



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΑΤΣΙΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΜΑΤΣΑΓΚΑΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ
ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΚΟΥΒΕΛΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΑΤΣΙΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΜΑΤΣΑΓΚΑΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ
ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΚΟΥΒΕΛΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κούβελου Γεωργίου: 28-3-2007

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 607^α/29-5-2007

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ματσάγκας Μιλτιάδης Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ελισάφ Μουσιός Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αρναούτογλου Ελένη Λέκτορας Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 17-9-2007

«Η επίδραση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε αγγειακούς ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία»

Η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή ανασυγκροτήθηκε ως εξής:

Επιβλέπων

Ματσάγκας Μιλτιάδης Επίκουρος Καθηγητής Άγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Αρναούτογλου Ελένη Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μηλιώνης Χαράλαμπος Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 759^α/14-2-2014

Ελισάφ Μουσιός	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κάτσιος Χρήστος	Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ξηροπόταμος Νικόλαος	Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αρναούτογλου Ελένη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος

Ματσάγκας Μιλτιάδης Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος
Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μηλιώνης Χαράλαμπος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-3-2014

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ανδρέας Φωτόπουλος
Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής

Η Γραμματέας του Τμήματος



ΜΑΡΙ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στη μνήμη του πατέρα μου...

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διεξαγωγή και ολοκλήρωση μιας τυχαιοποιημένης μελέτης συνιστά μια δύσκολη και επίπονη εργασία που απαιτεί τη συνδρομή πολλών ατόμων σε διάφορα επίπεδα. Γι' αυτό το λόγο θα ήθελα να ευχαριστήσω:

- τον Αν. Καθηγητή κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη και την Αν. Καθηγήτρια κα. Ελένη Αρναούτογλου για την πολύτιμη βοήθεια και επιστημονική επίβλεψη καθόλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.
- την κα. Χριστίνα Κωστάρα και την Αν. Καθηγήτρια κα. Ελένη Μπαιρακτάρη για τη διενέργεια των μετρήσεων καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές τους.
- τον ειδικευόμενο αγγειοχειρουργικής κ. Νεκτάριο Παπά για τη συμμετοχή του στη συλλογή των δειγμάτων και τη βοήθεια στην παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το δάσκαλό μου και επιβλέποντα της παρούσας μελέτης Αν. Καθηγητή κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα για την πολυετή υποστήριξή του στη διενέργεια και ολοκλήρωση της μελέτης και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την αέναη προσπάθειά του να γίνω καλύτερος ιατρός.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Καρδιαγγειακός κίνδυνος και αγγειακή χειρουργική	σελ.
1.1 Γενικά	6
1.2 Ανευρυσματική νόσος	6
1.3 Καρωτιδική νόσος	7
1.4 Περιφερική αρτηριακή νόσος	8
2. Λιπιδαιμικό προφίλ	10
3. Στατίνες	
3.1. Μηχανισμός δράσης	12
3.2. Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών	13
3.3 Ροζουβαστατίνη	14
4. Ανεπιθύμητες ενέργειες στατινών	
4.1 Γενικά	15
4.2 Ροζουβαστατίνη και ανεπιθύμητες ενέργειες	17
5. Χρήση των στατινών στην αγγειοχειρουργική	
5.1 Καρδιακά συμβάματα- Καρδιακός θάνατος	19
5.2 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	20
6. Εξετιμίμπη	
6.1 Μηχανισμός δράσης	25
6.2 Μελέτες συνδυασμένης θεραπείας για μείωση χοληστερόλης	26
6.3 Εξετιμίμπη και καρδιαγγειακά συμβάματα	27
7. hs-CRP	
7.1 hs-CRP και αθηροσκλήρωση	29

7.2 Προγνωστική αξία της hs-CRP στην καρδιαγγειακή νόσο	30
7.3 hs-CRP και υπολιπιδαιμική θεραπεία	31
7.4 hs-CRP στην αγγειοχειρουργική	32
8. β-αποκλειστές	32
9. Νεφρική λειτουργία και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις	
9.1 Γενικά	34
9.2 Πρωτεϊνουρία	34
9.3 Σταδιοποίηση χρόνιας νεφρικής νόσου	36
9.4 Χρόνια νεφρική νόσος και έκβαση	36
9.5 Χρόνια νεφρική νόσος και Στατίνες	37
10. Επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία	38
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Σκοπός της μελέτης	43
2. Μεθοδολογία	44
3. Αποτελέσματα	50
4. Συζήτηση-Συμπεράσματα	64
5. Περίληψη	72
6. Abstract	74
7. Βιβλιογραφία	76
8. Βραβεία – Δημοσιεύσεις – Ανακοινώσεις	93
9. Βιογραφικό σημείωμα	98

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Καρδιαγγειακός κίνδυνος και αγγειακή χειρουργική

1.1 Γενικά

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές αντιπροσωπεύουν μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση και επηρεάζουν σημαντικά τόσο την πρόωμη όσο και την αψώτερη πρόγνωση.¹ Στην Ευρώπη, η θνητότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα σε αυτή την ομάδα των ασθενών υπολογίζεται περίπου 2%.^{1,2} Ο επιπολασμός της συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής βλάβης του μυοκαρδίου κατά την περιεγχειρητική περίοδο υπολογίζεται από 14 έως 47%, αντικατοπτρίζοντας την αυξημένη πιθανότητα υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους επεμβάσεις.² Οι Herzer και συν. πραγματοποιώντας στεφανιογραφία σε 1000 ασθενείς που είχαν προγραμματισθεί για αγγειοχειρουργική επέμβαση βρήκαν ότι μόνο 8% από αυτούς παρουσίαζαν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.³ Πιο πρόσφατες μελέτες, εφαρμόζοντας λειτουργικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου επιβεβαίωσαν τις παρατηρήσεις της παραπάνω μελέτης. Πιο συγκεκριμένα σε μια μελέτη 1097 ασθενών προ αγγειοχειρουργικής επέμβασης, η συχνότητα ανωμαλιών του καρδιακού τοιχώματος στην ηρεμία ανήλθε σε περίπου 50%, ενώ περίπου 20% των ασθενών έπασχε από συμπτωματική ισχαιμία του μυοκαρδίου κατά την προσπάθεια.⁴

1.2 Ανευρυσματική νόσος⁵

Η κοινή μορφή του ανευρυσματος της κοιλιακής αορτής συνιστά εκδήλωση μιας πολύπλοκης και πολυπαραγοντικής αγγειακής διαταραχής. Η παθογένεια της που μοιράζεται στοιχεία με την αθηροσκληρωτική νόσο δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η κοινή συσχέτιση τους με παράγοντες κινδύνου όπως κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία είναι γνωστή. Η ανευρυσματική νόσος σχετίζεται επίσης με την παρουσία στεφανιαίας και αγγείο-εγκεφαλικής αθηροσκληρωσης. Μόνο 6% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ανευρυσματος κοιλιακής αορτής έχουν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία στην προεγχειρητική στεφανιογραφία, ενώ ποσοστό μεγαλύτερο από 55% των ασθενών έχουν σημεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου στο

προεγχειρητικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. 20% των ασθενών αυτών έχουν αθηροσκληρωτική νόσο των καρωτιδών.¹⁻⁵

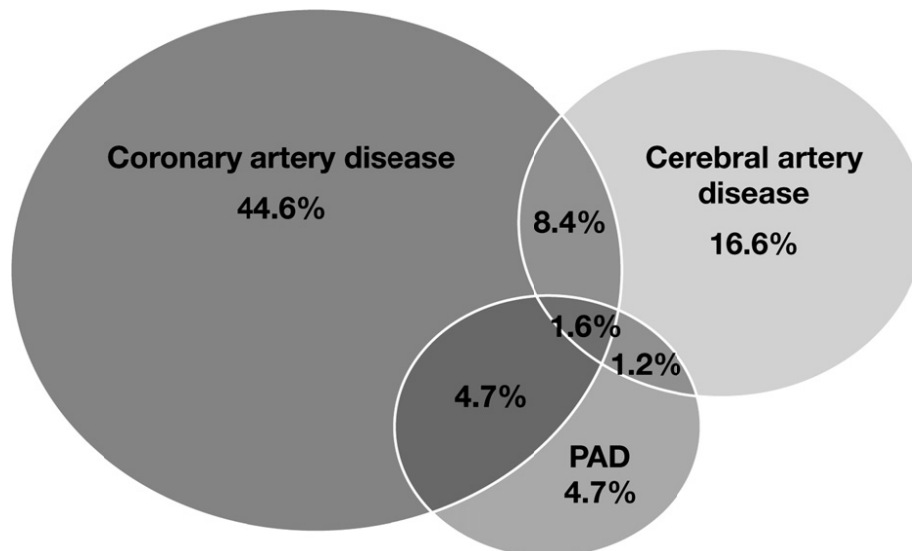
1.3 Καρωτιδική νόσος

Η αθηροσκληρωτική νόσος της καρωτίδος έχει συσχετισθεί με κοινούς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης άλλων αγγειακών δομών.^{6,7} Η εξέλιξη της καρωτιδικής νόσου παράλληλα επηρεάζεται από τους ίδιους παράγοντες κινδύνου. Η καρωτιδική νόσος συνήθως ανευρίσκεται σε συσχέτιση με την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων και περιφερικών αγγείων.⁸⁻¹¹ Οι Craven και συν κατέδειξαν ότι η μέτρηση του CIMT σχετίζεται ισχυρά και ανεξάρτητα με τη στεφανιαία νόσο σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών και αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την αναγνώριση των ασθενών με στεφανιαία νόσο (>50% στένωση σε οποιοδήποτε στεφανιαίο αγγείο).¹² Οι άνδρες με CIMT στο κατώτερο τεταρτημόριο έχουν 6 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, ενώ άνδρες με CIMT στο ανώτερο τεταρτημόριο έχουν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από στεφανιαία νόσο 3-4 αγγείων.¹³ Τα ευρήματα είναι παρόμοια στο γυναικείο πληθυσμό, όχι όμως τόσο δραματικά.¹⁰⁻¹³

Παράλληλα η εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου της καρωτίδας έχει προγνωστική σημασία. Οι Hodis και συν μελέτησαν για περίπου 9 έτη την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς που συμπλήρωσαν τα δύο έτη στη μελέτη Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study και βρήκαν ότι για κάθε 0.03 mm αύξηση του CIMT ο σχετικός κίνδυνος για μη-θανατηφόρο OEM ή καρδιακό θάνατο ήταν 2.2 και ο σχετικός κίνδυνος για οποιοδήποτε στεφανιαίο επεισόδιο ήταν 3.1.¹⁴

Η στενή συσχέτιση της καρδιακής και καρωτιδικής νόσου διαφαίνεται και από τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση, είτε ανοικτή είτε ενδαγγειακή. Για να εκτιμήσουν την επίπτωση του περιεγχειρητικού ΠΕΜ σε ασθενείς μετά από επέμβαση καρωτιδών οι μελετητές της CREST πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση ώστε να εξακριβώσουν την προγνωστική σημασία του OEM σε ασθενείς μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική.¹⁵ Σε αυτή τη μελέτη ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος και μέτρηση ειδικών καρδιακών βιοχημικών δεικτών (τροπονίνη I ή T, CK και CK-MB) πραγματοποιήθηκε πριν και μετά την επέμβαση. Στους 2502 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, 14 OEM παρατηρήθηκαν στην ομάδα της

αγγειοπλαστικής και 28 OEM στην ομάδα της ενδαρτηρεκτομής (hazard ratio, 0.5; $p=0.03$). Επιπρόσθετα, 8 ασθενείς της πρώτης ομάδας και 12 της δεύτερης είχαν άνοδο μόνο των βιοχημικών δεικτών, χωρίς όμως σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0.36$). Η θνητότητα για τα πρώτα 4 έτη ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που υπέστησαν OEM περιεγχειρητικά (HR 3.4; $p<0.001$) ή είχαν αύξηση των καρδιακών δεικτών (HR, 3.57; $p=0.005$), σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν. Με άλλα λόγια, οι ασθενείς με OEM ή μόνο αυξημένους καρδιακούς δείκτες είχαν 3 με 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε σχέση με τους υπόλοιπους, ακόμη και μετά από προσαρμογή για σημαντικά βασικά χαρακτηριστικά (ηλικία, ΣΔ και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου).



Εικόνα 1. Η συσχέτιση στεφανιαίας, καρωτιδικής και περιφερικής αρτηριακής νόσου

1.4 Περιφερική αρτηριακή νόσος¹⁶

Μελέτες που αφορούν την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΠΑΝ έχουν δείξει ότι το ιστορικό, η κλινική εξέταση και το ηλεκτροκαρδιογράφημα αναγνωρίζουν την παρουσία ΣΝ και αγγειακής εγκεφαλικής νόσου (ΑΕΝ) στο 40% με 60% των ασθενών αυτών. Στη μελέτη PARTNERS 13% του πληθυσμού είχε κνημοβραχιόνιο δείκτη (ΚΒΔ) <0.9 χωρίς συμπτώματα ΣΝ και ΑΕΝ, 16% είχαν ΠΑΝ και συμπτωματική ΣΝ και ΑΕΝ, ενώ 25% παρουσίαζαν συμπτωματική ΣΝ και ΑΕΝ και φυσιολογικό ΚΒΔ.¹⁷ Στην

ασυμπτωματική ΠΑΝ, η διάγνωση της ΣΝ εξαρτάται από την ευαισθησία της μεθόδου διάγνωσης που εφαρμόζεται. Σύμφωνα με τα δεδομένα της πρωτοβάθμιας φροντίδας, περίπου οι μισοί που διαγιγνώσκονται με ΠΑΝ πάσχουν από ΣΝ και ΑΕΝ, ενώ στους ασθενείς που παραπέμπονται σε νοσοκομείο η συχνότητα είναι ακόμη μεγαλύτερη. Η σοβαρότητα της ΣΝ, όπως εκτιμάται από τη κλασική και την αξονική στεφανιογραφία, συσχετίζεται με τη ΠΑΝ. Παράλληλα οι ασθενείς με τεκμηριωμένη ΣΝ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από ΠΑΝ. Η επίπτωση της ΠΑΝ σε ασθενείς με ΣΝ ποικίλει σε διάφορες μελέτες από 10% έως 30%. Μελέτες σε ευρήματα αυτοψιών έδειξαν ότι οι ασθενείς που πεθαίνουν από ΟΕΜ έχουν διπλάσια πιθανότητα να έχουν σημαντικές στενώσεις στις λαγόνιες αρτηρίες και στις καρωτίδες σε σύγκριση με τους ασθενείς που πεθαίνουν από άλλες αιτίες.

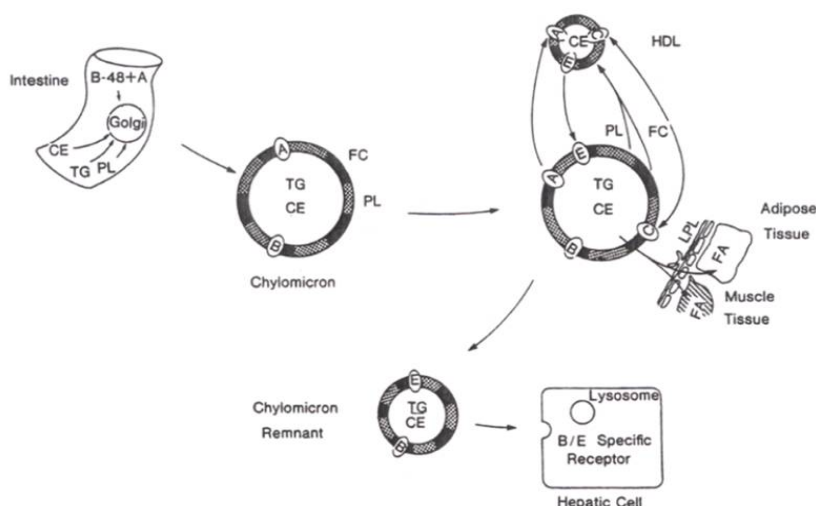
Η σχέση μεταξύ ΠΑΝ και αγγειακής εγκεφαλικής νόσου φαίνεται να είναι πιο αδύναμη σε σχέση με τη ΣΝ. Μετά από έλεγχο με έγχρωμο Duplex υπερηχογράφημα βρέθηκε ότι η καρωτιδική νόσος υπάρχει στο 26-50% των ασθενών που πάσχουν από διαλείπουσα χωλότητα, ενώ μόνο το 5% των ασθενών με ΠΑΝ θα έχουν ιστορικό κάποιου αγγειακού εγκεφαλικού συμβάματος. Ταυτόχρονα υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του καρωτιδικού ενδοθηλίου και του ΚΒΔ.

Υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ εγκεφαλικής, στεφανιαίας και περιφερικής αρτηριακής νόσου όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα. Στη μελέτη REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) από τους ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ 4.7% είχαν ταυτόχρονη ΣΝ, 1.2% είχαν ΑΕΝ, ενώ 1.6% είχαν και τα δύο.¹⁸ Συνολικά στη μελέτη αυτή 65% των ασθενών με ΠΑΝ είχαν και κάποια άλλη συνοδό αγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα σε μια προοπτική μελέτη 1886 ασθενών ηλικίας άνω των 62 ετών μόνο 37% των ασθενών δεν είχαν κάποια ένδειξη πάθησης σε κάποιες από τις παραπάνω αγγειακές περιοχές.¹⁹

2. Λιπιδαιμικό προφίλ

Τα λιπίδια και οι λιποπρωτείνες είναι απαραίτητα για μια πλειάδα βιοχημικών διεργασιών και δρουν ως ορμόνες και αποθήκες ενέργειας, ενώ ταυτόχρονα αποτελούν κύρια συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης.

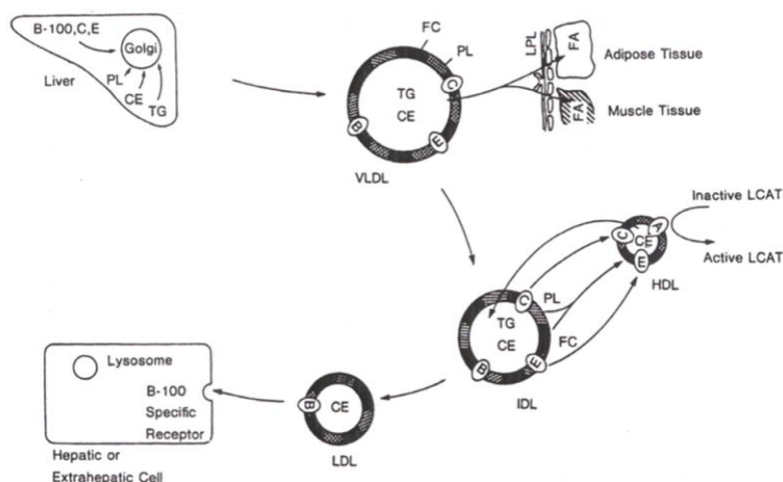
Η χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα ως χυλομικρά (Εικόνα 2). Τα χυλομικρά είναι κυρίως τριγλυκερίδια (90%) συνδυασμένα με χοληστερόλη και απολιποπρωτείνες B-48 και A. Σε συνδυασμό με τη HDL, την απολιποπρωτεΐνη E και τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, ένα μικρό μέρος των ελεύθερων λιπαρών οξέων απελευθερώνεται από το σύμπλεγμα χυλομικρών-τριγλυκεριδίων.



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση της απορρόφησης των λιπιδίων

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται εν συνεχεία από τα μυϊκά ή λιπώδη κύτταρα. Τα εναπομείναντα χυλομικρά τα οποία περιέχουν το 80-90% των αρχικών τριγλυκεριδίων μπορούν εν συνεχεία να εισέλθουν στα ηπατικά κύτταρα. Τα ηπατικά κύτταρα συνθέτουν τη VLDL που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια και την απεκκρίνουν στη συστηματική κυκλοφορία (Εικόνα 3). Η απολιποπρωτεΐνη CII ενεργοποιεί την πρωτεϊνική λιπάση η οποία απελευθερώνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η εναπομείνουσα ποσότητα της VLDL μπορεί είτε να επαναπροσληφθεί από τα ηπατοκύτταρα είτε να μετατραπεί σε IDL. Εν συνεχεία ο μεταβολισμός οδηγεί στη LDL, ενώ το μεγαλύτερο

τμήμα των τριγλυκεριδίων της VLDL έχει αντικατασταθεί από χοληστερόλη.



Εικόνα 3. Ηπατικός κύκλος των λιπιδίων

Τα κυριότερα είδη λιπιδίων και πρωτεϊνών φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

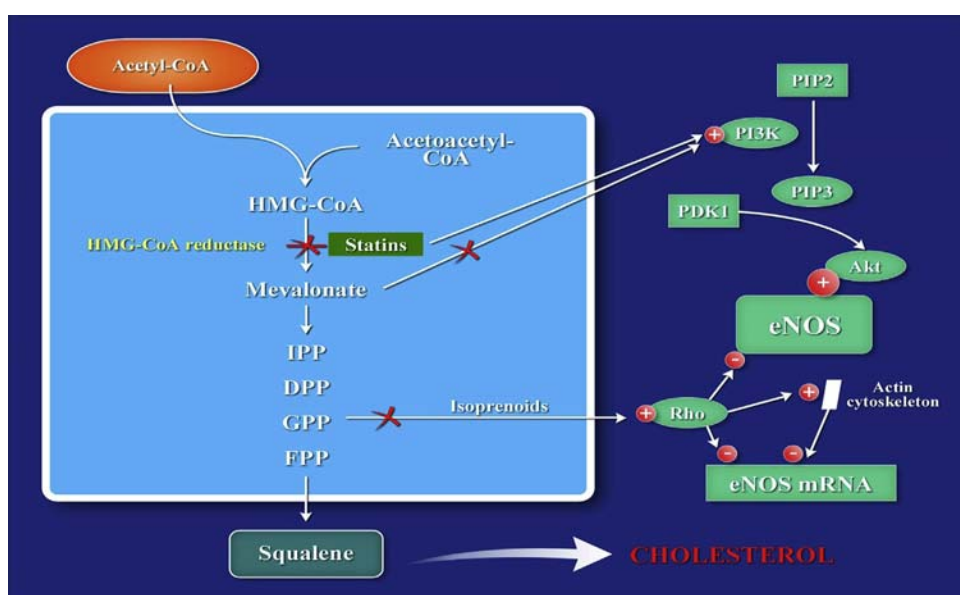
Κύρια λιπίδια και πρωτεΐνες των διαφόρων κατηγοριών λιποπρωτεϊνών					
	Χυλομικρά	VLDL	IDL	LDL	HDL
Κύρια λιπίδια	TG	TG	TG,CE	CE	Phospholipids
Κύριες πρωτεΐνες	AI, B-48, CI-CIII	B-100, CI-III, E	B-100, E	B-100	AI, AII

Οι δυσλιπιδαιμίες είναι οι διαταραχές (ποσοτικές ή ποιοτικές) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (LDL, χυλομικρά, HDL, VLDL) που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό. Ο στόχος της LDL μετά από θεραπευτική αγωγή εξαρτάται από εκτίμηση του επιπέδου κινδύνου όπως προκύπτει από το ιστορικό του ασθενούς.

3. Στατίνες

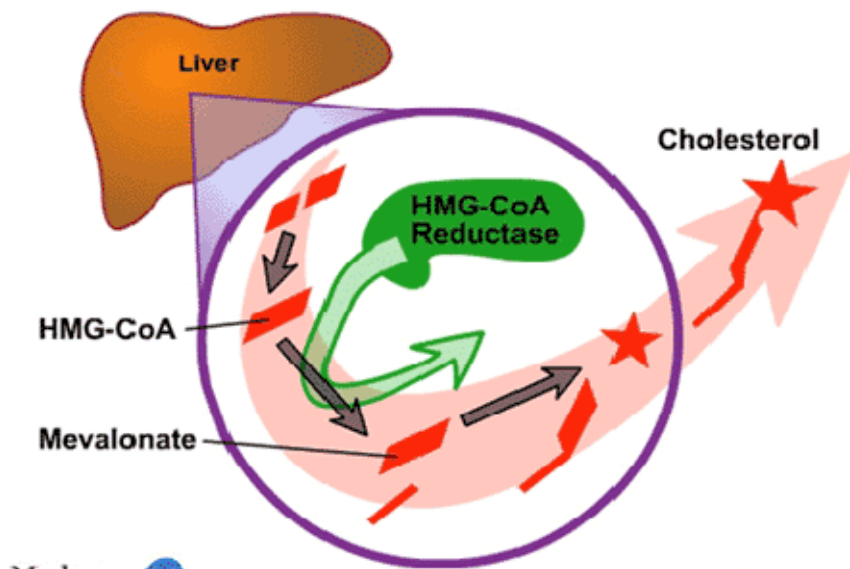
3.1 Μηχανισμός δράσης

Οι στατίνες συνιστούν τα πλέον ισχυρά φάρμακα στη μείωση της LDL-C. Ωστόσο είναι λιγότερο δραστικά στη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL.²³⁻²⁵ Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης συμβαίνει κυρίως στο ήπαρ και στο έντερο με τη συμμετοχή του ακέτυλου συνένζυμου Α και του ακετο-ακέτυλου συνένζυμου Α στο κυτταρόπλασμα και στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Τα φάρμακα αυτά δρουν ως αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3- μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου Α (HMG-CoA reductase), που αποτελεί το τελικό και χωρίς επιστροφή βήμα για τη σύνθεση της χοληστερόλης στο σημείο όπου το HMG-CoA μετατρέπεται σε μεβαλονικό οξύ. Οι στατίνες δρουν έτσι σε ένα πρώιμο στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, αναστέλλοντας τη σύνθεση του μεβαλονικού, του οποίου η διαθέσιμη ποσότητα παίζει ρόλο στο ρυθμό της σύνθεσης της χοληστερόλης. Η προκύπτουσα μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στα ηπατικά κύτταρα από τη δράση των στατινών πυροδοτεί την αύξηση της έκφρασης των ηπατικών υποδοχέων της LDL-C, με αποτέλεσμα να αυξάνει η απόσυρση της LDL-C και των πρόδρομων μορφών αυτής από την κυκλοφορία. Κατά μέσο όρο η χορήγηση στατίνης μειώνει τη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C κατά 17-35% και 24-49% αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώνονται κατά 13%, ενώ τα επίπεδα της HDL παρουσιάζουν αύξηση περίπου 5% μετά από θεραπεία με στατίνη.²⁶



Εικόνα 4. Ο δρόμος του μεβαλονικού και η λειτουργία του ενδοθηλίου

Η σύνθεση της χοληστερόλης παράγει μεβαλονικό και άλλα ενδιάμεσα παράγωγα, όπως διάφορες πυροφωσφατάσες. Σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, η απορρύθμιση της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO και η βιοσύνθεση του NO με τη βοήθεια των HMG-CoA αναστολέων αναστράφηκαν πλήρως με την παρουσία του L-μεβαλονικού.²⁷⁻²⁹ Ο σχηματισμός των παραγώγων του ισοπρενοειδούς, όπως του GGPP (geranylgeranyl pyrophosphate), οδηγεί στη πρενυλίωση της τριφωσφορικής γουανοσινάσης (GTPase) και ενεργοποιεί τις μικρές GTP-προσκολλόμενες Rho πρωτεΐνες.³⁰ Η προσθήκη γερανυλίου στις Rho πρωτεΐνες απορυθμίζει τη μεταγραφή του eNOS και αποτρέπει την ενεργοποίησή του. Η ενεργοποίηση του δρόμου της Rho A/Rho κινάσης αναστέλλει την έκφραση του eNOS και την ενζυματική δραστηριότητα στο αγγειακό ενδοθήλιο.



Εικόνα 5. Δράση των στατινών

3.2 Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών

Τα τελευταία χρόνια όμως έχουν βρεθεί και άλλες δράσεις των στατινών εκτός των υπολιπιδαιμικών οι οποίες ονομάζονται πλειοτροπικές.³¹⁻³⁵ Η ταυτόχρονη αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέως, το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο της χοληστερόλης, οδηγεί στη μείωση της σύνθεσης αρκετών μη στεροειδών ισοπρενοειδών μορίων (π.χ. δολιχόλες, ουμπικινόνη, ισοπεντενυλαδενοσίνη) τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο σε

διάφορες κυτταρικές λειτουργίες. Στο γεγονός αυτό αποδίδονται οι περισσότερες πλειοτροπικές δράσεις των στατινών. Αυτές οδηγούν σε μείωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μείωση του οξειδωτικού stress, αναστολή φλεγμονωδών αποκρίσεων, σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, αναστολή θρομβωτικών αποκρίσεων και τροποποίηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Οι στατίνες οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας του μονοξειδίου του αζώτου, γεγονός μείζονος σημασίας στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Δύο σημαντικές διαδικασίες της αθηρογένεσης αποτελούν η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός των αγγειακών μυοκυττάρων καθώς και η εναπόθεση λιπιδίων, κυρίως με τη μορφή εστέρων της χοληστερόλης, στο αγγειακό τοίχωμα. Το μεβαλονικό οξύ και τα άλλα ενδιάμεσα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης παίζουν ουσιαστικό ρόλο στις διαδικασίες αυτές και συνεπώς η αναστολή της σύνθεσης αυτών από τις στατίνες μπορεί άμεσα να επηρεάσει μείζονα γεγονότα στο αρτηριακό τοίχωμα κατά την αθηρογένεση. Πολλές από τις στατίνες κατέχουν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς δράσης όπως η αναστολή της οξείδωσης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, αναστολή της έκφρασης των υποδοχέων αποκομιδής και αναστολή της ενδοκυττάρωσης της οξειδωτικά τροποποιημένης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των στατινών είναι αλληλένδετες και με άλλες ευεργετικές δράσεις τους όπως η αναστολή της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και η αναστολή του πολλαπλασιασμού των μακροφάγων. Επίσης, οι στατίνες αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεΐνάσες οι οποίες εκκρίνονται από τα μακροφάγα κύτταρα των αθηρωματικών πλακών και με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η εξασθένιση και ρήξη του ινώδους περιβλήματος των αθηρωματικών πλακών. Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί μπορούν να δρουν συμπληρωματικά με την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών στην εμφάνιση των προστατευτικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα.

3.3 Ροζουβαστατίνη

Η ροζουβαστατίνη αποτελεί μια νέα στατίνη που δείχνει αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και στην επίτευξη των LDL-C στόχων, επιδεικνύοντας ταυτόχρονα παρόμοιο προφίλ ασφαλείας με τις υπόλοιπες στατίνες.³⁶⁻³⁸ Συνιστά μια συνθετική, υδρόφιλη στατίνη που διαθέτει το μεγαλύτερο αριθμό συνδέσεων με

τη HMG-CoA ρεδουκτάση.²⁶ Ως αποτέλεσμα της υδροφιλικής φύσης της, η ροζουβαστατίνη καταδεικνύει μια υψηλότερη εκλεκτικότητα για τα ηπατοκύτταρα (που οδηγεί σε μεγαλύτερη πρόσληψη) σε σχέση με άλλους ιστούς όπως νεφρά και σκελετικούς μύες.³⁹ Ταυτόχρονα δείχνει χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα και περιορισμένο μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP), συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού μέσω του CYP3A4, του ισοενζύμου που ενοχοποιείται για ένα μεγάλο αριθμό φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Ο μεταβολισμός της είναι περιορισμένος, κυρίως μέσω του CYP2C9 και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP2C19. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ροζουβαστατίνης είναι μεγάλος και υπολογίζεται περίπου 20 ώρες.³⁹

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών και πειραματικών μελετών έχει δείξει τη θετική επίδραση της ροζουβαστατίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου, την οξείδωση της LDL, τη φλεγμονή, τη σταθερότητα της πλάκας, στην αιμόσταση και την ομαλή λειτουργία του καρδιακού μυός και του νευρικού ιστού.

4. Ανεπιθύμητες ενέργειες στατινών

4.1 Γενικά

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες των στατινών είναι οι μυαλγίες/μυοπάθειες και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η ορολογία που περιγράφει τη μυοτοξικότητα των στατινών ποικίλλει. Για παράδειγμα, ως μυοπάθεια ορίζεται ο μυϊκός πόνος, η ευαισθησία ή η αδυναμία, που συνδυάζεται με παθολογική αύξηση των επιπέδων της κρεατινικής κινάσης (CK), η οποία υπερβαίνει το 10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Ωστόσο, η ομάδα εργασίας του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας, της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ αναφέρει τη μυοπάθεια υπό το γενικό όρο της πάθησης των μυών. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών στα μυϊκά κύτταρα φαίνεται ότι δεν είναι συχνές και είναι σχεδόν πάντα πλήρως αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας. Ενώ οι μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν σχεδόν αποτύχει να καταδείξουν σημαντικές επιπλοκές στο μυϊκό σύστημα, η μετα-ανάλυση των διπλών τυφλών, τυχαιοποιημένων με εικονικό φάρμακο μελετών ανέδειξε υψηλή συχνότητα μυοσίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (OR: 2.56, 95% CI:1.12-5.84), με τη μυοσίτιδα να ορίζεται

ως κρεατινική κινάση (CK) μεγαλύτερη από 10 φορές το ανώτατο όριο σε συνδυασμό με μυαλγίες.⁴⁰

Σε μια άλλη μελέτη του εθνικού συστήματος υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου βρέθηκε μετά από ανάλυση 90000 ασθενών ότι οι περισσότερες περιπτώσεις μυοπάθειας επισυμβαίνουν μέσα στις 12 πρώτες εβδομάδες μετά την αρχική χορήγηση στατίνης. Στις 12 εβδομάδες η συχνότητα εμφάνισης της μυοπάθειας ήταν περίπου 9%. Η ετήσια επίπτωση υπολογίστηκε περίπου 689 νέα περιστατικά ανά ένα εκατομμύριο ασθενών. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη η συχνότητα της εμφάνισης μυοπάθειας διέφερε ανάλογα με το είδος της χορηγούμενης στατίνης. Η φλουβαστατίνη παρουσίασε την υψηλότερη συχνότητα, ενώ η ροζουβαστατίνη και η ατορβαστατίνη τη μικρότερη.⁴¹

Οι υψηλότερες δόσεις στατινών έχουν συσχετισθεί με υψηλότερη συχνότητα μυοπάθειας. Πιο συγκεκριμένα η μελέτη SEARCH κατέδειξε ότι η χορήγηση 80 mg σιμβαστατίνης σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας και ραβδομύλωσης σε σχέση με τη χορήγηση 20mg.⁴² Ο κίνδυνος της μυοπάθειας και της ραβδομύλωσης με τη δόση των 80mg μειώθηκε από 5/1000 άτομα/έτος και 2/1000 άτομα/έτος αντίστοιχα στους 12 πρώτους μήνες σε 1/1000 άτομα/έτος και σε 0.4/1000 άτομα/έτος μετά τους 12 πρώτους μήνες αντίστοιχα. Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν την Αμερικάνικη Ομοσπονδία Φαρμάκων να προτείνει η υψηλή δόση της σιμβαστατίνης να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δοσολογία για 12 μήνες ή περισσότερο χωρίς σημεία και συμπτώματα σημαντικής μυϊκής τοξικότητας.⁴³

Σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας φαίνεται ότι διαδραματίζουν οι φαρμακολογικές ιδιότητες της κάθε στατίνης, όπως η μεγάλη θεραπευτική δοσολογία, η πρωτεϊνική δεσμευτική της ικανότητα, η διαλυτότητα και ο μεταβολισμός της στο κυτόχρωμα P450. Αναλυτικότερα, φαίνεται ότι η συγκέντρωση των στατινών στους ιστούς είναι μεγαλύτερη σε μεγαλύτερες δόσεις, στις λιπόφιλες (λιποδιαλυτές) στατίνες σε σχέση με τις υδρόφιλες (υδατοδιαλυτές) και σε περιπτώσεις αλληλεπίδρασης φαρμάκων που έχουν κοινό μεταβολικό μονοπάτι, όπως για παράδειγμα η κυκλοσπορίνη, που αναστέλλει τη δράση του CYP3A4 ισοενζύμου, με αποτέλεσμα να αυξάνει η συγκέντρωση στο πλάσμα των στατινών που ακολουθούν.

Ορισμός μυοτοξικότητας	
Μυοπάθεια	Ασθένεια των μυών, επίκτητη ή κληρονομική
Μυαλγία	Πόνος ή αδυναμία των μυών χωρίς αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK)
Μυοσίτιδα	Μυϊκή συμπτωματολογία με συνοδό αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK)
Ραβδομύλυση	Μυϊκή συμπτωματολογία με συνοδό παθολογική αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK) >10 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, ως αποτέλεσμα σοβαρής μυϊκής καταστροφής, που μπορεί να συνοδεύεται από μυοσφαιρινουρία και να είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς

4.2 Ροζουβαστατίνη και ανεπιθύμητες ενέργειες⁴⁴

Η ροζουβαστατίνη επιδεικνύει υψηλή υδροφιλικότητα και ηπατοεκλεκτικότητα, καθώς και χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα, ενώ υπόκεινται σε περιορισμένο μεταβολισμό μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Η ροζουβαστατίνη παρουσιάζει ένα ενδιαφέρον φαρμακοκινητικό προφίλ το οποίο είναι διαφορετικό σε σχέση με τις υπόλοιπες στατίνες.

Η θεραπεία με ροζουβαστατίνη σχετίζεται με σχετικά χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σοβαρής μυοπάθειας, ραβδομύλυσης και νεφρικής ανεπάρκειας. Η ασυμπτωματική άνοδος των ηπατικών ενζύμων παρατηρείται σε ποσοστά παρόμοια χαμηλά με τις λοιπές στατίνες. Η πρωτεϊνουρία που επάγεται από τη ροζουβαστατίνη φαίνεται να οφείλεται στην αναστολή της επαναπρόσληψης των μικρού μοριακού βάρους πρωτεϊνών από τα νεφρικά σωληνάκια. Οι υψηλές δόσεις της ροζουβαστατίνης έχουν συσχετισθεί και με επεισόδια νεφρικής ανεπάρκειας. Παράλληλα, ευρήματα από τη μελέτη JUPITER έχουν δείξει ότι η

ροζουβαστατίνη μπορεί να αυξάνει σε μικρό ποσοστό τη συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη καθώς και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε μεγάλους σε ηλικία ασθενείς με πολλαπλούς επιβαρυντικούς παράγοντες και χαμηλά επίπεδα φλεγμονής. Οι κλινικές μελέτες δεν απέδειξαν κάποια συσχέτιση της ροζουβαστατίνης με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών.

Τα φάρμακα που ανταγωνίζονται το μοριακό μεταφορέα ανιόντων 1B1 παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα αλληλεπιδράσεων με τις στατίνες. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται όταν η ροζουβαστατίνη συγχορηγείται με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, κυκλοσπορίνη, κεμφιπροζόλη και αντιρετροικά φάρμακα, καθώς και η δυνητική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση των φαρμάκων αυτών με τη ροζουβαστατίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας. Από την άλλη μεριά, ο συνδυασμός ροζουβαστατίνης με φενοφιμπράτη, εξετιμίμπη, ριφαμπικίνη ή κλοπιδογρέλη φαίνεται να είναι ασφαλής καθώς δεν υπάρχει κάποια ένδειξη που να υποστηρίζει κάποια φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση της ροζουβαστατίνης με κάποια από τα παραπάνω φάρμακα.

5. Χρήση των στατινών στην αγγειοχειρουργική

Η περιεγχειρητική χορήγηση στατινών φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των ποσοστών θνητότητας και νοσηρότητας (καρδιαγγειακά συμβάματα, OEM και ΑΕΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτή ή ενδαγγειακή αγγειοχειρουργική επέμβαση.⁴⁵⁻⁴⁸ Η προεγχειρητική θεραπεία με στατίνη σχετίζεται με σημαντική μείωση της περιεγχειρητικής και μακρόχρονης θνητότητας, των καρδιαγγειακών συμβαμάτων καθώς και της συχνότητας μετεγχειρητικών επιπλοκών, οδηγώντας σε μείωση των ημερών νοσηλείας.⁴⁹

5.1 Καρδιακά συμβάματα- Καρδιακός θάνατος

Η προεγχειρητική χορήγηση στατίνης σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό ισχαιμίας του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά, χαμηλότερα επίπεδα τροπονίνης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτές ή ενδαγγειακές επεμβάσεις.^{50,51} Υψηλότερη δόση στατίνης σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με μια μέτρια δόση.⁵⁰ Μια προοπτική μελέτη εκτίμησε την επίδραση της υψηλής δόσης στατίνης και των χαμηλών επιπέδων της LDL-C στην καρδιακή έκβαση σε 359 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική επέμβαση ανευρυσματικής νόσου (n=175), περιφερικής αρτηριακής νόσου (n=127) και κωρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (n=57).⁵⁰ Υψηλότερες δόσεις στατίνης σχετίστηκαν με χαμηλότερη συχνότητα MI (OR:0.85; 95% CI: 0.76-0.93), απελευθέρωση τροπονίνης (OR:0.84; 95% CI: 0.76-0.93), καρδιακά συμβάματα τις πρώτες 30 ημέρες (OR:0.62; 95% CI: 0.40-0.96) και όψιμων (OR:0.76; 95% CI: 0.65-0.89), ακόμη και μετά τη διόρθωση για την επίδραση των απολύτων τιμών της LDL-C.

Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης από τους 577 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση (300 ενδαρτηρεκτομές κωρωτίδων, 179 επεμβάσεις για επαναγγείωση κάτω άκρου, 98 επεμβάσεις για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής) οι μισοί περίπου (52%) ελάμβαναν στατίνη.⁵² Σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης 2 ετών η θνητότητα ήταν σχεδόν τριπλάσια (16%) στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνη σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν. Ομοίως ο συνδυασμός περιεγχειρητικής εμφάνισης OEM και θνητότητας είχαν σημαντική διαφορά στη συχνότητα μεταξύ των δύο ομάδων (27% και 11% αντίστοιχα). Οι συγγραφείς συμπεραναν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε

μείζονα αγγειοχειρουργική επέμβαση και λαμβάνουν στατίνη παρουσιάζουν 57% μικρότερη πιθανότητα να υποστούν περιεγχειρητικά OEM ή θάνατο στα 2 πρώτα έτη της παρακολούθησής τους.⁵²

5.2 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδος λόγω συμπτωματικής καρωτιδικής νόσου παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία.⁵³ Σε μια μελέτη 1361 ασθενών (660 συμπτωματικών και 901 ασυμπτωματικών) βρέθηκε ότι η προεγχειρητική χορήγηση στατινών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης AEE προ της επέμβασης.⁵⁴

Όσον αφορά την επίδραση της περιεγχειρητικής χορήγησης στατίνης στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδος έχει πραγματοποιηθεί μια μελέτη 10ετούς διάρκειας στο ινστιτούτο Johns Hopkins.⁵⁵ Σε αυτή τη μελέτη 1566 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδος (126 ασθενείς/8% σε συνδυασμό με αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Η χορήγηση στατίνης σχετίστηκε με μείωση κατά την περιεγχειρητική περίοδο της συχνότητας των AEE (1.2% vs 4.5%, $p<0.01$), της θνητότητας (0.3% vs 2.1%, $p<0.01$) και της διάρκειας νοσηλείας (διάμεσος τιμή 2 ημέρες vs 3 ημέρες, $p<0.05$). Η περιεγχειρητική χορήγηση στατίνης φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα AEE κατά 3 φορές (OR=0.35; 95% CI:0.15-0.85; $p<0.05$) και του θανάτου κατά 5 φορές (OR=0.20; 95% CI: 0.04-0.99; $p=0.05$).

Επιπρόσθετα, οι Kennedy και συν μελέτησαν αναδρομικά 3360 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδος στον Καναδά.⁵⁶ Η θεραπεία με στατίνη στους συμπτωματικούς ασθενείς σχετίστηκε με μείωση της νοσοκομειακής θνητότητας και της εμφάνισης AEE όχι όμως και των καρδιακών συμβαμάτων. Η επίδραση αυτή δεν παρατηρήθηκε στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οι συμπτωματικοί ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη προ της ενδαρτηρεκτομής παρουσίασαν 45% μείωση στη συχνότητα AEE ή θανάτου με παρόμοιους ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνη.

Παρόμοια θετική επίδραση της χορήγησης στατίνης έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική καρωτίδος. Οι Groschel και συν μελέτησαν 180 συμπτωματικούς ασθενείς και κατέδειξαν ότι η χορήγηση στατίνης για τουλάχιστον 1 εβδομάδα προ της επέμβασης σχετιζόταν με χαμηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών

συμβαμάτων (συνδυασμός ΑΕΕ, ΟΕΜ και θανάτου) σε σύγκριση με τη μη χορήγηση στατίνης (4% vs 15%, $p < 0.05$).⁵⁷ Σε αυτή την αναδρομική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την προεγχειρητική χορήγηση στατινών ως το μοναδικό παράγοντα για την εμφάνιση κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος.

Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη οι Verzini και συν συμπεριέλαβαν 1083 συνεχόμενους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική καρωτίδος με σκοπό να διαπιστώσουν εάν η θεραπεία με στατίνη συσχετίζεται με τον περιεγχειρητικό και απώτερο κίνδυνο για ΑΕΕ, θνητότητα και επαναστένωση.⁶² Σε αυτή τη μελέτη θεραπεία με στατίνη σχετίστηκε με κατά 3 φορές μείωση της συχνότητας περιεγχειρητικού ΑΕΕ και θανάτου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνη (OR:0.327; 95% CI: 0.13-0.80; $p=0.016$). Η επίδραση αυτή ήταν πιο έκδηλη στους συμπτωματικούς ασθενείς. Οι στατίνες σχετίστηκαν με μείωση και του απώτερου κινδύνου για ΑΕΕ (HR: 0.14; 95% CI: 0.018-1.08; $p=0.059$) σε διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών.^{63,64}

Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών φαίνεται να ευθύνονται και στη νόσο των καρωτίδων για τα παραπάνω ευεργετικά αποτελέσματα. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να ελαττώσουν την αγγειογένεση στο εσωτερικό της πλάκας, ενός παράγοντα που προωθεί την αύξηση και την αποσταθεροποίηση της καρωτιδικής αθηροσκληρωτικής πλάκας.⁶⁵ Επιπρόσθετα η αντιφλεγμονώδης δράση των στατινών τόσο τοπικά στην καρωτιδική πλάκα όσο και στους συστηματικούς φλεγμονώδεις παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.^{63,64}

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας συνιστούν τη χορήγηση στατίνης σε όλους τους ασθενείς προ, κατά τη διάρκεια και μετά από την επέμβαση για καρωτιδική νόσο.⁶²

Μελέτη (έτος)	Σχεδιασμός μελέτης	Αποτελέσματα
Kennedy και συν. (2005)	Αναδρομική, πολυκεντρική (4) ανάλυση δεδομένων από 3360 καρωτιδικές ενδαρτηρεκτομές	Οι ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες πριν από ενδαρτηρεκτομή για συμπτωματική νόσο είχαν 45% μείωση στη συχνότητα ΑΕΕ ή θανάτου σε σχέση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν (OR:0.55, 95% CI: 0.32-0.95; p=0.045)
McGirt και συν (2005)	Αναδρομική, μονοκεντρική ανάλυση όλως των καρωτιδικών ενδαρτηρεκτομών από 1994 έως 2004	<ul style="list-style-type: none"> - Σε σύγκριση με τη μη χρήση, η χορήγηση στατίνης σχετίστηκε με μείωση των περιεγχειρητικών ΑΕΕ (4.5% vs 2.1%, p<0.01), των παροδικών ισχαμικών επεισοδίων (3.6% vs 1.5%, p<0.01), της θνητότητας (2.1% vs 0.3%, p<0.01) και της διάρκειας νοσηλείας (διάμεσος τιμή 2 vs 3 ημέρες, p<0.05) - Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η χορήγηση στατίνης σχετίστηκε ανεξάρτητα με 3 και 5 φορές μεγαλύτερη μείωση στη πιθανότητα ΑΕΕ και θανάτου αντίστοιχα.
Veselka και συν. (2006)	Αναδρομική ανάλυση της επίδρασης της χορήγησης προεπεμβατικά στατίνης στη συχνότητα OEM σε 400 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική	<ul style="list-style-type: none"> - Η συχνότητα του OEM ήταν 12% στους ασθενείς υπό στατίνη και 20% στους ασθενείς χωρίς στατίνη (p=0.04)

	στεφανιάων	<ul style="list-style-type: none"> - Στην πολυπαραγοντική μελέτη η θεραπεία με στατίνη ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος αρνητικός παράγοντας νέκρωσης του μυοκαρδίου με βάση την μετεπεμβατική ανύψωση των επιπέδων της τροπονίνης.
Brooke και συν. (2007)	Αναδρομική, μονοκεντρική ανάλυση όλων των καρωτιδικών ενδαρτηρεκτομών από 1994-2004	<ul style="list-style-type: none"> - Η προεγχειρητική χορήγηση στατίνης σχετιζόταν ανεξάρτητα με 28% μείωση της πιθανότητας κάποιου ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (p=0.01)
Feringa και συν. (2007)	Προοπτική ανάλυση της σχέσης της δοσολογίας της στατίνης με τα καρδιαγγειακά συμβάματα	<ul style="list-style-type: none"> - Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, χαμηλότερα επίπεδα LDL-C (κάθε 10 mg/dl) σχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα OEM (OR 0.87; 95% CI: 0.8-0.95), απελευθέρωσης τροπονίνης T (OR 0.89; 95% CI: 0.82-0.96), καρδιακά συμβάματα 30 ημερών (or 0.89; 95% CI: 0.78-1.00) και απώτερα (HR: 0.91; 95% CI: 0.84-0.96). - Οι υψηλότερες δόσεις στατίνης (για κάθε 10% της μέγιστης προτεινόμενης δόσης) σχετίστηκαν με χαμηλότερη συχνότητα OEM, απελευθέρωσης τροπονίνης T και καρδιακών

Hara και συν (2009)	Προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης επιθετικής και καθόλου αγωγής με στατίνη πριν από αγγειοπλαστική στεφανιαίων	<p>συμβαμάτων 30 ημερών και απώτερων.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 ημέρες μετά την επέμβαση, οι χρήστες στατίνης είχαν μικρότερη αύξηση της CK σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν (84 ± 17 vs 180 ± 68 IU/l, αντίστοιχα; $p=0.02$) - Η αύξηση της CK-MB έτεινε να είναι μικρότερη στην ομάδα της στατίνης (3.2 ± 1.9 vs 7 ± 3 IU/l, αντίστοιχα; $p=0.07$) - Τα επίπεδα του BNP έτειναν να είναι χαμηλότερα στην ομάδα της στατίνης (3.2 ± 1.9 vs 7 ± 3 pg/ml, αντίστοιχα; $p=0.07$)
Desai και συν (2010)	Μονοκεντρική αναδρομική ανάλυση 577 καρωτιδικών ενδαρτηρεκτομών	<ul style="list-style-type: none"> - Περιεγχειρητικά OEM παρατηρήθηκε στο 6% των ασθενών υπό στατίνη και στο 14% των ασθενών χωρίς στατίνη ($p=0.001$). - Περιεγχειρητικά OEM ή θάνατος παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών υπό στατίνη και στο 27% των ασθενών χωρίς στατίνη ($p<0.0001$). - Η θνητότητα 2 ετών ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς υπό στατίνη (6%) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν (16%),

6. Εξετιμίμπη

6.1 Μηχανισμός δράσης^{63,64}

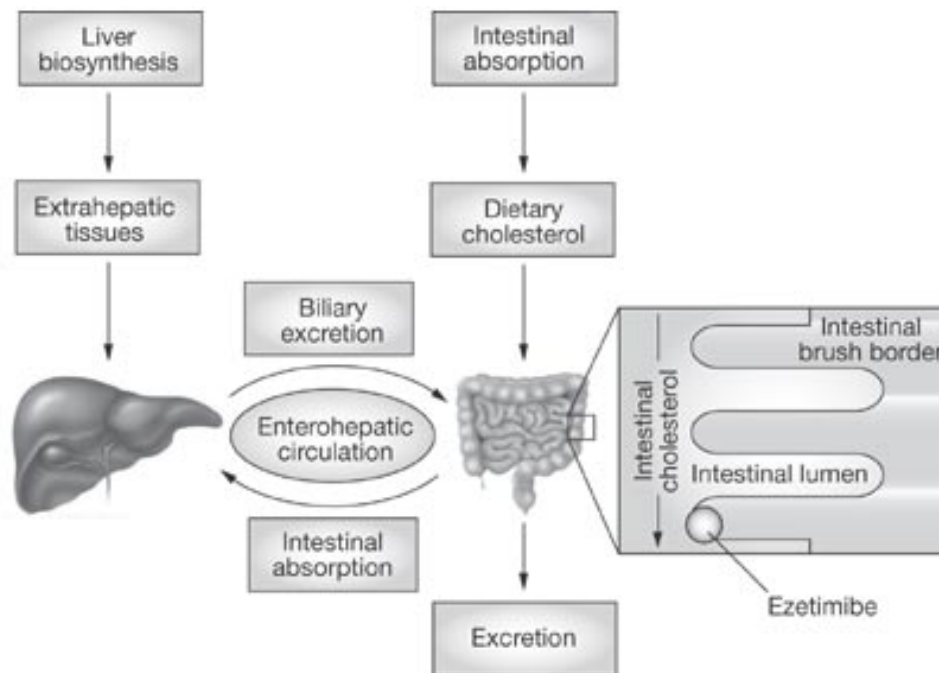
Τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα ρυθμίζονται με ειδικούς παλίνδρομους μηχανισμούς που έχουν σκοπό την ισορροπία μεταξύ της χοληστερόλης που παράγεται ενδογενώς και της χοληστερόλης που προσλαμβάνεται εξωγενώς και απορροφάται στο έντερο. Υπολογίζεται ότι το 55% περίπου της προσλαμβανόμενης χοληστερόλης απορροφάται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της απορρόφησης της χοληστερόλης δεν είναι επακριβώς γνωστός, φαίνεται ότι η πρόσφατα αναγνωρισμένη πρωτεΐνη Niemann-Pick C1 Like 1 (NP-C1L1) διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο. Η κύρια δράση των στατινών είναι η μείωση της παραγωγής χοληστερόλης στο ήπαρ μέσω της αναστολής της HMG-CoA ρεδουκτάσης, του κύριου ενζύμου για τη σύνθεση της χοληστερόλης.

Έχει αποδειχθεί ότι η μείωση της παραγωγής της χοληστερόλης από τη στατίνη συνοδεύεται με μια αύξηση της απορρόφησης της χοληστερόλης στο ΓΕΣ. Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι στατίνες, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, διεγείρουν την έκφραση της NP-C1L1 στο έντερο.

Η εξετιμίμπη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας απορρόφησης της χοληστερόλης που δρά στο έντερο αναστέλλοντας τη μεταφορά χοληστερόλης που προέρχεται από διαιτητικές και χολικές πηγές και των σχετικών φυτοστερολών μέσω του εντερικού τοιχώματος χωρίς να παρεμβαίνει στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιποδιαλυτών βιταμινών, των λιπαρών οξέων ή των χολικών αλάτων.

Η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως από τον εντερικό βλεννογόνο ιδιαίτερα στη γλυκουρονιδιωμένη μορφή και κυκλοφορεί επανελλειμένα στο εντεροηπατικό σύστημα γεγονός που συμβάλλει στην παρατεταμένη διάρκεια δράσης και στο μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής (22 ώρες). Η εξετιμίμπη προσκολλάται στην πρωτεΐνη NP-C1L1 τόσο των επιθηλιακών κυττάρων του ΓΕΣ όσο και των ηπατοκυττάρων. Επιπρόσθετα της άμεσης αυτής δράσης, η μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης οδηγεί σε αποδιοργάνωση των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων και αύξηση της εισόδου της LDL στα κύτταρα.

Η δράση αυτή της εξετιμίμπης οδήγησε στη ταυτόχρονη χορήγηση στατίνης και εξετιμίμπης έτσι ώστε επιτευχθεί η διττή αναστολή των δύο κυρίων πηγών χοληστερόλης στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο συνδυασμός των δύο αυτών ουσιών οδηγεί σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση μόνο στατίνης.



Εικόνα 6. Μηχανισμός δράσης της εξετιμίμπης

6.2 Μελέτες συνδυασμένης θεραπείας για μείωση χοληστερόλης

Η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης στην περαιτέρω μείωση της LDL-C έχει καταδειχθεί μέσα από διάφορες μελέτες.

- Η μελέτη EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness), μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή με εικονικό φάρμακο μελέτη 3030 ασθενών, βρήκε ότι σχεδόν 3 φορές περισσότεροι ασθενείς που έπαιρναν συνδυασμό στατίνης με εξετιμίμπη επέτυχαν τον LDL-C στόχο σε σχέση με τους ασθενείς μόνο σε στατίνη (71% ως 20.6%, $p < 0.001$).³
- Στη μελέτη IN-CROSS, υψηλού κινδύνου ασθενείς που δεν είχαν πετύχει τον LDL

στόχο με μια σταθερή δόση στατίνης τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε EZT/σιμβαστατίνη (10/20 mg) είτε ροζουβαστατίνη (10 mg) για 6 εβδομάδες. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων σε αυτούς τους ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα την κατά 11% επιπρόσθετη μείωση της συγκέντρωσης της LDL.⁴

6.3 Εξετιμίμπη και καρδιαγγειακά συμβάματα

Παρόλο την αποδεδειγμένη σημαντική επιπρόσθετη μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C, η επίδραση της εξετιμίμπης είτε ως μονοθεραπείας είτε σε συνδυασμό με στατίνη στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι συγκεχυμένη. Η μελέτη ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) [Kastelein et al] συμπεριέλαβε 720 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία που έλαβαν σιμβαστατίνη συν είτε εξετιμίμπη είτε ένα εικονικό φάρμακο. Η προσθήκη εξετιμίμπης δεν επηρέασε σημαντικά τη μέση διαφορά της CIMT, παρόλο την επιπρόσθετη μείωση (+16.5%) της συγκέντρωσης της LDL σε σχέση με τη μονοθεραπεία με στατίνη. Η μελέτη SEAS κατέδειξε ότι η υπολιπιδαιμική θεραπεία με εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη σε ασθενείς με στένωση αορτικής μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της LDL σε σχέση με τους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο χωρίς όμως να επηρεάζει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study). Μια υπο-ανάλυση της μελέτης αυτής συνέκρινε τις αλλαγές της CIMT σε ασθενείς σε ήπια υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη και σε επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή είτε με υψηλή δόσης στατίνης είτε με προσθήκη εξετιμίμπης στη στατίνη. Η CIMT αυξήθηκε στην ομάδα με την ήπια υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη, ενώ αντίθετα μειώθηκε και στις δύο ομάδες της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής ($p < 0.001$). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι για την ίδια μείωση της LDL-C, η θεραπεία με εξετιμίμπη και στατίνη έχει παρόμοια επίδραση στη CIMT με τη μονοθεραπεία με στατίνη. Βέβαια θα πρέπει να αναφερθεί ότι η υπομελέτη αυτή ήταν open-label και δεν περιλαμβάνει τυχαιοποιημένη σύγκριση των διαφορετικών θεραπειών.

Η μελέτη ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in

Atherosclerosis) πρόσφατα αμφισβήτησε τη θετική επίδραση της εξετιμίμπης, συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα της νιασίνης παρατεταμένης δράσης σε σχέση με την εξετιμίμπη όταν προστίθονται στη θεραπεία με στατίνη. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της μέσης τιμής της CIMT στην ομάδα της νιασίνης στους 14 μήνες παρακολούθησης (-0.0142 ± 0.0041 , $p=0.001$), ενώ η εξετιμίμπη οδήγησε σε μη σημαντική μείωση της CIMT (-0.0007 ± 0.0035 , $p=0.84$). Επιπρόσθετα, παρόλο που η μελέτη αυτή δε σχεδιάστηκε αρχικά για διερεύνηση κλινικών συμβαμάτων, στην ομάδα της νιασίνης παρατηρήθηκε μικρότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η CIMT συνιστά ένα ευρέως αποδεκτό δείκτη για την αναγνώριση του κινδύνου για κάποιο σημαντικό καρδιαγγειακό σύμβαμα. Έχει βρεθεί ότι η μέτρηση της CIMT μπορεί με σχετική ακρίβεια να καταδείξει αλλαγές στην αθηρωσκληρωτική πλάκα της τάξεως του $0.01\mu\text{m}/\text{έτος}$. Η συσχέτιση ωστόσο των μεταβολών της CIMT με τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι αμφισβητήσιμη. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθησαν 41 μελέτες που ανακοίνωσαν συσχέτιση κλινικών συμβαμάτων και μετρήσεων της CIMT. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής της CIMT και οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ($p=0.37$), εγκεφαλικών επεισοδίων ($p=0.75$) και συνολικής θνητότητας ($p=0.69$). Από τα παραπάνω είναι λοιπόν φανερό ότι η μέτρηση της CIMT που χρησιμοποιήθηκε ως κύριο τελικό σημείο στις περισσότερες μελέτες της εξετιμίμπης δεν προσφέρει επαρκείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας στην πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη σχέση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με συνδυασμό στατίνης και εξετιμίμπη και της κλινικής έκβασης έχει προσθέσει η μελέτη SHARP που δημοσιεύτηκε πρόσφατα. Στην πολυκεντρική αυτή μελέτη συμπεριλήφθησαν σχεδόν 9500 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από 40 έτη με χρόνια νεφρική νόσο. Ασθενείς χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επέμβαση στεφανιαίων αγγείων τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 4:4:1 για λήψη εξετιμίμπης/ σιμβαστατίνης 10/20 mg καθημερινά, εικονικής θεραπείας και αποκλειστική χορήγηση σιμβαστατίνης 20 mg (για τους σκοπούς της αξιολόγησης της ασφάλειας του φαρμάκου). Ένα έτος αργότερα, οι ασθενείς που αρχικά λάμβαναν αποκλειστικά σιμβαστατίνη επανατυχαιοποιήθηκαν και είτε τους χορηγήθηκε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/20 mg καθημερινά είτε εικονική θεραπεία για την υπόλοιπη περίοδο της μελέτης. Το βασικό καταληκτικό σημείο που καθορίστηκε στο

πρωτόκολλο για τη μελέτη ήταν η εμφάνιση των πρώτων μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων, που ορίζονται ως ο συνδυασμός μη θανατηφόρου καρδιακού επεισοδίου ή καρδιακού θανάτου, εγκεφαλικού ή επέμβασης επαναγγείωσης στις δύο ομάδες στις οποίες επιλέχθηκε τυχαία να χορηγηθεί εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ή εικονική θεραπεία κατά την έναρξη της μελέτης. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα και ταυτόχρονα σε περίπου 25% μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

7. hs-CRP

7.1 hs-CRP και αθηροσκλήρωση

Η φλεγμονή διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αθηροσκληρωτική διεργασία σε όλες τις αγγειακές δομές.⁶⁵ Επενεργεί αρχικά στη λειτουργία του ενδοθηλίου και εν συνεχεία σε όλα τα στάδια της δημιουργίας της πλάκας.⁶⁶ Σημαντικές ενδείξεις της συμμετοχής της φλεγμονής στην έναρξη και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης έχουν προκύψει τα τελευταία έτη μέσα από αρκετές κλινικές και πειραματικές μελέτες.

Η CRP συνιστά μια πρωτεΐνη οξείας φάσης και αποτελεί υψηλής ευαισθησίας δείκτη συστηματικής φλεγμονής και ιστικής βλάβης. Ανήκει στην οικογένεια των «πεντραξίνων» και αποτελείται από πέντε πανομοιότυπες μη γλυκοζυλιωμένες πολυπεπτιδικές υπο-ομάδες.⁶⁷ Παρόλο που υπάρχουν συγκεχυμένες απόψεις σχετικά με το αν η CRP σχετίζεται άμεσα με την αθηροσκληρωτική διεργασία, ένας σημαντικός αριθμός μελετών προτείνει τον προαθηρωγενητικό ρόλο της CRP. Οι Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τον περιορισμό της έκφρασης της συνθετάσης του NO στο ενδοθήλιο και του HAECs, μια αύξηση της έκφρασης του LOX-1, που διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην οξείδωση της LDL και αναστολή της προφλεγμονώδους επίδρασης της αγγειοτενσίνης II.⁶⁸⁻⁷⁰ Παράλληλα φαίνεται να περιορίζει τον αριθμό και τη λειτουργία των ενδοθηλιακών προγεννητικών κυττάρων προωθώντας την απόπτωση και επηρεάζοντας τις μετανάστευτικές και προσκολλητικές ιδιότητες. Επιπρόσθετα, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της CRP και της προθρομβωτικής κατάστασης καθώς ενεργοποιεί την απέκκριση του ιστικού παράγοντα από τα μονοκύτταρα, αυξάνει τη δραστηριότητα του PAI-1, προωθεί τον περιορισμό της δραστηριότητας του t-PA

και περιορίζει την ινωδόλυση.⁷¹ Η CRP ελαττώνει τη σύνθεση των μεταλλοπρωτεϊνών με συνοδό αύξηση της αποδόμησης του κολλαγόνου από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Τέλος η CRP ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος, ενώ φαίνεται να συμμετέχει στην ανάληψη της LDL-C από τα μακροφάγα και τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα.⁷²

7.2 Προγνωστική αξία της hs-CRP στην καρδιαγγειακή νόσο

Από το 1997, οι Ridker και συν κατέδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των ανεβασμένων επιπέδων της hs-CRP και της καρδιαγγειακής έκβασης στη μελέτη Physicians' Health Study.⁷³ Το έυρημα αυτό ακολούθησαν μια πλειάδα προοπτικών και αναδρομικών μελετών που είχαν παρόμοια αποτελέσματα. Η πρώτη μετα-ανάλυση του Danesh και συν βασισμένη σε 22 προοπτικές μελέτες με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 12 έτη έδειξε ότι οι ασθενείς που βρισκόταν στο άνω τεταρτημόριο της κατανομής της hs-CRP είχαν 58% μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα σε σχέση με τους ασθενείς στο κατώτερο τεταρτημόριο.⁷⁴ Στη μελέτη ULSAM οι ερευνητές κατέδειξαν ότι ακόμη και με την παρουσία ισχυρών βιοδεικτών όπως η τροπονίνη I, το NT-proBNP και της cystatin-C, η hs-CRP αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μείζονος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος και συνολικής θνητότητας.⁷⁵ Επομένως αναμφισβήτητα η hs-CRP ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μελλοντικού καρδιαγγειακού συμβάματος παρουσιάζεται ίσος ή και καλύτερος από τους προγνωστικούς βιοχημικούς δείκτες. Με βάση αυτές τις ενδείξεις οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας αναφέρουν τη hs-CRP ως έναν επιπρόσθετο, αξιόπιστο (Class IIb, Level of evidence B) στους ασθενείς μέσου κινδύνου με βάση το Framingham Risk Score.⁷⁶

7.3 hs-CRP και υπολιπιδαιμική θεραπεία

Η μέτρηση της hs-CRP έχει χρησιμοποιηθεί ως τελικό σημείο σε αρκετές σημαντικές μελέτες:

- PROVE-IT-TIMI 22⁷⁷: Στη μελέτη αυτή η hs-CRP μετρήθηκε σε 3745 ασθενείς με

οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά τη τυχαιοποίηση, 30 ημέρες μετά, 4 μήνες και στα 2 έτη. Μετρήθηκαν η LDL-C και η hs-CRP στις 30 ημέρες και εν συνεχεία συσχετίστηκε με επανάληψη του καρδιαγγειακού συμβάματος. Τα συμβάματα βρέθηκαν λιγότερα στους ασθενείς με LDL<70 mg/dl λόγω της θεραπείας με στατίνη. Παρόμοια χαμηλά ποσοστά συμβαμάτων παρατηρήθηκαν και στους ασθενείς με επίπεδα hs-CRP <2mg/L. Τα λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με συνδυασμό LDL-C <70mg/dl και hs-CRP<1 mg/L.

- REVERSAL⁷⁸: Σε αυτή τη μελέτη 502 ασθενείς με αγγειογραφικά διαπιστωμένη ΣΝ τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 40 mg πραβαστατίνης είτε 80 mg ατορβαστατίνης. Ενδαγγειακός υπέρηχος πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική φάση και 18 μήνες μετά ώστε να διαπιστωθεί η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Στις ίδιες χρονικές στιγμές μετρήθηκαν και οι συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών και hs-CRP. Τόσο η LDL-C όσο και η hs-CRP μειώθηκαν κατά μέσο όρο από 150 mg/dl και 2.9 mg/L αρχικά σε 94.5 mg/dl και 2.3 mg/L στους 18 μήνες αντίστοιχα. Η ομάδα με σημαντική μείωση τόσο της LDL-C όσο και της hs-CRP έδειξαν αναστροφή της αθηροσκλήρωσης.
- JUPITER⁷⁹: Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 17802 υγιή άτομα χωρίς κάποιο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη αυτή προοπτικά εξέτασε το ερώτημα εάν η χορήγηση 20 mg ροζουβαστατίνης θα μειώσει τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με LDL-C<130mg/dL και ένδειξη ήπιας φλεγμονώδους αντίδρασης (hs-CRP>2mg/L). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 1.9 έτη. Η ροζουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της LDL-C κατά 50% και της hs-CRP κατά 37%. Η συχνότητα του πρωταρχικού τελικού σημείου ήταν 0.77 και 1.36 ανά 100 άτομα ανά έτος παρακολούθησης στην ομάδα της ροζουβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Η μείωση τόσο της LDL-C όσο και της hs-CRP αποτέλεσε δείκτη επιτυχημένης θεραπείας με τη ροζουβαστατίνη. Τα επίπεδα της hs-CRP που επιτευχθηκαν ήταν προγνωστικά των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξαρτήτου LDL-C.

7.4 hs-CRP στην αγγειοχειρουργική

Τα επίπεδα της hs-CRP αποτελούν προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού συμβάματος και για τους ασθενείς μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση. Σε μια προηγούμενη μελέτη της κλινικής μας διερευνήσαμε την προγνωστική αξία της τροπονίνης I, της hs-CRP και του CK-MB για την πραγμάτωση κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση.⁸⁰ Η τιμή της hs-CRP κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα ήταν προγνωστική για κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα (AUC 0.734; $p=0.008$). Η τιμή των 9.7 mg/l σχετίστηκε ισχυρά με κάποιο σύμβαμα, επιδεικνύοντας υψηλή ευαισθησία (90%), χαμηλή όμως ειδικότητα (20%).

8. β-αποκλειστές

Η επίδραση των β-αποκλειστών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά την περιεγχειρητική και απώτερη μετεγχειρητική περίοδο αποτελεί ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα ιατρικά θέματα κατά την τελευταία πενταετία.⁸¹⁻⁸⁴ Το 2009 οι Polderman και συν δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της μελέτης DECREASE IV, μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης 1066 ασθενών με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης και της ασφάλειας των β-αποκλειστών για την αποτροπή περιεγχειρητικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από μη καρδιακή αγγειακή επέμβαση.⁸³ Οι ασθενείς που έλαβαν βισοπρολόλη παρουσίασαν χαμηλότερη συχνότητα περιεγχειρητικού καρδιακού θανάτου και μη θανατηφόρου OEM σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν β-αποκλειστή (2.1% vs 6%; HR:0.34; 95% CI: 0.17-0.67; $p=0.002$). Η μελέτη αυτή οδήγησε την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία να συμπεριλάβει στις κατευθυντήριες οδηγίες της με ισχυρή ένδειξη την περιεγχειρητική χορήγηση β-αποκλειστή σε κάθε ασθενή με γνωστή ΣΝ ή σε αυτούς που υποβάλλονται σε υψηλού κινδύνου χειρουργική επέμβαση (επείγουσα ή μείζονα αγγειοχειρουργική επέμβαση).⁸³

Στα τέλη του 2011 και ύστερα από μια σειρά ερευνών και καταγγελιών ο Ολλανδός καθηγητής Polderman, ο κύριος ερευνητής της DECREASE και βασικός συγγραφέας των κατευθυντήριων οδηγιών κατηγορήθηκε για επιστημονική απάτη, καθαιρέθηκε από τη θέση του και παραιτήθηκε από κάθε αρμοδιότητα στην επιτροπή οδηγιών της καρδιολογικής εταιρείας. Το 2013 δημοσιεύθηκε μια μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με

την επίδραση των β-αποκλειστών που χορηγούνται πριν τη χειρουργική επέμβαση.⁸⁴ Η μελέτη απέκλεισε από την ανάλυση τις μελέτες DECREASE λόγω των παραπάνω γεγονότων. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η χορήγηση β-αποκλειστή σχετίστηκε με κατά 27% αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, 73% αύξηση του μη θανατηφόρου ΑΕΕ και 72% ελάττωση του μη θανατηφόρου ΟΕΜ. Με βάση τα στοιχεία αυτά οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι εάν αγνοήσουν τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας μπορούν να αποτραπούν 10000 περιεγχειρητικοί θάνατοι κάθε έτος στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Κατά το σχεδιασμό (2007) οι κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν την περιεγχειρητική χορήγηση β-αποκλειστή σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε μείζονα αγγειοχειρουργική επέμβαση, ενώ σημαντικές ενδείξεις οδηγούσαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς θα έπρεπε να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή και απώτερα μετεγχειρητικά.

9. Νεφρική λειτουργία και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις

9.1 Γενικά

Η συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου παρουσιάζει την τελευταία δεκαετία σημαντική αύξηση συμπεριλαμβάνοντας πάνω από 20 εκατομμύρια ασθενείς στις ΗΠΑ.⁸⁵ Οι ασθενείς με ΧΝΝ βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας λόγω των πολλαπλών συνοδών παραγόντων κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία και στεφανιαία νόσο.⁸⁶

Το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΧΝΝ είναι διαφορετικό σε σύγκριση με το γενικό πλυθυσμό και μάλιστα παρουσιάζει σημαντικές παραλλαγές με βάση το στάδιο της ΧΝΝ.⁸⁷ Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται να υφίσταται μια σταδιακή μεταλλαγή προς το ουραιμικό λιπιδαιμικό προφίλ, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα LDL-C και τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL-C.^{88,89}

9.2 Πρωτεϊνουρία⁹⁰

Το νεφρικό τριχοειδικό δίκτυο περιστοιχίζεται από επιθηλιακά κύτταρα που καλούνται ποδοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν προσκβολές γύρω από κάθε τριχοειδές δρώντας στηρικτικά. Τα ποδοκύτταρα εκκρίνουν επίσης τη βασική μεμβράνη γύρω από κάθε τριχοειδές και διατάσσονται κατά τέτοιο τρόπο στο χώρο ώστε να σχηματίζονται μεταξύ τους ειδικοί πόροι. Συνολικά οι πόροι στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών, η βασική μεμβράνη και οι προαναφερθέντες ειδικοί πόροι σχηματίζουν το διηθητικό φραγμό μεταξύ του αίματος και του σωληναριακού υγρού στη νεφρική κάψουλα.

Ορισμένες παθολογικές διαδικασίες στο νεφρό μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία του διηθητικού φραγμού. Καθώς ο φραγμός αυτός επηρεάζεται αρνητικά, αυξημένα ποσά πρωτεϊνών εξέρχονται του σπειραματικού φραγμού, υπερκαλύπτοντας τη δυνατότητα των σωληναρίων να απορροφήσουν και να μεταβολίσουν την πρωτεΐνη. Η κατάσταση αυτή οδηγεί στην πρωτεϊνουρία.

Ολική πρωτεϊνουρία $>3.5\text{gr}/\text{ημέρα}$ περιγράφεται ως νεφρωσικού τύπου πρωτεϊνουρία. Πρωτεϊνουρία $>1\text{gr}/\text{ημέρα}$ συνήθως οφείλεται σε σπειραματική βλάβη, ενώ χαμηλότερα επίπεδα σε σωληναριακή βλάβη, που οδηγεί σε αποτυχημένη επαναρρόφηση

των πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους. Η παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της νεφρικής νόσου σε σταδιακά επιδεινώμενες καταστάσεις, όπως η διαβητική νεφροπάθεια. Η πρωτεϊνουρία σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου.

Η μελέτη της πρωτεϊνουρίας σε δείγμα ούρων είναι πιο απλή από τον υπολογισμό μετά από συλλογή ούρων 24ώρου. Η κρεατινίνη εκκρίνεται στα ούρα σε ένα συνεχή σταθερό ρυθμό. Έτσι εάν μετρήσουμε τη συγκέντρωση της κρεατινίνης στα ούρα μπορεί να υπολογισθεί ο λόγος των ολικών πρωτεϊνών προς τη κρεατινίνη ούρων, που είναι προσαρμοσμένος στην 24ωρη απέκκριση ούρων.

9.3 Σταδιοποίηση χρόνιας νεφρικής νόσου

Η U.S. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) πρότεινε το 2002 μια σταδιοποίηση των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, που έγινε γρήγορα καθολικά αποδεκτή. Στη σταδιοποίηση αυτή, το $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ θεωρείται ενδεικτικό ΧΝΝ, χωρίς την παρουσία άλλων ενδείξεων νεφρικής νόσου.

Στάδιο	Ορισμός	eGFR (mL/min/1.73m ²)
1	Παρουσία νεφρικής βλάβης με φυσιολογικό ή αυξημένο eGFR	≥90
2	Παρουσία νεφρικής βλάβης με ήπια μειωμένο eGFR	60-89
3	Μέτρια ελάττωση eGFR	30-59
4	Σοβαρού βαθμού μείωση eGFR	15-29
5	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου	<15

eGFR: εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (Πηγή: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)

9.4 Χρόνια νεφρική νόσος και έκβαση

Διάφορες μελέτες έχουν προσδιορίσει την προεγχειρητική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ως έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης μετεγχειρητικής θνητότητας. Η αποκατάσταση του ΑΚΑ σε ασθενείς με εγκατεστημένη νεφρική ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένη μετεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα, ενώ αυξάνει και την πιθανότητα

ανάγκης μόνιμης τεχνητής αιμοκάθαρσης.⁹¹ Οι Katz και συν ανακοίνωσαν την περιεγχειρητική θνητότητα για την ανοικτή αποκατάσταση ραγέντων και μη ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής στην πολιτεία του Μισσιγκαν και βρήκαν σημαντικά αυξημένη περιεγχειρητική θνητότητα (14.2%) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έναντι 6.2% σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.⁹² Επιπρόσθετα η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν ο πιο σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θανάτου στην ανοικτή αποκατάσταση του ΑΚΑ. Πιο πρόσφατα οι Patel και συν αφού μελέτησαν 8701 ασθενείς μετά την αποκατάσταση ΑΚΑ, είτε ανοικτή είτε ενδαγγειακή, βρήκαν ότι η παρουσία μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΧΝΝ σχετίζεται με σημαντικά αυξημένη θνητότητα και μάλιστα η αυξημένη αυτή θνητότητα ίσως πρέπει να αποτρέπει την εκλεκτική αποκατάσταση του ανευρύσματος σε παρουσία σοβαρού βαθμού ΧΝΝ.⁹³

9.5 Χρόνια νεφρική νόσος και Στατίνες

Οι στατίνες φαίνεται να βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία, όπως εκτιμάται από τις αλλαγές της cystatin C και του GFR, σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο.^{94,95} Οι Youssef et al μελετώντας 103 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο βρήκαν μια σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως διαφαίνεται από τη μείωση της κρεατινίνης ορού σε ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη για 3-4 μήνες.⁹⁴ Σε παρόμοιους ασθενείς η θεραπεία με στατίνη σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά εξέλιξης σε τελικού σταδίου ΧΝΝ και νεφρικής ανεπάρκειας.⁹⁶ Παράλληλα η θετική επίδραση των στατινών στους ασθενείς με ΠΑΝ είναι δοσοεξαρτώμενες, καθώς υψηλότερες δόσεις σχετίζονται ανεξάρτητα με χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας και καρδιακού θανάτου.

10. Επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση

Μερικές μόνο μελέτες υπάρχουν σχετικά με την προστατευτική δράση των στατινών στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση. Οι Welten et al μελέτησαν 1944 ασθενείς μετά από ανοικτή αγγειοχειρουργική επέμβαση. Στο πληθυσμό της μελέτης η οξεία νεφρική βλάβη (>10% μείωση του eGFR) παρατηρήθηκε σε 664 (34%) των ασθενών μέσα στις πρώτες δύο ημέρες μετά την επέμβαση.⁹⁷ Από τους 664 ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, οι 313 (47%) παρουσίασαν πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας την 3^η μετεγχειρητική ημέρα. Ωστόσο από τους ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, αυτοί που λάμβαναν στατίνη παρουσίασαν δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πλήρους αποκατάστασης στις τρεις πρώτες ημέρες μετεγχειρητικά σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνη.

Σε μια άλλη μελέτη μελετήθηκαν 77 ασθενείς με φυσιολογική προεγχειρητική λειτουργία που υποβλήθηκαν σε υπερνεφρικό αποκλεισμό της αορτής.⁹⁸ Επίπεδα κρεατινίνης ελήφθησαν προεγχειρητικά και κατά την 1^η, 2^η, 3^η, 7^η και 30^η ημέρα μετεγχειρητικά. Τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετεγχειρητικά ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς υπό στατίνη. Τεχνητή αιμοδιάλυση μετεγχειρητικά απαιτήθηκε σε 7 (9.1%) ασθενείς, κανένας εκ των οποίων δεν ελάμβανε στατίνη.

Οι LeManach και συν μελέτησαν 1674 ασθενείς μετά από αορτική επέμβαση και βρήκανε ότι οι στατίνες σχετίζονταν με 3 φορές μείωση του κινδύνου για θάνατο και σχεδόν δύο φορές μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά.⁹⁹ Σε αυτό τον πληθυσμό οι στατίνες σχετίστηκαν με μειωμένη θνησιμότητα από την εμφάνιση συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων και χειρουργικών επιπλοκών.

Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει μια μικρή αλλά σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από ενδαγγειακή αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η νεφρική βλάβη υφίσταται κυρίως άμεσα μετεγχειρητικά σε συχνότητα από 3-7%.^{100, 101} Οι Moulakakis και συν μελέτησαν 127 ασθενείς μετά από ενδαγγειακή αποκατάσταση ΑΚΑ και βρήκαν η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο θα μπορούσε να αποτραπεί με

τη θεραπεία με στατίνη.¹⁰² Ωστόσο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι στατίνες δε φάνηκε να προστατεύουν από περαιτέρω νεφρική βλάβη στη συγκεκριμένη μελέτη. Η θετική αυτή επίδραση της στατίνης άμεσα μετεγχειρητικά μετά από ενδαγγειακή επέμβαση αποδίδεται πιθανώς στις πλειοτροπικές δράσεις που περιλαμβάνουν βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου και της φλεγμονώδους αντίδρασης, μείωση του οξειδωτικού στρες, διατήρηση της σταθερότητας της αθηρωματικής πλάκας και αποτροπή δημιουργίας θρόμβου.^{103,104} Κατά τη διάρκεια της ενδαγγειακής επέμβασης οι ενδαρτηριακοί χειρισμοί και οι προωθήσεις των διαφόρων υλικών φαίνεται να οδηγούν σε διαταραχή της αθηρωματικής πλάκας και αύξηση των μικροεμβολικών επεισοδίων στο νεφρικό παρέγχυμα.¹⁰⁵ Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι οι μικροεμβολισμοί είναι πιο συχνη στην ενδαγγειακή παρά στην ανοικτή αποκατάσταση του ανευρύσματος.¹⁰⁶ Οι στατίνες προωθούν τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας και δυνητικά αποτρέπουν τη δημιουργία θρόμβων και μικροεμβόλων στο νεφρικό παρέγχυμα.¹⁰²

Η νεφροπάθεια επαγόμενη από το σκιαγραφικό (ΝΕΣ) συνιστά μια επιπλοκή των ενδαγγειακών επεμβάσεων και πιθανώς οφείλεται στη χρήση των νεφροτοξικών σκιαγραφικών ουσιών.¹⁰⁷ Διάφοροι παράγοντες κινδύνου μπορεί να διευκολύνουν την εμφάνιση της συγκεκριμένης νεφροπάθειας, η πιο σημαντική εκ των οποίων είναι η προυπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.¹⁰⁸ Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει μια μείωση της συχνότητας της ΝΕΣ μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη προεπεμβατικά.^{109,110} Πιο συγκεκριμένα οι Patti και συν βρήκαν ότι οι ασθενείς που έπαιρναν στατίνη είχαν 90% λιγότερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΕΣ μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων, ενώ ταυτόχρονα εμφάνισαν καλύτερη μετεπεμβατική κάθαρση κρεατινίνης.¹¹¹ Παράλληλα η έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη (σιμβαστατίνη 80mg σε σύγκριση με 20mg) φαίνεται να μειώνει ακόμη περισσότερο τη συχνότητα της ΝΕΣ μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων.¹¹² Παρόλο όμως τις παραπάνω ενδείξεις, η επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή χειρουργική επέμβαση καρωτίδος, περιφερικής αρτηριακής νόσου ή ανευρυσματικής νόσου δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

Το μειονέκτημα ωστόσο των παραπάνω μελετών είναι ότι στο σύνολό τους είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης. Επιπρόσθετα η επίδραση άλλων ουσιών όπως της εξετιμίμπης στη νεφρική λειτουργία δεν έχει μελετηθεί καθόλου.

Μελέτη (έτος)	Σχεδιασμός μελέτης	Αποτελέσματα
Athyros και συν (2004)	Ανάλυση της επίδρασης της θεραπείας με στατίνη σε σχέση με τη μη θεραπεία στη νεφρική λειτουργία	<ul style="list-style-type: none"> - η μη χρήση της στατίνης (n=704) είχε ως αποτέλεσμα την κατά 5.2% μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης (p<0.0001) - οι ασθενείς υπό συνηθισμένη φροντίδα σε διάφορων ειδών στατίνη (n=97) είχαν κατά 4.9% αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης
Youssef και συν (2004)	Αναδρομική μελέτη 103 ασθενών με ΠΑΝ	η συμβαστατίνη 20mg/ημέρα για 3-4 μήνες οδήγησε σε βελτίωση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού (από 87±12 σε 84±12 μmol/l; p<0.0001) και μείωση των επιπέδων ουρίας (από 0.37±0.07 σε 0.35±0.07 μmol/l;p<0.0001)
Welten και συν (2007)	Αναδρομική μελέτη 2126 ασθενών που υποβάλλονται σε ανοικτή αποκατάσταση υπονεφρικού ανευρύσματος κοιλιακής αορτής ή επέμβαση επαναγγείωση κάτω άκρου μεταξύ Ιαν 1993-Ιουν 2006	<ul style="list-style-type: none"> - Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την κάθαρση κρεατινίνης ορού (όριο 60 ml/min) - Ασθενείς με CrCl<60 ml/min είχαν μειωμένη 30-ημερών συνολική, καρδιογενή και εγκεφαλοαγγειακή θνητότητα - Η θεραπεία με στατίνη συσχετίστηκε με βελτιωμένη 30-ημερών συνολική, καρδιογενή και εγκεφαλοαγγειακή θνητότητα - Σε μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 5.98±3.69 ετών, η θεραπεία με στατίνη παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μακρόχρονης επιβίωσης

		(HR: 0.58; 95% CI: 0.48-0.69; p<0.05)
Welten και συν (2008)	Αναδρομική μελέτη 2170 ασθενών που υποβλήθηκαν σε παράκαμψη για ισχαιμία κάτω άκρου ή επέμβαση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής	<ul style="list-style-type: none"> - Η συχνότητα της νεφρικής βλάβης ήταν παρόμοια μεταξύ των χρηστών στατίνης και των μη χρηστών (29% vs 25%, αντίστοιχα; OR: 1.15; 95% CI: 0.9-1.5) - Στους ασθενείς που η νεφρική λειτουργία επιβαρύνθηκε, η θεραπεία με στατίνη σχετίστηκε με 2 φορές μεγαλύτερη συχνότητα ολικής επαναφοράς στη φυσιολογική νεφρική λειτουργία.
Moulakakis και συν (2011)	Αναδρομική μελέτη 287 τακτικών ενδαγγειακών αποκαταστάσεων ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής	<ul style="list-style-type: none"> - Οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε μόσχευμα με υπερνεφρική στήριξη και δε βρισκόταν υπό στατίνη παρουσίασαν μια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο (προεγχειρητική vs μετεγχειρητική κρεατινίνη ορού: 1.02±0.2 ως 1.11±0.28 mg/dl; p<0.001; προεγχειρητική vs μετεγχειρητική CrCl: 74.1±21.4 vs 68.0±21.4 ml/min; p<0.001) - Οι που ελάμβαναν στατίνη δεν παρουσίασαν αλλαγή στη νεφρική λειτουργία (προεγχειρητική vs μετεγχειρητική κρεατινίνη ορού: 0.99±0.24 ως 1.02±0.20 mg/dl;

		p=NS; προεγχειρητική vs μετεγχειρητική CrCl: 76.4±19.1 vs 74.28±20.5 ml/min; p=NS)
Le Manach και συν (2011)	Μελέτη παρατήρησης 1674 επεμβάσεων αορτής	<ul style="list-style-type: none"> - Οι στατίνες σχετίστηκαν με σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη μείωση στον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν μειζωνα αγγειοχειρουργική επέμβαση (OR: 0.4; 95% CI: 0.28-0.59) και σχεδόν 2 φορές μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικού OEM (OR:0.52; 95% CI: 0.38-0.71) - Οι στατίνες σχετίστηκαν με μειωμένη θνητότητα από μετεγχειρητική ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (OR: 0.34; 95% CI: 0.12-0.94) και χειρουργικές επιπλοκές (OR: 0.39; 95% CI: 0.17-0.86)

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός της μελέτης

Διάφορες μελέτες που αφορούν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση έχουν καταδείξει τον ωφέλιμο ρόλο της μακρόχρονης θεραπείας με στατίνες για την αποτροπή καρδιαγγειακών επιπλοκών.¹¹³⁻⁶ Η προστατευτική αυτή επίδραση που σχετίζεται με τη χορήγηση στατίνης βασίζεται στη μείωση των επιπέδων της LDL καθώς και στις λοιπές πλειοτροπικές ιδιότητες, που περιλαμβάνουν την ελάττωση της φλεγμονής και τη σταθεροποίηση της πλάκας.¹¹⁷

Η ιδανική χρήση της στατίνης και ο στόχος των επιπέδων της LDL πριν και μετά την επέμβαση παραμένουν αντιφατικά. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου της Καρδιολογίας/Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας σχετικά με την αντιμετώπιση ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο προτείνουν τη θεραπεία με στατίνη σε όλους τους ασθενείς ώστε να επιτευχθούν επίπεδα $LDL < 100$ mg/dL.¹¹⁸ Επιπρόσθετα, υψηλότερες δόσεις στατίνης και χαμηλότερα επίπεδα LDL σχετίζονται ανεξάρτητα με βελτιωμένα αποτελέσματα σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο.¹¹⁹ Η προσθήκη της εξετιμίμπης ενός εκλεκτικού αναστολέα της εντερικής απορρόφησης της χοληστερόλης ενισχύει την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών. Ωστόσο η ευνοϊκή επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα του συνδυασμού στατίνης με εξετιμίμπη έχει καταδειχθεί πρόσφατα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.¹²⁰

Ταυτόχρονα, οι αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.¹²¹⁻² Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας με μειωμένη μακρόχρονη επιβίωση σχετικά με το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου.¹¹ Η επίδραση της θεραπείας με στατίνη στη νεφρική λειτουργία παραμένει συγκεχυμένη. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα προτείνουν ότι οι στατίνες επιδεικνύουν μια νεφροπροστατευτική δράση ιδίως κατά τη περιεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση.¹²¹⁻² Σε αντίθεση, άλλες μελέτες έχουν παρουσιάσει ενδείξεις ότι η νεφρική λειτουργία των ασθενών μετά από ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής παρουσιάζει έκπτωση μετά την επέμβαση ανεξάρτητα από τη θεραπεία με στατίνη. Η εξετιμίμπη παρουσιάζει δυνητικά πλειοτροπικές δράσεις στη νεφρική λειτουργία, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στη φλεγμονώδη αντίδραση.¹²⁴ Σε μη χειρουργικό επίπεδο η

εξετιμίμμη, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως προσθήκη σε στατίνη, έχει δείξει νεφροπροστατευτική βελτιώνοντας την πρωτεϊνουρία ή μειώνοντας την κρεατινίνη ορού.¹²⁵⁻⁶ Ωστόσο μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση η επίδραση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής δεν έχει μελετηθεί.

Υπάρχει σαφής έλλειψη ενδείξεων σχετικά με την επίδραση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στη νεφρική λειτουργία μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που έχει ως σκοπό να εξετάσει την επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής είτε με στατίνη ως μονοθεραπεία είτε με συνδυασμό στατίνης και εξετιμίμμης στη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στη νεφρική λειτουργία 12 μήνες μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση.

2. Υλικό και μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση στη Χειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2007 έως και τον Ιούνιο του 2009. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν:

- Οποιαδήποτε αντένδειξη χορήγησης στατίνης
- Επείγουσα χειρουργική επέμβαση
- Επανεπέμβαση σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 30 ημερών από την προηγούμενη επέμβαση
- Ηπατική νόσος
- Ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος εντός των προηγούμενων 6 μηνών πριν την τυχαιοποίηση (OEM ή AEE)
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Μετά τη συμπλήρωση της ειδικής φόρμας συναίνεσης, οι ασθενείς που τηρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε ροζουβαστατίνη (10 mg/ημέρα) είτε συνδυασμό ροζουβαστατίνης 10 mg/ημέρα με εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα. Η αγωγή ξεκίνησε τουλάχιστον δύο εβδομάδες προ της επέμβασης. Όλα τα σκευάσματα συνταγογραφήθηκαν από το νοσοκομείο μας, ενώ η αγωγή συνεχίστηκε από τον κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Επειδή δεν υπάρχει εμπορικά διαθέσιμο σκευάσμα που να συνδυάζει τις δύο ουσίες, στους ασθενείς της ομάδας PZB/EZT χορηγήθηκαν δύο διαφορετικά σκευάσματα. Για την τυχαιοποίηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικός αλγόριθμος. Για τους ασθενείς που βρισκόταν ήδη σε θεραπεία με στατίνη, εφαρμόστηκε μια περίοδος κάθαρσης 8 εβδομάδων μεταξύ των δύο διαφορετικών φαρμάκων. Η PZB επιλέχτηκε με βάση τη σημαντική απόλυτη μείωση της LDL που προκαλεί καθώς και λόγω της αποδεδειγμένης ασφάλειας της στην αρχική δόση των 10 mg/ημέρα. Η προσθήκη της EZT στη στατίνη βασίστηκε στο γεγονός ότι έχει αποδειχθεί ότι αυτός ο συνδυασμός ελαττώνει τη LDL χοληστερόλη περίπου 3 φορές περισσότερο από τη μονοθεραπεία με στατίνη.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προεγχειρητικό έλεγχο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association/American College of

Cardiology Task Force. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβλήματα καταγράφηκαν στην εισαγωγή του ασθενούς.

Όλοι οι ασθενείς βρισκόντουσαν υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν την επέμβαση. Η προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή συνεχιζόταν άμεσα μετά από κάθε χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη και ελάμβαναν κάποιο β-αποκλειστή συνέχισαν το ίδιο σκέυασμα. Στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κάποιο β-αποκλειστή χορηγήθηκε βισοπρολόλη (2.5 mg/ημέρα) από την πρώτη επίσκεψη. Η αναισθησιολογική παρακολούθηση και η χειρουργική αντιμετώπιση πραγματοποιήθηκαν από την ίδια αναισθησιολογική και αγγειοχειρουργική μονάδα, που δεν ήταν ενήμεροι για την ακριβή τυχαιοποίηση των ασθενών.

Τα βασικά επίπεδα λιπιδίων μετρήθηκαν στην αρχική επίσκεψη στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κάποια στατίνη και μετά από τις 8 εβδομάδες για τους ασθενείς που ελάμβαναν ήδη κάποια άλλη στατίνη. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΗΚΓ καθώς και σε μετρήσεις του λιπιδαιμικού προφίλ, των ηπατικών ενζύμων (AST και ALT) και της κρεατινικής κινάσης προεγχειρητικά και κατά την 1^η μετεγχειρητική ημέρα.

Η ανάλυση των παραμέτρων των λιπιδίων του ορού πραγματοποιήθηκε σε αναλυτή Olympus AU2700 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany). Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια καθορίστηκαν με ενζυματικές μεθόδους, ενώ η HDL με άμεση μέτρηση. Η LDL-C υπολογίστηκε με βάση τον τύπο του Friedewald και η non-HDL C υπολογίστηκε ως ολική HDL-C. Οι απολιποπρωτείνες Β και Α1 του ορού μετρήθηκαν σε ένα BN ProSpec σύστημα (Siemens). Η παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε κατά τον 1^ο, 6^ο και 12^ο μήνα μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Καρδιαγγειακά συμβλήματα

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης αποτελεί η πραγμάτωση μη θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού ΑΕΕ, ασταθούς στηθάγχης και θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Ο θάνατος θεωρήθηκε καρδιακής αιτιολογίας εάν ο ασθενής πέθανε λόγω OEM, καρδιακής αρρυθμίας ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας προερχόμενης κυρίως από καρδιακά αίτια. Η διάγνωση του OEM

απαιτεί αυξημένη συγκέντρωση τροπονίνης με τουλάχιστον μία διαταραχή στο ΗΚΓ, συμπεριλαμβανομένου νέων Q κυμάτων ή νέας ανάσπαση ST-T ή αλλαγών σε T κύματα. Η ασταθής στηθάγχη ορίστηκε ως σοβαρού βαθμού στηθαγγικό άλγος διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών, που δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπευτική αγωγή και σχετίζεται με διαδοχικές ανασπάσεις του ST ≥ 0.05 mV, νέα ή ανάστροφα κύματα T ≥ 0.3 mV χωρίς την εμφάνιση Q επαρμάτων ή αύξηση του CKMB. Το AEE ορίστηκε ως η εμφάνιση σημείων ισχαιμικού AEE που επιβεβαιώθηκαν με απεικονιστικό έλεγχο.

Στη συγκεκριμένη μελέτη παράλληλα μελετήθηκε η επίδραση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας στους βιοδείκτες του ορού, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων και της hs-CRP. Οι δείκτες αυτοί μετρήθηκαν προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά και κατά τον 1^ο, 6^ο και 12^ο μήνα μετά την επέμβαση. Στην ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα συμβάματα διαχωρίστηκαν σε αυτά που συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα (πρώιμα) μετά την επέμβαση και σε αυτά που συνέβησαν μετά τον πρώτο μήνα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους (όψιμα).

Νεφρική λειτουργία

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πραγματοποιήθηκε με μέτρηση της κρεατινίνης ορού, των ολικών πρωτεϊνών, της κρεατινίνης και μικροαλβουμίνης ούρων. Οι μετρήσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά και κατά τον 1^ο, 6^ο και 12^ο μήνα παρακολούθησης.

Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίσθηκε με βάση τον τύπο CKD-EPI (Chronic Disease Epidemiology Collaboration) equation, $eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = GFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{serum creatinine/k, } 1)^a \times \max(\text{serum creatinine/k, } 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 \text{ (if female)} \times 1.159 \text{ (if black)}$, where k is 0.7 for females and 0.9 for males, a is $\times 0.329$ for females and $\times 0.411$ for males, min indicates minimum serum creatinine/k or 1, and max indicates maximum serum creatinine/k or 1. Επιπρόσθετα υπολογίσθηκε ο λόγος των ολικών πρωτεϊνών ούρων προς κρεατινίνη ούρων, με δείγματα από την πρώτη πρωινή ούρηση. Ο λόγος αυτός αντικατοπτρίζει με επάρκεια την 24ωρη έκκριση πρωτεϊνών από τα ούρα.

Οι ασθενείς εν συνεχεία κατατάχθηκαν με βάση το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου κατά την πρώτη επίσκεψη: ασθενείς με CKD 1 (normal): $eGFR \geq 90$, CKD 2 (mild): $eGFR = 60$ to 89 , CKD 3 (moderate): $eGFR = 30$ to 59 , CKD 4 (severe): $eGFR = 15$ to 29 and CKD 5 (kidney failure): $eGFR \leq 15$ mL/min/1.73 m². Με βάση την παραπάνω κατάταξη οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες βαρύτητας της ΧΝΝ: 1. φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια ΧΝΝ (φυσιολογική ΧΝΝ κατηγορία 1 ή 2), 2. μέτρια (ΧΝΝ κατηγορία 3) και 3. βαριά (ΧΝΝ κατηγορία 4 ή 5). Οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας αξιολογήθηκαν με σύγκριση των προεγχειρητικών τιμών με τις μετεγχειρητικές στα διάφορα χρονικά σημεία της παρακολούθησης.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση της στατιστικής ισχύος στην παρούσα μελέτη ανέδειξε την ανάγκη συγκέντρωσης τουλάχιστον 110 ατόμων από κάθε ομάδα. Τα δεδομένα αναφέρονται ως μέση τιμή συν ή πλην την τυπική απόκλιση ή το σφάλμα (SD standard deviation ή SE standard error) και ως διάμεσο τιμή και εύρος αναλόγως. Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη Student t δοκιμασία για τις ομαλά κατανομημένες μεταβλητές και με τη Mann-Whitney U δοκιμασία για τις ομαλά κατανομημένες μεταβλητές. Η chi-square δοκιμασία εφαρμόστηκε για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την επίτευξη του κυρίου τελικού σημείου υπολογίσθηκε με τη Fischer exact δοκιμασία. Οι συχνότητες των συμβαμάτων συγκρίθηκαν περαιτέρω με την ανάλυση Kaplan-Meier, ενώ οι Kaplan-Meier καμπύλες συγκρίθηκαν με τη log-rank δοκιμασία. Η μονοπαραγοντική και η πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση εφαρμόστηκε για την εκτίμηση της επίδρασης της κάθε θεραπείας. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήκαν με βάση την “intention to treat” αρχή. Το επίπεδο σημαντικότητας P θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν είχε τιμή <0.05 . Όλα τα στατιστικά test έγιναν με το πρόγραμμα SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill) και όλες οι τιμές P ήταν two-tailed.

3. Αποτελέσματα

Από τους 334 συνεχόμενους ασθενείς που αξιολογήθηκαν για εισαγωγή στην παρούσα μελέτη, 72 αποκλείστηκαν. 39 από αυτούς τους ασθενείς δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής: 4 ασθενείς είχαν ηπατική νόσο, 6 είχαν κακοήθεια, 12 είχαν πρόσφατο καρδιαγγειακό σύμβαμα, 8 υπέστησαν επανεπέμβαση, ενώ 9 ασθενείς παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. 33 ασθενείς αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη. Από τους 262 ασθενείς που τελικά συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 136 έλαβαν PZB, ενώ οι υπόλοιποι 126 συνδυασμό PZB/EZT. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος 41-89), ενώ 89.7% των ασθενών ήταν άνδρες.

142 από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έπασχαν από ανευρυσματική νόσο (54.2%), 69 (26.3%) από νόσο των καρωτίδων, ενώ 51 (19.5%) ασθενείς έπασχαν από κρίσιμη ισχαιμία κάτω άκρων. Συνολικά, 184 ασθενείς (70.2%) υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή επέμβαση, ενώ οι υπόλοιποι 78 (29.8%) υποβλήθηκαν σε ανοικτή αποκατάσταση.

Φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπιου βαθμού XNN παρατηρήθηκε σε 81 ασθενείς στην ομάδα της PZB και σε 73 ασθενείς στην ομάδα της PZB/EZT. Μετρίου βαθμού XNN αρχικά παρατηρήθηκε σε 52 ασθενείς και στις δύο ομάδες αντίστοιχα. Μόνο 3 ασθενείς στην ομάδα της PZB και ένας στην ομάδα της PZB/EZT είχαν αρχικά σοβαρού βαθμού XNN. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης σε σχέση με τα στάδια της XNN περιγράφονται στον πίνακα 2.

Οκτώ ασθενείς δεν παρουσιάστηκαν στις επισκέψεις παρακολούθησης, ωστόσο υπήρξε επικοινωνία μέσω τηλεφώνου. Ένας ασθενής που λάμβανε PZB κατέληξε στους 10 μήνες από κακοήθη νόσο. 6 ασθενείς δεν έλαβαν την προοριζόμενη υπολιπιδαιμική αγωγή: 2 ασθενείς που προοριζόταν να λάβουν συνδυαστική υπολιπιδαιμική αγωγή δεν έλαβαν την EZT και 4 ασθενείς (2 σε κάθε ομάδα) δε συνέχισαν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (1.5%).

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του ενός έτους, 18 (13.2%) από τους 136 ασθενείς στην ομάδα της PZB υπέστησαν κάποιο κύριο καρδιαγγειακό σύμβαμα σε σύγκριση με 9 (7.1%) ασθενείς της ομάδας PZB/EZT ($p=0.11$). 16 ασθενείς (6.1%) σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης είχαν κάποιο κύριο καρδιαγγειακό σύμβαμα μέσα στις 30 πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση, που είχε ως αποτέλεσμα 2

θανάτους. Ειδικότερα, ένα σύνολο 9 (6.6%) από τους 136 ασθενείς της ομάδας PZB είχαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα μέσα στον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση σε σύγκριση με 7 (5.6%) από τους 126 ασθενείς της ομάδας PZB/EZT ($p=0.72$).

Κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έως του 12^{ου} μήνα παρακολούθησης, το πρωτεύων τελικό σημείο της μελέτης καταγράφηκε σε 11 (4.2%) από τους 260 ασθενείς που επιβίωσαν: 9 ασθενείς της ομάδας της PZB και 2 ασθενείς της ομάδας της PZB/EZT. Στην ομάδα της PZB, 5 ασθενείς κατέληξαν από καρδιολογική αίτια (3 ασθενείς υπέστησαν θανατηφόρο OEM, 1 ασθενείς έπασχε από βαριά καρδιακή ανεπάρκεια και 1 ασθενής από κοιλιακή μαρμαρυγή) κατά τον 7^ο, 6^ο, 8^ο, 10^ο, 10^ο μήνα μετά την επέμβαση αντίστοιχα. Επιπρόσθετα ένας ασθενής υπέστη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 1 ασθενείς μη θανατηφόρο OEM, ενώ σε 2 ασθενείς παρατηρήθηκε εμφάνιση ασταθούς στηθάγχης και σημαντική επιδείνωση της καρδιακής τους λειτουργίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στην ομάδα της PZB/EZT, 1 ασθενής υπέστη ισχαιμικό ΑΕΕ και ένας ασθενής παρουσίασε ασταθή στηθάγχη. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της νόσου για την οποία χειρουργήθηκαν οι ασθενείς ή του είδους της χειρουργικής επέμβασης (ανοικτή-ενδαγγειακή) με την εμφάνιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τον πρώτο μήνα μετεγχειρητικά.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης με βάση την ομάδα της υπολιπιδαιμικής αγωγής διαφαίνονται στον Πίνακα 1. Ο κίνδυνος της εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος συγκρίθηκε μεταξύ των δύο ομάδων με τη μέθοδο Kaplan-Meier, ως επιβίωση χωρίς την εμφάνιση συμβάματος μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η συχνότητα των συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων των συμβαμάτων κατά τη διάρκεια του 1^{ου} μήνα μετά την επέμβαση, ήταν 12.5% για τους ασθενείς της ομάδας της PZB και 7.1% για τους ασθενείς της ομάδας της PZB/EZT ($p=0.106$). Κατά τη μελέτη των συμβαμάτων που έλαβαν χώρα μετά τον 1^ο μήνα, οι ασθενείς της ομάδας PZB/EZT παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με την ομάδα της PZB ($p=0.04$, Σχήμα 1).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση (το μοντέλο συμπεριέλαβε τους παράγοντες: υπολιπιδαιμική αγωγή, ηλικία, φύλο, είδος επέμβασης και κλινικά χαρακτηριστικά), η έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της συχνότητάς των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά τον πρώτο μήνα από τη χειρουργική

επέμβαση ($p=0.05$). Τα επίπεδα της LDL-C που επιτεύχθηκαν μπόρεσαν να προβλέψουν την εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος μετά τον πρώτο μήνα ($B=0.001$, $p=0.003$). Οι θάνατοι καρδιακής αιτιολογίας που εμφανίσθηκαν στην ομάδα της PZB δε συσχετίσθηκαν με κάποιο άλλο παράγοντα. Καμία άλλη φαρμακολογική παράμετρος δεν αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης καρδιαγγειακού συμβάματος στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Επιπρόσθετα, η εκτενής ανάλυση διαφόρων υπο-ομάδων δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p>0.05$ για όλες τις συγκρίσεις).

Τα βασικά επίπεδα λιπιδίων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (Πίνακας 3): η ομάδα της PZB είχε βασικά επίπεδα LDL-C 143 ± 54.1 σε σύγκριση με 148.24 ± 58.1 της ομάδας της PZB/EZT ($p=0.451$). Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C. Η ανάλυση των συνεχόμενων τιμών κατέδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C, ενώ αντίθετα τα τριγλυκερίδια και η HDL-C δε μεταβλήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Πίνακας 3, Εικόνα 2). Ειδικότερα, όταν συγκρίνουμε τις δύο ομάδες στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης, η ομάδα της PZB/EZT παρουσίασε σημαντική μείωση της μέσης τιμής της LDL (PZB: 75.87 ± 31.64 , PZB/EZT: 87.19 ± 31.7 mg/dl, $p=0.004$). Τα τριγλυκερίδια και η HDL-C δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων για την ίδια χρονική περίοδο (διάμεσος τιμή Τριγλυκερίδια PZB: 144, PZB/EZT: 155 mg/dl, $p=0.502$ και μέση τιμή HDL-C PZB: 44.7 ± 9.45 PZB/EZT: 44.67 ± 10.23 mg/dl, $p=0.983$, αντίστοιχα; Πίνακας 2). 182 ασθενείς (82 στην ομάδα της PZB και 100 στην ομάδα της PZB/EZT) πέτυχαν το στόχο της LDL < 100 mg/dL ($p<0.001$), ενώ 92 ασθενείς (30 στην ομάδα της PZB και 62 στην ομάδα της PZB/EZT) πέτυχαν το στόχο της LDL < 70 mg/dL ($p<0.001$). Κατά την ολοκλήρωση της περιόδου παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του LDL στόχου των < 100mg/dL ($p=0.34$) ή < 70 mg/dL ($p=0.53$) όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με τους ασθενείς με LDL > 100 ή LDL > 70 αντίστοιχα.

Οι βασικές τιμές των λιποπρωτεϊνών ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων. Μια σημαντική διαφορά των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες (Πίνακας 4). Ωστόσο, στο πρώτο έτος παρακολούθησης, η ομάδα της PZB/EZT κατέδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων της ApoB και Lp(a) σε

σύγκριση με την ομάδα της PZB (Πίνακας 4). Τα επίπεδα της ApoA1 δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

Η διάμεσος τιμή των επιπέδων της hs-CRP ήταν 3.2mg/L στην ομάδα της PZB και 3.15 mg/L στην ομάδα της PZB/EZT (Πίνακας 4). Στην ολοκλήρωση της παρακολούθησης των 12 μηνών, η διάμεσος μείωση της hs-CRP από την αρχική τιμή ήταν 0.73 mg/L (21.88%) στην ομάδα της PZB σε σύγκριση με μεταβολή κατά 0.84 mg/L (24.33%) στην ομάδα της PZB/EZT ($p=0.09$).

Κατά την ολοκλήρωση της περιόδου παρακολούθησης, η διάμεσος τιμή των επιπέδων της CK ήταν 87 (εύρος 21-236) U/L στην ομάδα της PZB και 93 (εύρος 14-236) U/L στην άλλη ομάδα ($p>0.05$). Η διάμεσος τιμή των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ήταν 20.5 (εύρος 10-173) U/L στην ομάδα της PZB και 20 (εύρος 10-237) U/L στην άλλη ομάδα ($p>0.05$). 4 ασθενείς (1.5%) παρουσίασαν ανεπιθύμητη αντίδραση στη PZB, δηλαδή κλινική εκδήλωση μυοπάθειας χωρίς όμως αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης και έτσι η στατίνη αποσύρθηκε.

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των 12 μηνών κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε XNN τελικού σταδίου ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις βασικές προεγχειρητικές τιμές της SCr και του eGFR μεταξύ των δύο ομάδων. Στον πίνακα 3 καταδεικνύονται οι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας στις διάφορες χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών. Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και κατά τον 1^ο μήνα, η συγκέντρωση της SCr δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς της κάθε ομάδας ξεχωριστά. Ωστόσο η SCr αυξήθηκε και στις δύο ομάδες στους 6 και στους 12 μήνες, χωρίς όμως αυτή η αύξηση να διαφέρει σημαντικά στη σύγκριση των δύο ομάδων μεταξύ τους. Επιπρόσθετα, στην ολοκλήρωση της παρακολούθησης οι ασθενείς που πέτυχαν το στόχο της LDL-C των 100 mg/dL είχαν μια σημαντικά μικρότερη μεταβολή της eGFR σε σύγκριση με τους ασθενείς με LDL>100 mg/dL [διάμεση μεταβολή από τις βασικές τιμές 5(IQR 1-11) vs 9 (IQR 2-18) mL/min/1.72m², $p=0.02$). Αντίθετα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη μεταβολή του eGFR μεταξύ των ασθενών με LDL<70 mg/dL [διάμεση μεταβολή από τις βασικές τιμές 8(IQR 0-13) vs 6 (IQR 0-12) mL/min/1.72m², $p = 0.71$] σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέτυχαν τον παραπάνω στόχο.

Κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και στον 1^ο μήνα δεν παρατηρήθηκε σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με την αρχική προεγχειρητική κατάσταση, όπως καθορίζεται από μετρήσεις της SCr και του eGFR, τόσο μέσα όσο και μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 3). Ωστόσο σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας όπως αντικατοπτρίζεται από τη μείωση του GFR παρατηρήθηκε κατά τον 6^ο και 12^ο μήνα και στις δύο ομάδες. Κατά μέσο όρο στο τέλος του πρώτου έτους μετά τη χειρουργική επέμβαση οι ασθενείς της ομάδας της PZB παρουσίασαν μείωση του eGFR κατά 8.8 mL/min/1.73m² (SD: 20.1) από την αρχική τιμή, ενώ οι ασθενείς της ομάδας της PZB/EZT σημείωσαν μείωση κατά 5.8 mL/min/1.73m² (SD: 21.5). Η μείωση αυτή δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (p>0.05).

Οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή φυσιολογική έως μέτρια ΧΝΝ (στάδιο 1-2) προεγχειρητικά παρουσίασαν σημαντική μείωση του eGFR και στις δύο ομάδες θεραπείας κατά τον 6^ο και 12^ο μήνα. Η μείωση αυτή ωστόσο δε διέφερε σημαντικά στους 6 (p=0.97) και στους 12 μήνες (p=0.74) μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόμοια, οι ασθενείς με μετρίου βαθμού ΧΝΝ (στάδιο 3) προεγχειρητικά, παρουσίασαν σημαντική μείωση του eGFR και στις δύο ομάδες. Η μείωση αυτή δε διέφερε σημαντικά στους 6 (p=0.803) και στους 12 μήνες (p=0.508) στη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διαφορετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής. Επιπρόσθετα, όταν οι ασθενείς διαχωρίστηκαν ανάλογα με την αρχική τιμή της SCr, παρατηρήθηκε στους ασθενείς που άνηκαν στο ανώτερο τεταρτημόριο μια σημαντική μείωση του eGFR κατά την ολοκλήρωση της παρακολούθησης σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλότερες αρχικές τιμές SCr [διάμεσος μεταβολή αρχικής τιμής eGFR: 10 (IQR 3.9-5.8) vs 4 (IQR 1.1-7) mL/min/1.73m², p < 0.0001].

Όσον αφορά το λόγο TPR/CRE, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στην ομάδα της PZB κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (p=0.017). Ταυτόχρονα, μια τάση για παρόμοια αύξηση παρατηρήθηκε και στην ομάδα της PZB/EZT (p=0.07). Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στο λόγο TPR/CRE σε κανένα χρονικό σημείο τόσο στην κάθε ομάδα ξεχωριστά όσο και συγκριτικά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 5).

Κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, και στις δύο ομάδες σημειώθηκε σημαντική αύξηση της μικροαλβουμινουρίας χωρίς ωστόσο να είναι σημαντικά

διαφορετική συγκριτικά μεταξύ των δύο ομάδων. Κατά το τέλος της περιόδου παρακολούθησης, και οι δύο ομάδες παρουσίασαν σημαντική μικροαλβουμινουρία. Επιπρόσθετα, η μεταβολή του TPR/CRE από τη βασική τιμή στους 12 μήνες ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ανεξάρτητα από το στάδιο της ΧΝΝ προεγχειρητικά (ήπια ΧΝΝ: $p=0.573$ και μέτρια ΧΝΝ: $p=0.759$). Η μεταβολή της μικροαλβουμινουρίας ωστόσο από τη βασική τιμή στους 12 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της PZB ανεξάρτητα από το στάδιο της ΧΝΝ (ήπια ΧΝΝ: $p=0.013$ και μέτρια ΧΝΝ: $p=0.04$).

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του υπο μελέτη πληθυσμού (n = 262)

	PZB N=136	PZB/EZT N=126	P
Δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Φύλο (Α/Θ)	122/14 (89.7-10.3)	113/13 (89.7/10.3)	0.995
Ηλικία	72 (46-88)	70 (41-89)	0.063
XNN στάδιο αρχικά			
Στάδιο 1	15	9	
Στάδιο 2	84	75	
Στάδιο 3	33	41	
Στάδιο 4	1	0	
Τύπος νόσου			
Ανευρυσματική νόσος	70 (51.5)	72(57.1)	0.085
Καρωτιδική νόσος	32 (23.5)	37 (29.4)	
ΠΑΝ	34 (25)	17 (13.5)	
Χειρουργική επέμβαση			
Ανοικτή	40 (20.4)	38 (30.2)	0.643
Ενδαγγειακή	96 (70.6)	88 (69.8)	0.71
Παράγοντες κινδύνου			
Αρτηριακή υπέρταση (v,%)	110 (80.9)	103 (81.7)	0.752
ΣΝ (v, %)	67 (49.3)	62 (49.2)	0.957
ΚΑ (v,%)	29 (21.3)	20 (15.9)	0.272
Διαβήτης (v,%)	39 (28.7)	40 (31.7)	0.586
ΧΑΠ (v,%)	59 (43.4)	53 (42.1)	0.832
Κάπνισμα (v,%)	78 (57.4)	68 (54)	0.742
Φαρμακευτική αγωγή			
β-αποκλειστής (v,%)	136 (100)	126 (100)	0.324
Αντιαιμοπεταλιακό (v,%)	91 (66.9)	81 (64.3)	0.654
Αντιπηκτικό (v,%)	27 (19.9)	23 (18.3)	0.753
Ανταγωνιστής ασβεστίου (v,%)	31 (22.8)	30 (23.8)	0.243
α-MEA (v,%)	44 (32.3)	42 (33.3)	0.824
Αντ. Υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (v,%)	19 (13.9)	20 (15.8)	0.145
Νιτρώδη (v,%)	8 (5.9)	7 (5.6)	0.320
Διουρητικά (v,%)	34 (25)	31 (24.6)	0.431
Χοληστερόλη (mg/dL)			
Ολική			
Βασικά επίπεδα	239±63	243±64	0.004
1 έτος μετά επέμβαση	168±36	154±36	
LDL			
Βασικά επίπεδα	143±54	148±58	0.005
1 έτος μετά επέμβαση	87±32	76±32	

HDL			
Βασικά επίπεδα	41±11	41±13	0.98
1 έτος μετά επέμβαση	45±10	45±9	
TG			
Βασικά επίπεδα	160	159	0.50
1 έτος μετά επέμβαση	155	144	
<p>PZB = ροζουβαστατίνη, EZT = εξετιμίμπη, ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΣΝ = στεφανιαία νόσος, ΧΑΠ = χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, LDL = Low Density Lipoprotein, HDL = High Density Lipoprotein, TG = Triglycerides</p>			

Πίνακας 2 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού με βάση τη σταδιοποίηση της ΧΝΝ.

	PZB N=136	PZB/EZT N=126	P
Δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Φύλο (Α/Θ)	146	87	0.001
Ηλικία	67.6±9.1	73.1±7.2	0.001
Θεραπεία			
PZB	81	52	0.596
PZB/EZT	73	52	
Τύπος νόσου			
Ανευρυσματική νόσος	85	54	0.92
Καρωτιδική νόσος	39	30	
ΠΑΝ	30	30	
Χειρουργική επέμβαση			
Ανοικτή	50	28	0.62
Ενδαγγειακή	104	76	
Παράγοντες κινδύνου			
Αρτηριακή υπέρταση (v,%)	115 (74.7)	94 (90.4)	0.005
ΣΝ (v, %)	80 (51.9)	47 (45.2)	0.536
ΚΑ (v,%)	30 (19.5)	19 (18.3)	0.603
Διαβήτης (v,%)	42 (27.3)	35 (33.7)	0.372
ΧΑΠ (v,%)	64 (41.6)	45 (43.3)	0.408
Κάπνισμα (v,%)	89 (57.8)	55 (52.9)	0.704
Φαρμακευτική αγωγή			
β-αποκλειστής (v,%)	154 (100)	104 (100)	0.88
Αντιαιμοπεταλιακό (v,%)	102 (66.2)	67 (64.4)	
Αντιπηκτικό (v,%)	31 (20.1)	19 (18.3)	0.578
Ανταγωνιστής ασβεστίου (v,%)	37 (24)	23 (22.1)	0.935
α-ΜΕΑ (v,%)	53 (34.4)	33 (31.7)	0.335
Αντ. Υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (v,%)	19 (12.4)	19 (18.3)	0.358
Νιτρώδη (v,%)	12 (7.8)	5 (4.8)	0.221
Διουρητικά (v,%)	40 (26)	25 (24)	0.474
PZB = ροζουβαστατίνη, EZT = εξετιμίμπη, ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΣΝ = στεφανιαία νόσος, ΧΑΠ = χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, LDL = Low Density Lipoprotein, HDL = High Density Lipoprotein, TG = Triglycerides			

Πίνακας 3. Δείκτες νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με την ομάδα θεραπείας

	Κρεατινίνη ορού (mg/dl)				eGFR (mL/min)			
	PZB	p*	PZB/EZT	p**	PZB	p*	PZB/EZT	p**
προεγχ.	1.16±0.27		1.17±0.28		64.6±16.5		64.9±17.0	
μετεγχ.	1.14±0.29	0.381	1.22±0.62	0.344	66.5±18	0.16	66.4±20	0.197
1ος μήνας	1.21±0.31	0.073	1.20±0.30	0.250	62.3±17.6	0.09	63.2±15.9	0.327
6ος μήνας	1.24±0.29	0.001	1.26±0.27	0.001	59.7±15.6	0.001	59.3±16	0.001
12ος μήνας	1.30±0.28	<0.001	1.30±0.31	<0.001	57±15.4	<0.001	58.1±16.9	0.001
	TPCR (mg/g)				Μικροαλβουμουρία (mg/dl)			
	PZB	p*	PZB/EZT	p**	PZB	p*	PZB/EZT	p**
προεγχ.	63.9±14.1		63.5±13.9		1.2 (0.4-3.8)		0.9 (0.3-3.6)	
μετεγχ.	67.3±14.8	0.017	66.4±14.7	0.076	2.4 (0.9-5.8)	<0.001	2.2 (1-4.3)	<0.001
1ος μήνας	64.8±14.9	0.531	64.1±14.4	0.718	1.6 (0.7-3.8)	0.178	1.6 (0.7-4.4)	0.001
6ος μήνας	64.1±13.7	0.887	63.0±14.1	0.742	1.3 (0.7-2.7)	0.627	1.3 (0.6-3.5)	0.09
12ος μήνας	64.4±14.6	0.712	62.8±14.7	0.644	2.1 (1.1-5.6)	<0.001	1.4 (0.7-5)	<0.001

Οι τιμές έχουν εκφρασθεί ως μέσος όρος± απόκλιση για τις ομάδες κατανεμημένες παραμέτρους και ως διάμεσος τιμή (εύρος) για τις μη ομαλά κατανεμημένες παραμέτρους. Όλες οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τις προεγχειρητικές τιμές.

p* αναφέρεται στην ανάλυση των ασθενών της ίδιας ομάδας

p** αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων

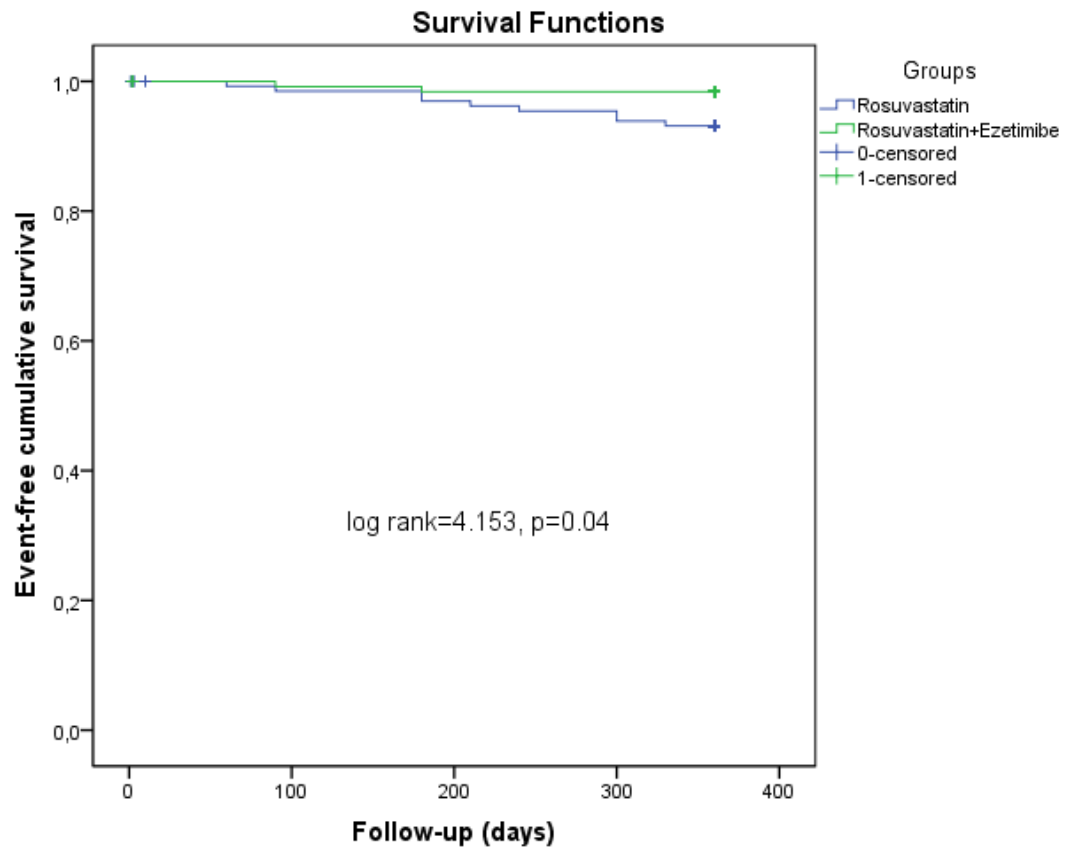
PZB: ροζουβαστατίνη, EZT: εξετιμίμπη, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, TPCR: total proteins in urine/creatinine in urine ratio

Πίνακας 3. Τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών και της hs_CRP προεγχειρητικά και κατά το 1^ο έτος σε σχέση με τη διαφορετική θεραπευτική αγωγή

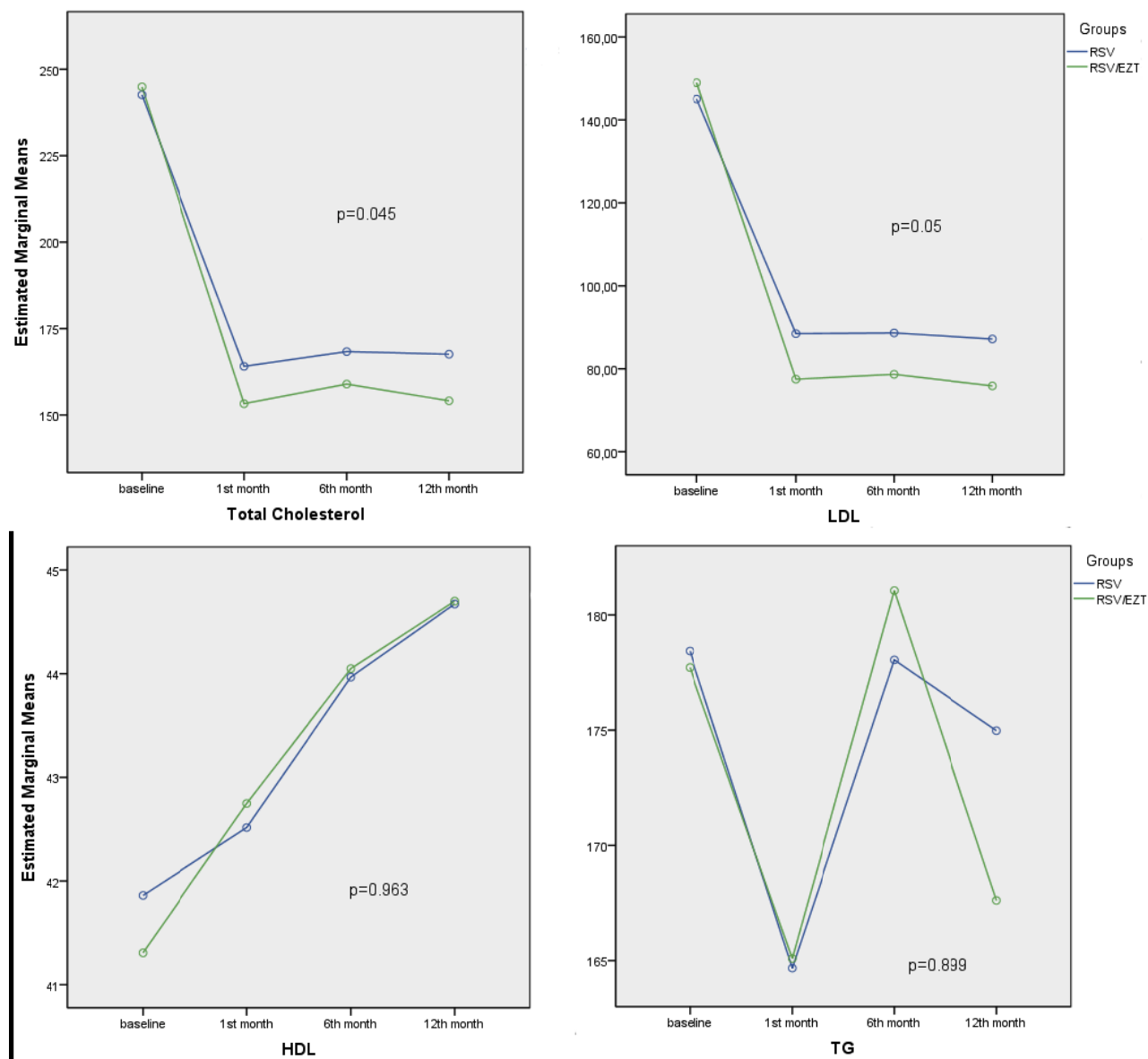
	RSV N=136			RSV/EZT N=126			
	Βασικά επίπεδα	1 έτος μετά επέμβαση	p*	Βασικά επίπεδα	1 έτος μετά επέμβαση	p*	p**
Αpolipoprotein A1 (mg/dl)	116.9±27.7	125.1±31.6	<0.001	113.8±26.3	123.4±28.7	<0.001	0.65
Αpolipoprotein B (mg/dl)	107.5±35	68.9±21.5	<0.001	107.1±36.3	59.2±20.1	<0.001	<0.001
Lipoprotein (a) (mg/dl)	21.8±25.2	18.9±22.8	<0.001	24.6±28.1	13.9±17	<0.001	0.04
hs-CRP (mg/L)	3.2	1.92	0.006	3.15	2.2	0.01	0.61

p* refers to within groups analysis
p** refers to between groups analysis
RSV= rosuvastatin, EZT= ezetimibe, hs-CRP= high-sensitivity C-reactive protein

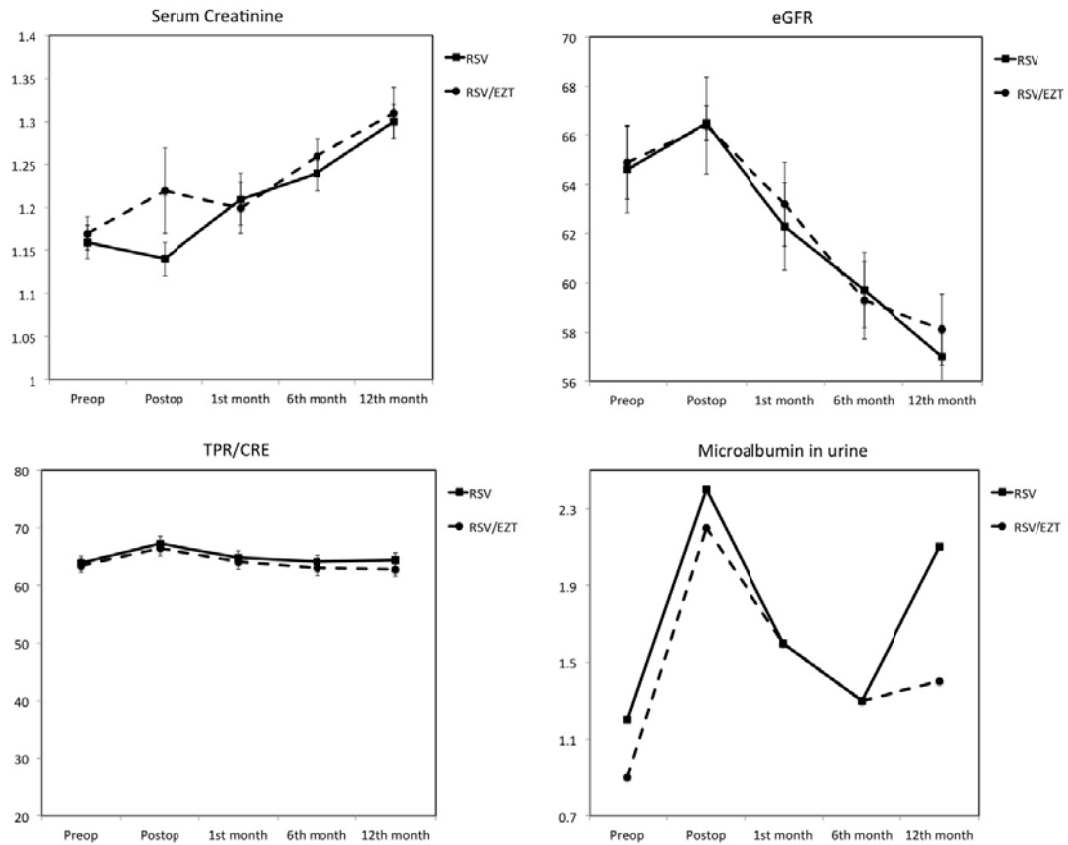
Σχήμα 1. Kaplan-Meier ανάλυση επιβίωσης της εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση.



Σχήμα 2. Σχηματική ανάλυση των συνεχόμενων τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων στις διάφορες χρονικές στιγμές.



Σχήμα 3. Σχηματική ανάλυση των συνεχόμενων τιμών της κρεατινίνης ορού, της υπολογιζόμενης κάθαρσης κρατινίνης, του λόγου TPR/CRE και της μικροαβουμίνης ούρων στις διάφορες χρονικές στιγμές.



4. Συζήτηση

Καθώς διάφορες μελέτες κατέδειξαν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα με την έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, είναι πολύ σημαντικό να καθορισθεί ποια είναι η καλύτερη στρατηγική υπολιπιδαιμικής αγωγής μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση.¹²⁷⁻⁸ Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει μια σημαντική προστατευτική επίδραση της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής (στατίνη σε συνδυασμό με εξετιμίμπη) όσον αφορά τα όψιμα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση.

Στην αγγειοχειρουργική, διάφορες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ χορήγησης στατίνης και περιεγχειρητικής θνητότητας. Στην πρώτη προοπτική μελέτη, 100 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις αποκατάστασης ανευρύσματος, αρτηριακής παράκαμψης κάτω άκρων ή ενδαρτηρεκτομής καρωτίδος, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ατορβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες.¹²⁹ Η συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 3 φορές μεγαλύτερη με το εικονικό φάρμακο (26%) σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη. Στη μελέτη Statins for Risk Reduction in Surgery, η συχνότητα των καρδιαγγειακών επιπλοκών ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς υπό στατίνη (9.9% έναντι 16.5%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνη.¹³⁰ Επιπρόσθετα, οι McNally και συν ανακοίνωσαν μειωμένη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνητότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοικτή αορτική επέμβαση και ελάμβαναν στατίνη, ενώ ταυτόχρονα παρόμοια τάση παρατηρήθηκε και στην ομάδα ενδαγγειακής αποκατάστασης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής που βρισκόταν υπο στατίνη.¹³¹ Τα ευρήματα των παραπάνω μελετών επικυρώθηκαν (Level I ένδειξη) μέσα από μια τυχαιοποιημένη, προοπτική κλινική μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα.¹³² Σε αυτή τη μελέτη, 497 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ανοικτή αγγειοχειρουργική επέμβαση τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε φλουβαστατίνη είτε εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που έλαβαν στατίνη παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα OEM και θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας.

Στην παρούσα μελέτη, ένα σύνολο 16 (6.1%) των 262 ασθενών είχαν ένδειξη κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος μέσα στις 30 πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση. Η συχνότητα αυτή είναι σίγουρα χαμηλότερη σε σύγκριση με πρόσφατες μελέτες.¹³²

Πράγματι, οι Schouten και συν κατέδειξαν συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων ίση με 10.8% για ασθενείς υπό στατίνη. Ωστόσο στη μελέτη αυτή μόνο ένα τέταρτο του πληθυσμού υποβλήθηκε σε ενδαγγειακή παρέμβαση. Κατά τη τελευταία δεκαετία, η εισαγωγή των ενδαγγειακών επεμβάσεων στην πρακτική της αγγειακής χειρουργικής έχει αλλάξει τη σύνθεση των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση, αυξάνοντας σημαντικά τον αριθμό των ενδαγγειακών παρεμβάσεων. Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αποτελείται κυρίως από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή επέμβαση (70.2%), αντικατοπτρίζοντας την παρούσα και πιθανότατα μελλοντική επικρατούσα πρακτική.

Η ροζουβαστατίνη αποτελεί την πιο ισχυρή διαθέσιμη στατίνη και εμφανίζει σχετική ασφάλεια και ανεκτικότητα για τον ασθενή, προλαμβάνοντας σημαντικά την αθηροσκλήρωση.¹³³⁻⁴ Η υπολιπιδαιμική δράση της στατίνης μπορεί να ενισχυθεί με την προσθήκη της εξετιμίμπης, ενός εκλεκτικού αναστολέα της απορρόφησης της χοληστερόλης με αποδεδειγμένη δράση και ασφάλεια.¹³⁵ Οι Robinson και συν σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 13282 ασθενών ηλικίας από 18 έως 93 ετών από 16 δημοσιευμένες μελέτες της εξετιμίμπης ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με στατίνη ανέδειξαν αποτελεσματικότητα στη μείωση των λιπιδίων και ασφάλεια στη χορήγηση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (<65, 65-74, >75).¹³⁶ Η μελέτη μας συμφωνεί ότι για ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση, η θεραπεία με ροζουβαστατίνη σε συνδυασμό με εξετιμίμπη είναι ασφαλής και ανεκτή.

Στην αγγειακή χειρουργική δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυχαίοποιημένες μελέτες για την επίδραση και το όφελος από την έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή. Παρόλ'αυτά υπάρχουν ορισμένες μελέτες που υποδεικνύουν ότι η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση της βατότητας του μοσχεύματος.¹³⁷ Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν τη σημασία της επίτευξης χαμηλών στόχων συγκέντρωσης χοληστερόλης στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση.

Οι στατίνες επιτυγχάνουν την ευεργετική τους επίδραση μέσα από τη μείωση της χοληστερόλης, την ελάττωση της φλεγμονώδους αντίδρασης, τη σταθεροποίηση της μαλακής, πλούσιας σε λιπίδια αθηροσκληρωτικής πλάκας και πιθανώς βελτίωσης της λειτουργίας του ενδοθηλίου.¹³⁹ Οι Schouten και συν πρόσφατα ανακοίνωσαν μια σημαντική μείωση των επιπέδων της hs-CRP σε ασθενείς μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση που

βρίσκονταν υπό στατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο.¹³² Από την άλλη μεριά, αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν προκύψει από τις λίγες μελέτες που έχουν διερευνήσει την αντιφλεγμονώδη δράση της εξετιμίμπης. Οι Kryziak και συν πρόσφατα ανακοίνωσαν μια πιο έντονη μείωση των λεμφοκυττάρων σε συνδυασμό με ελάττωση των επιπέδων της hs-CRP στο πλάσμα και των ICAM-I σε ασθενείς που ελάμβαναν σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη.¹³⁸ Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξε διαφορά στη μείωση της hs-CRP και έτσι η διαφορά του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν μπορεί να αποδοθεί στην εντονότερη αντιφλεγμονώδη δράση της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Η επίδραση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με τα υπόλοιπα υπολιπιδαιμικά φάρμακα δεν έχει επαρκώς εξακριβωθεί. Η εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία φαίνεται να προκαλεί ποσοτικές παρά ποιοτικές αλλαγές στην LDL.¹³⁹ Παρά το γεγονός ότι η εξετιμίμπη φαίνεται να έχει κάποιου είδους πλειοτροπική δράση όπως η ελάττωση της φλεγμονής και η αντίσταση στην ινσουλίνη, τόσο ο υποκείμενος μηχανισμός δράσης όσο και η επίδραση στη διεργασία της αθηροσκλήρωσης δεν έχουν πλήρως ξεκαθαρισθεί.¹⁴⁰

Πέρα από την υπολιπιδαιμική επίδραση, οι Bulut και συν βρήκαν ότι ο συνδυασμός της ατορβαστατίνης 10 mg/ημέρα και εξετιμίμπης 10 mg/ημέρα οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου σε σύγκριση με 40 mg ατορβαστατίνης μόνο σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.¹⁴¹ Ωστόσο οι Gounari και συν και οι Landmesser και συν αμφισβήτησαν την παραπάνω άποψη καθώς ανακοίνωσαν ότι η υπολιπιδαιμική θεραπεία που επιτυγχάνεται με την εξετιμίμπη μόνο δεν μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁴²⁻³ Επιπρόσθετα, οι Berneis και συν βρήκαν ότι η αγωγή με εξετιμίμπη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη οδήγησε σε αύξηση της αναλογίας των υποομάδων χαμηλού μοριακού βάρους της LDL, οδηγώντας σε πιο έντονα αθηρωγενές λιπιδαιμικό προφίλ.¹⁴⁴

Το κλινικό όφελος από την προσθήκη της εξετιμίμπης στη θεραπεία με στατίνη έχει αμφισβητηθεί σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (χωρίς κάποια βελτίωση στο CIMT)¹⁴⁵ και σε ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας.¹⁴⁶ Ωστόσο, στην πρόσφατη μελέτη SHARP (Study of Heart and Renal Protection) που αφορούσε 9500 ασθενείς με ΧΝΝ, η θεραπεία με συνδυασμό εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης οδήγησε σε 25% μείωση

των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹⁴⁷ Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση εξετιμίμπης και στατίνης μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον κλινικό όφελος σε σχέση με τη χορήγηση μόνο στατίνης. Επιπρόσθετα, παρόλο που η σύγκριση των δύο θεραπειών οδήγησε σε ουδέτερο αποτέλεσμα στο πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης, βρήκαμε ότι μετά τον πρώτο μήνα από τη χειρουργική επέμβαση η συνδυαστική θεραπεία έχει προστατευτικό ρόλο. Το παραπάνω εύρημα σίγουρα εγείρει ερωτήματα σχετικά με την καταλληλότερη περίοδο έναρξης της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής σε σχέση με τη χειρουργική επέμβαση ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Από την άλλη δε θα πρέπει να ξεχνάμε ότι μετά τον πρώτο μήνα η επίδραση της χειρουργικής επέμβασης στην έκβαση του ασθενή έχει αποδράμει και αυτό που παραμένει ως επιβαρυντικός παράγοντας είναι η προυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος.

Νεφρική λειτουργία

Η θετική επίδραση της θεραπείας με στατίνη στη νεφρική λειτουργία έχει ανακοινωθεί σε ασθενείς με στεφανιαία ή περιφερική αρτηριακή νόσο.¹⁴⁸⁻⁹ Ωστόσο, τα δεδομένα για την πιθανή επίδραση της στατίνης στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση είναι περιορισμένα. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε στατίνη έχουν δύο φορές αυξημένες πιθανότητες για πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας μετά από χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παίρνουν στατίνη.¹⁵⁰ Οι Schouten και συν μελέτησαν 77 ασθενείς με φυσιολογική προεγχειρητική νεφρική λειτουργία που χρειαζόταν υπερνεφρικό αποκλεισμό της αορτής και βρήκαν ότι η κάθαρση κρεατινίνης μειώθηκε κατά τη διάρκεια των 30 ημερών μετά την επέμβαση στους ασθενείς υπό στατίνη σε σύγκριση με αυτούς που δεν ελάμβαναν.¹⁵¹ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, στους ασθενείς που ελάμβαναν PZB παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του eGFR κατά το 1^ο έτος μετά την επέμβαση παρά τη θεραπεία με στατίνη.

Η ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης συνιστά τον πρωταρχικό θεραπευτικό στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι οι ασθενείς με LDL<100 mg/dL είχαν μικρότερου βαθμού μείωση της eGFR σε σύγκριση με τους ασθενείς με LDL>100. Σε αντίθεση η επίδραση αυτή δεν ήταν εμφανής σε ασθενείς με

LDL<70 mg/dL καταδεικνύοντας ότι η ελάττωση της LDL κάτω από αυτό το επίπεδο μπορεί να μην έχει ευνοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Η παρουσία μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΧΝΝ έχει συσχετισθεί με σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την απόφαση για κάποια χειρουργική επέμβαση.¹⁵² Τα αποτελέσματα μας κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που ξεκινούν με υψηλές τιμές κρεατινίνης μπορεί να παρουσιάζουν χαμηλότερη μείωση της eGFR. Η διαφορά αυτή μπορεί μάλλον να αποδοθεί στις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών. Ο αρχικός βαθμός επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επίδραση των στατινών στη νεφρική λειτουργία. Μπορεί να υποθεθεί ότι οι στατίνες εκφράζουν τη νεφροπροστατευτική τους δράση σε ασθενείς με σημαντικό και προχωρημένου βαθμού αγγειακής νόσου.

Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, παρατηρήσαμε μια αύξηση του eGFR και στις δύο ομάδες. Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε αντίθεση με το 34% ποσοστό οξείας νεφρικής βλάβης (>10% μείωση του eGFR) που βρέθηκε σε 1944 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοικτή αγγειοχειρουργική επέμβαση.¹⁵³ Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοικτή επέμβαση και κανένας σε ενδαγγειακή. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας, οι Moulakakis et al κατέδειξαν επίσης αύξηση των μετεγχειρητικών τιμών της eGFR μετά από ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος κιλιακής αορτής στους ασθενείς υπό στατίνη.¹⁵⁴ Η νεφρική λειτουργία άμεσα μετεγχειρητικά μπορεί να επηρεασθεί από πολλούς περιεγχειρητικούς παράγοντες και έτσι οποιαδήποτε αποτελέσματα σχετικά με τη νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεασθούν από μεταβλητές όπως η διάρκεια της επέμβασης, τα φάρμακα της αναισθησίας και η σκιαγραφική ουσία. Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αποτελείται κυρίως από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή επέμβαση, που χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη περιεγχειρητική θνητότητα και ίσως χαμηλότερο κίνδυνο για έκπτωση νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με τις ανοικτές αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις.

Παρόλο που η ροζουβαστατίνη συνιστά την πιο ισχυρή στατίνη με παρόμοιο προφίλ ασφαλείας σε σχέση με τις υπόλοιπες στατίνες, η ακριβής επίδρασή της στη νεφρική λειτουργία παραμένει ασαφής, καθώς διάφορες μελέτες κατέλειξαν σε διαφορετικά αποτελέσματα.¹⁵⁵ Στις μελέτες Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in

Diabetic Patients With Progressive Renal Disease (PLANET 1) και Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Nondiabetic Patients With Progressive Renal Disease (PLANET II), η υψηλή δόση ατορβαστατίνης οδήγησε σε μείωση της πρωτεϊνουρίας χωρίς όμως να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, ενώ η ροζουβαστατίνη σχετίστηκε με σημαντική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς κάποια επίδραση στην πρωτεϊνουρία.¹⁵⁶ Στην παρούσα μελέτη και οι δύο θεραπείες είχαν ουδέτερη επίδραση στην νεφρική απέκριση των πρωτεϊνών, ωστόσο η μικροαλβουμινουρία ήταν σημαντική και στις δύο ομάδες. Η προσθήκη της εξετιμίμπης στη PZB δεν επηρέασε την πρωτεϊνουρία. Η μικροαλβουμινουρία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη και στις δύο ομάδες που ελάμβαναν στατίνη ανεξάρτητα από το στάδιο της ΧΝΝ. Η PZB έχει καταδειχθεί να προκαλεί μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση στην απέκριση των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών των νεφρικών σωληναρίων.¹⁵⁷ Εάν τα ευρήματα μας είναι αποτέλεσμα της επιδείνωσης της ΧΝΝ ή κάποια ανεπιθύμητη επενέργεια της πρόσληψης PZB δεν μπορεί επακριβώς να καθορισθεί από την παρούσα μελέτη.

Η παρουσία πρωτεϊνουρίας συνιστά ένδειξη νεφρικής βλάβης και αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο δείκτη εξέλιξης της ΧΝΝ και αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.¹⁵⁸⁻⁹ Με βάση το γεγονός ότι η ελάττωση της πρωτεϊνουρίας σε κάποιο ασθενή μπορεί να προσφέρει προστασία από περαιτέρω απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και ενδεχομένως εγκατάστασης νεφρικής ανεπάρκειας¹⁶⁰, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θέτει ερωτήματα σχετικά με κάποια πιθανή θεραπευτική στρατηγική. Φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, γνωστά για την αντιπρωτεϊνουρική τους δράση, σχετίζονται με μακρόχρονη προστασία της νεφρικής λειτουργίας ανεξάρτητα από την επίδρασή τους στην αρτηριακή πίεση.¹⁶¹ Τα φάρμακα αυτά μπορεί να έχουν θετική επίδραση στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση.

Οι Shepherd et al μελέτησαν την επίδραση της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής με 10 ή 80 mg ατορβαστατίνη στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.¹⁶² Σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε μια σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση του eGFR στους ασθενείς υπό υψηλότερη δόση ατορβαστατίνης, υποδηλώνοντας δοσοεξαρτώμενο όφελος. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που διερευνά την επίδραση της συνδυασμένης επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε

αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η EZT σχετίζεται σε μη χειρουργικές περιπτώσεις με θετική επίδραση στη νεφρική λειτουργία, παρόλο βέβαια που τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα. Οι Migdalis et al βρήκαν μια σημαντική μείωση στα επίπεδα της SCr μετά την προσθήκη EZT 10 mg/ημέρα σε στατίνη σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα SCr (>10 mg/dL).¹⁶³ Μια μικρότερη μελέτη επίσης κατέδειξε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.¹⁶⁴ Η EZT έχει βρεθεί ότι ελλατώνει την πρωτεϊνουρία σε μη-διαβητικούς ασθενείς με XNN είτε ως 53 είτε ως πρόσθετη αγωγή σε πιτβαστατίνη.¹⁶⁶ Η μελέτη μας δεν ανέδειξε κάποιο επιπρόσθετο όφελος στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας από την προσθήκη της EZT στη θεραπεία με στατίνη. Και οι δύο φαρμακευτικές αγωγές σχετίστηκαν με σημαντική έκπτωση στη νεφρική λειτουργία και αύξηση στη μικροαλβουμιουρία ανεξάρτητα από την παρουσία της EZT ή το αρχικό στάδιο της XNN. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η EZT δεν έχει κάποια πρόσθετη νεφροπροστατευτική δράση τουλάχιστον στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση.

Περιορισμοί

Διάφοροι περιορισμοί της μελέτης θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της. Πρόκειται για μια μελέτη ανοικτού σχήματος και ο σχεδιασμός αυτός μπορεί να προκαλέσει bias στον καθορισμό κάποιων υποκειμενικών τελικών σημείων όπως η ασταθής στηθάγχη. Η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου βασίστηκε στο ιστορικό του ασθενή και τα ιατρικά αρχεία και εκτιμήθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία της νόσου στην ανάλυση λόγω έλλειψης λεπτομερών στοιχείων. Το σχετικά περιορισμένο μέγεθος του δείγματος της μελέτης σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας που παρατηρήθηκε θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν. Παρά τη στατιστική σημαντικότητα τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες μελέτες. Σημαντικό για την ανάδειξη της καλύτερης υπολιπιδαιμικής θεραπείας θα ήταν και η μελέτη διαφορετικών δόσεων στατίνης σε διάφορες ομάδες ασθενών. Ωστόσο, ο σχεδιασμός μιας μελέτης που θα περιλαμβάνει μια ομάδα αγγειακών ασθενών που δε θα βρίσκονται υπό στατίνη εγείρει συγκεκριμένα ηθικά ζητήματα, καθώς οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου. Παράλληλα, οι διαφορές στα επίπεδα της LDL-C ήταν περιορισμένες (76 vs 87 mg/dL) και οι περισσότερες τιμές της eGFR ήταν επίσης σχεδόν φυσιολογικές.

Συμπεράσματα

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι η έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή με συνδυασμό ροζουβαστατίνης και εξετιμίμπης φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση των λιπιδίων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει τη συχνότητα των απώτερων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους 12 μήνες μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η θετική αυτή επίδραση της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής εκφράστηκε στην απώτερη μετεγχειρητική περίοδο μετά τον πρώτο μήνα της επέμβασης. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση έδειξαν μια συνεχή, σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τον πρώτο χρόνο, παρόλη τη θεραπεία με στατίνη. Η προσθήκη της εξετιμίμπης στην υπολιπιδαιμική θεραπεία, όπως φαίνεται από τις τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης, δεν προσφέρει σημαντικά στην προστασία της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί εάν όλες οι στατίνες έχουν παρόμοια επίδραση ή ο τύπος και η δοσολογία μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο.

Περίληψη

Σκοπός: Οι καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές συνιστούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση, επηρεάζοντας τόσο την πρόωμη όσο και την αψώτερη πρόγνωση. Ωστόσο ελάχιστα είναι γνωστά σχετικά με την επίδραση της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής στην καρδιαγγειακή έκβαση και τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η παρούσα διδακτορική διατριβή συνιστά μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με σκοπό να διερευνήσει την επίδραση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας είτε με μονοθεραπεία με στατίνη είτε με συνδυασμό στατίνης και εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση.

Υλικό-μέθοδοι: Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε ροζουβαστατίνη 10 mg/ ημέρα είτε συνδυασμό PZB και εξετιμίμπης 10 mg/ ημέρα ξεκινώντας πριν την αγγειοχειρουργική επέμβαση. Το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεί η εμφάνιση του πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος, που συμπεριλαμβάνει θάνατο καρδιακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ασταθής στηθάγχη. Η νεφρική λειτουργία εκτιμήθηκε με μετρήσεις της κρεατινίνης ορού, της απέκκρισης πρωτεΐνης, κρεατινίνης και μικροαλβουμίνης και με τον υπολογισμό της νεφρικής κάθαρσης κρεατινίνης. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά και κατά τον 1^ο, 6^ο και 12^ο μήνα μετά την επέμβαση.

Αποτελέσματα: Ένα σύνολο 136 ασθενών που έλαβαν PZB και 126 που έλαβαν PZB/EZT ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης. 6.6% των ασθενών στην ομάδα της PZB υπέστησαν κάποιο μείζων καρδιαγγειακό σύμβαμα μέσα στις 30 πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση σε σύγκριση με 5.6% στην ομάδα της PZB/EZT ($p=0.72$). Από τον 1^ο έως το 12^ο μήνα της περιόδου παρακολούθησης το πρωταρχικό τελικό σημείο παρατηρήθηκε σε 9 ασθενείς της ομάδας της PZB και σε 2 ασθενείς στην ομάδα της PZB/EZT ($p=0.004$). Η έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή με PZB/EZT σχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της LDL στην ομάδα της PZB/EZT σε σύγκριση με την ομάδα της PZB/EZT ($75.87+31.64$ vs $87.19 + 31.7$, $p=0.004$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις τιμές των τριγλυκεριδίων, της HDL και της hs-CRP. Στους 12 μήνες, μια παρόμοια μείωση στην υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης παρατηρήθηκε. Στους ασθενείς που επιτεύχθηκε ο LDL στόχος <100

mg/dL παρουσίασαν μικρότερη μείωση του eGFR σε σύγκριση με τους ασθενείς πάνω από αυτό το όριο. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη νεφρική απέκκριση των πρωτεϊνών. Σημαντική μικροαλβουμινουρία ήταν έκδηλα και στις δύο ομάδες.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με στατίνη ενισχυόμενη με την εξετεμίμπη μπορεί να ελαττώσει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέσα στους πρώτους 12 μήνες μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση έδειξαν μια συνεχή, σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τον πρώτο χρόνο, παρόλη τη θεραπεία με στατίνη. Η προσθήκη της εξετεμίμπης στην υπολιπιδαιμική θεραπεία δεν φαίνεται να προσφέρει μεγαλύτερη νεφροπροστασία. Μελλοντικές, μεγαλύτερες μελέτες θα πρέπει να διευκρυνήσουν με επάρκεια την επίδραση της εξετεμίμπης στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Abstract

Objective: Cardiovascular and renal complications consist a major cause of morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery, compromising both short and long term prognosis. However little are known concerning the effect of intensified lipid lowering therapy on cardiovascular outcome and renal function in patients undergoing vascular surgery. This was a prospective randomized, open-label study to investigate the effect of lipid-lowering treatment by statin monotherapy or intensified by combining statin with ezetimibe on a 12-month prognosis after vascular surgery.

Methods: Patients were randomly assigned to receive rosuvastatin (RSV) 10 mg/d or rosuvastatin 10 mg/d plus ezetemibe (RSV/EZT) 10 mg/d, starting prior to scheduled surgical procedure. The primary end point was the first major cardiovascular event, including death from cardiac causes, nonfatal myocardial infarction, ischemic stroke, and unstable angina. Renal function was assessed by measurements of serum creatinine concentration (sCr), estimated creatinine clearance (e-CrC) and urinary excretion of protein, creatinine and microalbumin. The measurements were performed preoperatively, postoperatively, at 1st, 6th and 12th month after the procedure.

Results: A total of 136 patients assigned to RSV and 126 to RSV/EZT completed the study protocol. As many as 6.6% of patients in the RSV group experience a major cardiovascular event within 30 days after surgery versus 5.6% in the RSV/EZT group ($p= 0.72$). From month 1 to 12 of the follow-up period, primary end point was observed (9 taking RSV vs 2 in the RSV/EZT group [$p=0.004$]). Intensified lipid-lowering therapy with RSV/EZT was associated with a greater decrease in low-density lipoprotein cholesterol levels compared with RSV ($75.87+31.64$ vs $87.19 + 31.7$, $p=0.004$), while no differential effect on triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol or high-sensitivity C-reactive protein levels was noted between groups. At 12 months, a similar decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) was noted. Patients that achieved an LDL-C <100 mg/dL had less eGFR decrease compared with patients above this LDL-C limit. There were no significant changes in the urinary total protein to creatinine ratio in either group. Significant microalbuminuria was evident in both groups.

Conclusion: These findings indicate that statin therapy intensified by ezetimibe may reduce the incidence of cardiovascular events within the first 12 months after vascular surgery.

Patients undergoing vascular surgery show a deterioration of renal function during the first year, despite statin therapy. Intensified lipid lowering therapy by adding EZT does not appear to have any renoprotective effect. Nonetheless, the use of ezetimibe as an add-on therapy to reduce cardiovascular risk in these patients needs to be tested in larger future studies.

Βιβλιογραφία

1. Poldermans D. Statins and non-cardiac surgery: current evidence and practical considerations. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(suppl 4): S79-S83
2. Flu WJ, Schouten O, van Kuijk JP, et al. Perioperative cardiac damage in vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(1):1-8.
3. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg.* 1984; 199(2):223-233.
4. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *Jama* 2001; 285(14): 1865-73
5. Golledge J, Norman PE. Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm: cause, response, or common risk factors? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jun;30(6):1075-7
6. Wang TJ, Nam B-H, Wilson PWF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1662–1667
7. Li R, Duncan BB, Metcalf PA, et al. B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. *Stroke.* 1994; 25: 2377–2383
8. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, et al. Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: Prospective results from the Bruneck study. *Diabetologia.* 2000; 43: 156–164
9. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 38–47
10. van der Meer IM, de Maat MPM, Hak E, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree. The Rotterdam Study. *Stroke.* 2002; 33: 2750–2755
11. Crouse JR 3d, Craven TE, Hagaman AP, et al. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery.

- Circulation. 1995; 92: 1141–1147
12. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation*. 1990; 82: 1230–1242
 13. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, et al. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 1786–1794
 14. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 262–269.
 15. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, et al. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation*. 2011;123:2571-2578
 16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75
 17. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1317-24
 18. Bhatt D, Steg P, Ohman E, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180e189
 19. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women \geq or \leq 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74(1):64e65
 20. Australian New Zealand Heart Failure Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375–80
 21. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al., for the Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1810–6
 22. Zanolta L, Zardini P. Selection of endpoints for heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2003 Dec;5(6):717-23

23. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals; a randomized placebo- control trial. *Lancet* 2002, 360:1623–1630
24. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004, 116:408–416
25. Bolego C, Baetta R, Bellosta S, et al. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13:637–644
26. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340e6.
27. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 8880e5.
28. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, et al. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002;105:933e8.
29. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756e9.
30. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266e71.
31. Babelova A, Sedding DG, Brandes RP. Anti-atherosclerotic mechanisms of statin therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:260-4
32. Puato M, Zambon A, Faggini E, et al. Statin treatment and carotid plaque composition. Review of clinical studies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Oct 17
33. Antonopoulos AS, Margaritis M, Shirodaria C, et al. Translating the effects of statins: from redox regulation to suppression of vascular wall inflammation. *Thromb Haemost*. 2012 Nov;108(5):840-8
34. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008 Sep;13(3):157-74
35. Paraskevas KI, Stathopoulos V, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins: implications for a wide range of diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008 Oct;6(4):237-9
36. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of

- rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92:152-160.
37. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin Ther.* 2004;26:1821-1833.
 38. Olsson A. Expanding options with a wider range of rosuvastatin doses. *Clin Ther.* 2006;28:1747-1763.
 39. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl.* 2003;4:9-14.
 40. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, et al. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:132–43
 41. Molokhia M, McKeigue P, Curcin V, et al. Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991-2006. *PLoS One* 2008; 3: e2522
 42. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658-69.
 43. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011; 365: 285-7
 44. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(1):11-28
 45. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980-9.
 46. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007; 46: 373-86.
 47. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, et al. Are statins an option in the management

- of abdominal aortic aneurysms? *Vasc Endovascular Surg* 2008; 42: 128-34.
48. Paraskevas KI, Athyros VG, Briana DD, et al. Statins exert multiple beneficial effects on patients undergoing percutaneous revascularization procedures. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 942-51.
 49. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, et al. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 286-93.
 50. Feringa HH, Schouten O, Karagiannis SE, et al. Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1649-56
 51. Veselka J, Procházková S, Duchonová R, et al. Preprocedural statin therapy reduces the risk and extent of cardiac biomarker release following percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2006; 21: 146-51
 52. Desai H, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of perioperative myocardial infarction and of 2-year mortality in 577 elderly patients undergoing noncardiac vascular surgery treated with and without statins. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: 149-51
 53. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003 11;361:107-16
 54. Brooke BS, McGirt MJ, Woodworth GF, et al. Preoperative statin and diuretic use influence the presentation of patients undergoing carotid endarterectomy: results of a large single-institution case-control study. *J Vasc Surg* 2007; 45: 298-303
 55. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42: 829-36
 56. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke* 2005; 36: 2072-6
 57. Gröschel K, Ernemann U, Schulz JB, et al. Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *Radiology* 2006; 240: 145-51
 58. Verzini F, De Rango P, Parlani G, et al. Effects of statins on early and late results of carotid stenting. *J Vasc Surg* 2011; 53: 71-9

59. Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzouoglou A, et al. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg* 2010; 51: 114-21.
60. Koutouzis M, Paraskevas KI, Rallidis LS, et al. Statin treatment, carotid atherosclerotic plaque macrophage infiltration and circulating inflammatory markers. *Open Cardiovasc Med J* 2008; 2: 110-4
61. Koutouzis M, Nomikos A, Nikolidakis S, et al. Statin treated patients have reduced intraplaque angiogenesis in carotid endarterectomy specimens. *Atherosclerosis* 2007; 192: 457-63.
62. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al; ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Apr;37(4 Suppl):1-19
63. Simard C, Turgeon J. The pharmacokinetics of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol* 2003 Winter;10 Suppl A:13A-20A
64. Khanderia U, Regal RE, Rubenfire M, et al. The ezetimibe controversy: implications for clinical practice. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2011 Aug;5(4):199-208
65. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
66. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
67. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141–212
68. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439–41.
69. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, et al. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 2004;95:877–83.
70. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398–404.
71. Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, et al. C-reactive protein is a mediator of

- cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010;31:2087–91.
72. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem* 2009;55:229–38.
 73. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(5):356
 74. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–97.
 75. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107–16
 76. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50-103
 77. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–8
 78. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.
 79. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207
 80. Kovelos GN, Milionis HJ, Arnaoutoglou EM, et al. Postoperative levels of cardiac troponin versus CK-MB and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of 1-year cardiovascular outcome in patients undergoing vascular surgery. *Coron Artery Dis.* 2011;22(6):428-34
 81. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789e94.
 82. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and

- fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249:921e6.
83. Poldermans D, Bax J, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Noncardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769e812.
 84. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Metaanalysis of secure randomised controlled trials of **b**-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2013;0:1-9
 85. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47
 86. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention: kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69
 87. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-61
 88. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:105-15
 89. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Apolipoprotein A-IV serum concentrations are elevated in patients with mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:461-9
 90. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al . Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria

- with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81
91. Norwood MG, Polimenovi NM, Sutton AJ, et al. Abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004 Mar;27(3):287-91
 92. Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Operative mortality rates for intact and ruptured abdominal aortic aneurysms in Michigan: an eleven-year statewide experience. *J Vasc Surg*. 1994 May;19(5):804-15
 93. Patel VI, Lancaster RT, Mukhopadhyay S, et al. Impact of chronic kidney disease on outcomes after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2012 Nov;56(5):1206-13
 94. Youssef F, Gupta P, Seifalian AM, et al. The effect of short-term treatment with simvastatin on renal function in patients with peripheral arterial disease. *Angiology* 2004; 55: 53-62
 95. Alnaeb ME, Youssef F, Mikhailidis DP, et al. Short-term lipid-lowering treatment with atorvastatin improves renal function but not renal blood flow indices in patients with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2006;57(1):65-71
 96. Feringa HH, Schouten O, Karagiannis SE, et al. Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1649-56
 97. Welten GM, Chonchol M, Schouten O, et al. Statin use is associated with early recovery of kidney injury after vascular surgery and improved long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3867-73
 98. Schouten O, Kok NF, Boersma E, et al. Effects of statins on renal function after aortic cross clamping during major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2006;97 (9):1383-5
 99. Le Manach Y, Ibanez Esteves C, Bertrand M, et al. Impact of pre-operative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 98-104
 100. Alric P, Hinchliffe RJ, Picot MC, et al. Long-term renal function following endovascular aneurysm repair with infrarenal and suprarenal aortic stent-grafts. *J Endovasc Ther* 2003;10: 397-405.
 101. Stelter W, Umscheid T, Ziegler P. Three-year experience with modular stent-graft

- devices for endovascular AAA treatment. *J Endovasc Surg* 1997;4:362-9
102. Moulakakis KG, Matoussevitch V, Borgonio A, et al. Evidence that statins protect renal function during endovascular repair of AAAs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 608-15
103. Wiesbauer F, Kaun C, Zorn G, et al. HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: a comparative study using different statins. *Br J Pharmacol* 2002;135:284-92
104. Eto M, Luscher TF. Modulation of coagulation and fibrinolytic pathways by statins. *Endothelium* 2003;10:35-41
105. Walsh SR, Boyle JR, Lynch AG, et al. Suprarenal endograft fixation and medium-term renal function: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008;47:1364-70
106. Thompson MM, Smith J, Naylor AR, et al. Microembolization during endovascular and conventional aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1997;25:179-86
107. Paraskevas KI, Giannoukas AD, Kotsikoris I, et al. Contrast-induced nephropathy and the vascular patient. *Angiology* 2010; 61: 721-3
108. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172(11):1461-1471
109. Zhao JL, Yang YJ, Zhang YH, et al. Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2008; 126: 435-6
110. Patti G, Nusca A, Chello M, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 101: 279-85
111. Xinwei J, Xianghua F, Jing Z, et al. Comparison of usefulness of simvastatin 20 mg versus 80 mg in preventing contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 104: 519-24
112. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(14):1425-1435.
113. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events

- after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):967-975.
114. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3): 336-342.
115. McNally MM, Agle SC, Parker FM, et al. Preoperative statin therapy is associated with improved outcomes and resource utilization in patients undergoing aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1390-1396.
116. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(10): 980-989.
117. Makris GC, Lavidia A, Nicolaidis AN, et al. The effect of statins on carotid plaque morphology: a LDL associated action or one more pleiotropic effect of statins? *Atherosclerosis.* 2010; 213(1):8-20
118. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/ AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood

- Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1239-1312.
119. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, et al. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2007; 45(5):936-943
120. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al;SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-2192
121. Welten GM, Chonchol M, Schouten O, et al. Statin use is associated with early recovery of kidney injury after vascular surgery and improved long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3867-3873.
122. Welten GM, Chonchol M, Hoeks SE, et al. Statin therapy is associated with improved outcomes in vascular surgery patients with renal impairment. *Am Heart J.* 2007;154(5):954-961.
123. Patel VI, Lancaster RT, Mukhopadhyay S, et al. Impact of chronic kidney disease on outcomes after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2012;56(5):1206-1213
124. Sarigianni M, Katsiki N, Mikhailidis DP. Ezetimibe in diabetes: more than cholesterol lowering? *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(10):2517-2520.
125. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(8):2009-2026.
126. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res.* 2010;61(1):58-6
127. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(14):1425-1435.
128. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294(19):2437-2445

129. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):967-975
130. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3): 336-342
131. McNally MM, Agle SC, Parker FM, et al. Preoperative statin therapy is associated with improved outcomes and resource utilization in patients undergoing aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1390-1396
132. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(10): 980-989
133. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(1): 11-28.
134. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-density statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13): 1556-1565
135. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673-680
136. Robinson JG, Davidson MH, Shah A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe and ezetimibe plus statin therapy in patients under 65, 65-74 and 75 years and older. *Aging Health.* 2007;3:691-705
137. Jie Li, Lu WM, Li XX, et al. Intensive statin therapy: a favorable adjunct to the improvement of small-diameter vascular grafts. *Angiology.* 2010;61(5):427-436
138. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of ezetimibe, administered alone or in combination with simvastatin, on lymphocyte cytokine release in patients with elevated cholesterol levels. *J Intern Med.* 2012;271(1):32-42

139. Rizzo M, Rini GB, Spinass GA, et al. The effects of ezetimibe on LDL-cholesterol: quantitative or qualitative changes? *Atherosclerosis*. 2009;204(2):330-333
140. Tamaki N, Ueno H, Morinaga Y, et al. Ezetimibe ameliorates atherosclerotic and inflammatory markers, atherogenic lipid profiles, insulin sensitivity, and liver dysfunction in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012. In press
141. Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, et al. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology*. 2005;104(4):176-180.
142. Gounari P, Tousoulis D, Antoniadou C, et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *Int J Cardiol*. 2010;142(1):87-91.
143. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation*. 2005;111(18):2356-2363.
144. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, et al. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2010;31(13):1633-1639.
145. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-1443.
146. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-1356
147. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-2192
148. Alnaeb ME, Youssef F, Mikhailidis DP, et al. Short-term lipid-lowering treatment with atorvastatin improves renal function but not renal blood flow indices in patients with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2006;57(1):65-71
149. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus

- untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):728-34
150. Welten GM, Chonchol M, Schouten O, et al. Statin use is associated with early recovery of kidney injury after vascular surgery and improved long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3867-73
151. Schouten O, Kok NF, Boersma E, et al. Effects of statins on renal function after aortic cross clamping during major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2006;97:1383e5
152. Patel VI, Lancaster RT, Mukhopadhyay S, et al. Impact of chronic kidney disease on outcomes after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;56:1206-13
153. Welten GM, Chonchol M, Hoeks SE, et al. Statin therapy is associated with improved outcomes in vascular surgery patients with renal impairment. *Am Heart J* 2007;154:954-61
154. Moulakakis KG, Matoussevitch V, Borgonio A, et al. Evidence that statins protect renal function during endovascular repair of AAAs. *Eur J VascEndovascSurg* 2010;40: 608e15
155. Campese VM, Ku E, Bigazzi R, et al. Do HMG-CoA reductase inhibitors improve kidney function? The saga continues. *J Nephrol* 2011;24:550-3
156. Moutzouri E, Liberopoulos EN, Florentin M, et al. Effects of Statin Monotherapy Versus Statin Plus Ezetimibe Combination on Serum Uric Acid Levels. *J CardiovascPharmacolTher*2013;18:13-8
157. Kostapanos MS, Milionis HJ, Gazi I, et al. Rosuvastatin increases alpha-1 microglobulin urinary excretion in patients with primary dyslipidemia. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1337-43
158. Gorriz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26:3-13
159. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, et al; PREVEND Study Group. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1785-91
160. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, et al. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37:511-6

161. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol*.2007; 18:1540-6
162. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al; Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1131-1139
163. Migdalis I, Efthimiadis A, Pappas S, et al. Clinical experience with ezetimibe/simvastatin in a Mediterranean population. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2571-6
164. Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, et al. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(9):2183-92.
165. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2009;60:525-8
166. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2010;61:58-61

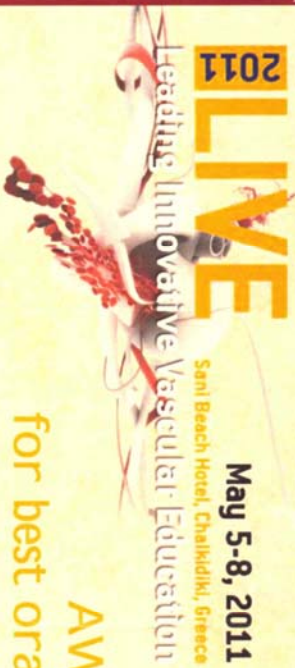
Βραβεία - Δημοσιεύσεις - Ανακοινώσεις

Βραβεία

- Award for best oral presentation- Leading Innovative Vascular Education (LIVE) 2011, Chalkidiki, Greece The effect of intensified lipid lowering therapy on one-year prognosis in patients undergoing vascular surgery G. Kouvelos, H. Milionis, E. Arnaoutoglou, C. Kostara, N. Papa, V. Koulouras, M. Peroulis, M. Matsagkas
- Α' καλύτερη Ελεύθερη Ανακοίνωση- 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής, Αθήνα, 2012 «Η επίδραση της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση». Γ. Κούβελος, Ε. Αρναούτογλου, Ν. Παπάς, Χ. Κωστάρα, Α. Καλλιντέρη, Μ. Περούλης, Χ. Μιλιώνης, Μ. Ματσάγκας

Δημοσιεύσεις

- **Kouvelos GN**, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, Kostara C, Gartzonika C, Bairaktari ET, Milionis HJ. Effects of Rosuvastatin With or Without Ezetimibe on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Elective Vascular Surgery: Results of a Pilot Study. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;18:5-12
- **Kouvelos GN**, Arnaoutoglou EM, Milionis HJ, Raikou VD, Papa N, Matsagkas MI. The Effect of Adding Ezetimibe to Rosuvastatin on Renal Function in Patients Undergoing Elective Vascular Surgery. Angiology. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]



2011

LIVE

Sani Beach Hotel, Chalkidiki, Greece

May 5-8, 2011

Organized by:
Institute of Vascular Diseases (IVD), Greece
In collaboration with:
Stony Brook University Medical Center, New York, USA
Under the Auspices of:
Hellenic Society of Vascular Surgery
European Venous Forum (EVF)

AWARD for best oral presentation

This is to certify that the study entitled

"THE EFFECT OF INTENSIFIED LIPID LOWERING THERAPY ON ONE-YEAR PROGNOSIS

IN PATIENTS UNDERGOING VASCULAR SURGERY"

by G. Kouvelos, H. Milionis, E. Arnaoutoglou, C. Kostara, N. Papa, V. Koulouras, M. Peroulis, M. Matsagkas

which was presented during the scientific programme of

LIVE 2011 - Leading Innovative Vascular Education Symposium

has been awarded

for its high scientific value and its presentation.

The Award Committee

A. Katsamouris
Professor of Vascular Surgery,
School of Medicine,
Aristotle University of Thessaloniki,
Thessaloniki, Greece

N. Labropoulos
Professor of Surgery and Radiology,
Director, Vascular Laboratory,
Department of Surgery, Stony Brook
University Medical Center, New York, USA

M. Matsagkas
Assoc. Professor of Vascular Surgery,
School of Medicine,
University of Ioannina
Ioannina, Greece

A.N. Nicolaidis
Emeritus Professor of Vascular Surgery,
Imperial College of London, UK
Special Scientist University of Cyprus,
Nicosia, Cyprus

M. Veller
Professor of Surgery,
Head, Department of Surgery,
University of Witwatersrand,
Johannesburg, South Africa

13^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο
Αγγειακής και
Ενδαγγειακής Χειρουργικής



Ελληνική Εταιρεία
Αγγειακής και
Ενδαγγειακής Χειρουργικής

22-24 Μαρτίου 2012 Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών

Β ρ α β ε ί ο

Απονέμεται στην Α' καλύτερη Ελεύθερη Ανακοίνωση με τίτλο:

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΝΤΟΝΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ
ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
ΕΠΕΜΒΑΣΗ**

που εκπονήθηκε από τους

Γ. Κούβελος, Ε. Αρναούτογλου, Ν. Παπάς, Χ. Κωστάρα,
Α. Καλλιντέρη, Μ. Περούλης, Χ. Μιλιώνης, Μ. Ματσάγκος

*κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου,
που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα,
στις 22-24 Μαρτίου 2012*

Ο Πρόεδρος του Συνεδρίου

Β. Ανδρικόπουλος

Ο Γενικός Γραμματέας

Ι. Κακίονς

Effects of Rosuvastatin With or Without Ezetimibe on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Elective Vascular Surgery: Results of a Pilot Study

Journal of Cardiovascular
Pharmacology and Therapeutics
18(1) 5-12
© The Author(s) 2013
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1074248412445506
http://cpt.sagepub.com
SAGE

George N. Kouvelos, MD¹, Eleni M. Arnaoutoglou, MD, PhD²,
Miltiadis I. Matsagkas, MD, PhD, EBSQ-Vasc¹,
Christina Kostara, PhD³, Constantina Gartzonika, MD, PhD⁴,
Eleni T. Bairaktari, PhD³, and Haralampos J. Milionis, MD, PhD⁵

Abstract

Objective: Cardiovascular complications represent a major cause of morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. This was a prospective randomized, open-label study to investigate the effect of lipid-lowering treatment by statin monotherapy or intensified by combining statin with ezetimibe on a 12-month prognosis after vascular surgery. **Methods:** Patients were randomly assigned to receive rosuvastatin (RSV) 10 mg/d or rosuvastatin 10 mg/d plus ezetimibe (RSV/EZT) 10 mg/d, starting prior to scheduled surgical procedure. The primary end point was the first major cardiovascular event, including death from cardiac causes, nonfatal myocardial infarction, ischemic stroke, and unstable angina. **Results:** A total of 136 patients assigned to RSV and 126 to RSV/EZT completed the study protocol. As many as 6.6% of patients in the RSV group experience a major cardiovascular event within 30 days after surgery versus 5.6% in the RSV/EZT group ($P = .72$). From month 1 to 12 of the follow-up period, primary end point was observed (9 taking RSV vs 2 in the RSV/EZT group [$P = .04$]). Intensified lipid-lowering therapy with RSV/EZT was associated with a greater decrease in low-density lipoprotein cholesterol levels compared with RSV (75.87 ± 31.64 vs 87.19 ± 31.7 , $P = .004$), while no differential effect on triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol or high-sensitivity C-reactive protein levels was noted between groups. **Conclusion:** Our findings indicate that statin therapy intensified by ezetimibe may reduce the incidence of cardiovascular events within the first 12 months after vascular surgery. Nonetheless, whether the use of ezetimibe as an add-on therapy to reduce cardiovascular risk in these patients needs to be tested in larger future studies.

Keywords

lipid-lowering therapy, rosuvastatin, ezetimibe, vascular surgery, prognosis

Introduction

Cardiovascular complications represent a major cause of morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery that adversely affect both short- and long-term prognosis. In Europe, the cardiovascular death rate in such patients is estimated¹ to be approximately 2%. The prevalence of symptomatic or asymptomatic perioperative myocardial damage as assessed by serum concentration of troponin ranges from 14% to 47%, reflecting the high likelihood of underlying significant coronary artery disease in patients undergoing these operations.² Indeed, Hertzner et al found after performing coronary angiography in 1000 patients scheduled for vascular surgery, only 8% of them had a normal coronary artery tree.³

Several trials involving patients undergoing vascular surgical procedures have demonstrated a beneficial role of long-term statin therapy for the prevention of cardiovascular complications.⁴⁻⁷ These protective effects related to the use of statins

are based on the reduction of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels as well as other pleiotropic benefits, including reduction of inflammation and plaque stabilization.⁸

¹Department of Surgery—Vascular Surgery Unit, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

²Department of Anesthesiology, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

³Department of Laboratory of Clinical Chemistry, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

⁴Department of Microbiology, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

⁵Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Corresponding Author:

Haralampos J. Milionis, Medical School, University of Ioannina, Ioannina University Campus, S Niarchos Ave, 45110, Ioannina, Greece
Email: hmilion@cc.uoi.gr

The Effect of Adding Ezetimibe to Rosuvastatin on Renal Function in Patients Undergoing Elective Vascular Surgery

George N. Kouvelos, MD¹, Eleni M. Arnaoutoglou, MD, PhD², Haralampos J. Milionis, MD, PhD³, Vaia D. Raikou, MD, PhD⁴, Nektario Papa, MD¹, and Miltiadis I. Matsagkas, MD, PhD, FEBVS¹

Angiology
1-8
© The Author(s) 2014
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0003319713519492
ang.sagepub.com
SAGE

Abstract

We compared the effects of lipid lowering with rosuvastatin (RSV) monotherapy versus intensified treatment by combining RSV with ezetimibe (EZT) on kidney function in patients undergoing vascular surgery. Patients were randomly assigned to either 10 mg/d RSV ($n = 136$) or RSV 10 mg/d plus EZT 10 mg/d (RSV/EZT, $n = 126$). At 12 months, a similar decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) was noted. Patients who achieved a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of <100 mg/dL had less eGFR decrease than those patients having an LDL-C limit of more than 100 mg/dL. There were no significant changes in the urinary total protein to creatinine ratio in either group. Significant microalbuminuria was evident in both the groups. Patients undergoing vascular surgery show deterioration in their renal function during the first year, despite statin therapy. Intensified lipid-lowering therapy by adding EZT does not appear to have any renoprotective effect.

Keywords

rosuvastatin, ezetimibe, kidney, estimated glomerular filtration rate, cholesterol, surgery

Introduction

Vascular surgical procedures are associated with an increased risk of kidney function impairment.¹⁻² Patients with chronic kidney disease (CKD) are at higher risk of cardiovascular (CV) morbidity, with reduced long-term survival in relation to the severity of CKD.³

Statins are the cornerstone of long-term CV risk reduction and should be prescribed virtually in all patients undergoing vascular surgery, as advocated by the European Society of Cardiology guidelines⁴ and supported by the results of the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography (DECREASE) II study.⁵ Nevertheless, the effects of statin therapy on renal outcomes remain an issue of controversy. Limited clinical data suggest that statins exert a renal protective effect, especially in the perioperative period, on patients undergoing vascular surgery.^{1,2,6} In contrast, others have recently provided evidence that renal function of patients undergoing endovascular aneurysm repair deteriorates after the procedure regardless of statin use although there may be a short-term benefit associated with statin use.⁷

The beneficial effect of perioperative and long-term statin therapy on CV risk reduction in patients undergoing vascular surgery limits the design of a placebo-controlled trial investigating the effect of statins. Intensified lipid-lowering therapy by adding ezetimibe (EZT), an inhibitor of cholesterol

intestinal absorption, to a statin has been shown to improve mid-term outcome after the first month by significantly decreasing the rate of major adverse CV events compared with statin monotherapy in this same group of patients.⁸ Ezetimibe has potential pleiotropic effects on renal function, insulin resistance, and inflammatory markers.⁹ In the nonsurgical setting, EZT, either as a monotherapy or as an adjunct to a statin, has been shown to exert a protective effect on kidneys by improving proteinuria or by decreasing the serum creatinine (SCr) levels.^{10,11} However, after vascular surgery, the potential effect of such intensified lipid-lowering therapy on renal function is unknown.

¹Department of Surgery-Vascular Surgery Unit, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

²Department of Anesthesiology, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

³Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

⁴First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Corresponding Author:

Miltiadis I. Matsagkas, Department of Surgery-Vascular Surgery Unit, Medical School, University of Ioannina, Ioannina University Campus, S. Niarchos Avenue, 45110, Ioannina, Greece.

Email: mimats@cc.uoi.gr; milmats@gmail.com

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά στοιχεία

Όνομα: Γεώργιος Κούβελος

Όνομα πατρός: Νικόλαος

Ημ/νία γέννησης: 05/08/1978

e-mail: geokoun@gmail.com

Εκπαίδευση

- Σχολή Επιστημών Υγείας-Τμήμα Ιατρικής Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) με βαθμό πτυχίου “Λίαν καλώς”
- Διακρατικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών “Ενδαγγειακές Τεχνικές”, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών και Πανεπιστήμιο του Μιλάνο-Bicocca

Επαγγελματική εμπειρία

- | | |
|--|-----------------|
| • Αγροτικός Ιατρός στο Π.Ι. ΠΡΟΑΣΤΙΟΥ - Κ.Υ. Παλαμά νομού Καρδίτσας | 06/2004-07/2005 |
| • Εκπλήρωση θητείας ως στρατιωτικός ιατρός στο Πολεμικό Ναυτικό | 08/2005-05/2006 |
| • Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής στα πλαίσια της απόκτησης της ειδικότητας της Αγγειοχειρουργικής στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων | 08/2006-05/2009 |
| • Επιστημονικός συνεργάτης της Αγγειοχειρουργικής μονάδας της Χειρουργικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων | 05/2009-04/2010 |
| • Ειδικευόμενος Αγγειοχειρουργικής στην Α' Χειρουργική Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “Λαϊκό” | 04/2010-Σήμερα |

Δημοσιεύσεις

Ελληνικά περιοδικά

- **Γ. Κούβελος**, Κ. Σιόγκας, Ι. Παπακώστας, Ε. Αρναούτογλου, Δ. Ξανθόπουλος, Γ. Παπαδόπουλος, Μ. Ματσάγκας. Στεφανιαίο-υποκλείδιο σύνδρομο υποκλοπής. Ελληνική Αγγειοχειρουργική 2007;8-9; 271-6
- Μ. Ματσάγκας, Ι. Κύρου, Ι. Παπακώστας, Ε. Αρναούτογλου, Δ. Ξανθόπουλος, Χ. Μπαλή, **Γ. Κούβελος**, Γ. Παπαδόπουλος, Μ. Φατούρος. Χειρουργική αντιμετώπιση των επιλοκών της ενδαγγειακής αποκατάστασης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής. Ελληνική Αγγειοχειρουργική 2006; 5; 164-71
- Γ. Βουρλιωτάκης, Δ. Ξανθόπουλος, Ε. Αρναούτογλου, Ι. Παπακώστας, **Γ. Κούβελος**, Γ. Παπαδόπουλος, Μ. Ματσάγκας. In situ αρτηριακές παρακάμψεις σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων. Ελληνική Αγγειοχειρουργική 2008 ; 13: 90-97
- Χ. Ταμπάκης, Γ. Παπαδόπουλος, Ν. Λαγός, Θ. Σεργεντάνης, **Γ. Κούβελος**, Μ. Ματσάγκας . Εγκεφαλική οξυμετρία και πίεση αποκλεισμού της έσω καρωτίδας ως ενδείξεις για την τοποθέτηση προσωρινής παράκαμψης κατά την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή : συγκριτική μελέτη. Ελληνική Αγγειοχειρουργική 2009; 15: 51-61
- Δ. Ξανθόπουλος, **Γ. Κούβελος**, Μ. Μήτσης, Ν. Παπάς, Γ. Παπαδόπουλος, Μ. Ματσάγκας. Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και πεταλοειδής νεφρός: Ενδιαφέρουσα περίπτωση. Ελληνική Αγγειοχειρουργική 2010;19:19-24
- Γ. Γεωργίου, Χ. Μπαλή, **Γ. Κούβελος**, Ν. Παπάς, Γ. Παπαδόπουλος, Μ. Φατούρος, Μ. Ματσάγκας. Λαπαροσκοπικός αποκλεισμός κάτω μεσεντερίου αρτηρίας για την αντιμετώπιση εμμένουσας ενδοδιαφυγής τύπου II μετά ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής. Ελληνική Αγγειοχειρουργική 2010;19: 25-30

Διεθνή περιοδικά

- **Kouvelos GN**, Koutsoumpelis A, Peroulis M, Matsagkas M. In endovascular aneurysm repair cases, when should you consider internal iliac artery embolization when extending a stent into the external iliac artery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Mar 2
- **Kouvelos GN**, Arnaoutoglou EM, Milionis HJ, Raikou VD, Papa N, Matsagkas MI. The Effect of Adding Ezetimibe to Rosuvastatin on Renal Function in Patients Undergoing Elective Vascular Surgery. *Angiology.* 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
- Matsagkas M, **Kouvelos GN**, Peroulis M. Safe and fast proximal aortic control using an aortic balloon through direct graft puncture for the explantation of an abdominal endograft with suprarenal fixation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Jan 20. [Epub ahead of print]
- Klonaris C, Katsargyris A, Koutsoumpelis A, **Kouvelos G**, Georgopoulos S. Incomplete Excluder limb graft deployment: cause and solution. *Ann Vasc Surg.* 2014 Jan;28(1):263.e7-10
- Klonaris C, Lioudaki S, Katsargyris A, Psathas E, **Kouvelos G**, Doulaptsis M, Verikokos C, Kouraklis G. Late open conversion after failed endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2014 Feb;59(2):291-7
- Arnaoutoglou E, **Kouvelos G**, Papa N, Koulouras V, Milionis H, Matsagkas M. Regarding "the impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm". *J Vasc Surg.* 2013 Aug;58(2):570
- Klonaris C, **Kouvelos GN**, Kafeza M, Koutsoumpelis A, Katsargyris A, Tsigris C. Common carotid artery occlusion treatment: revealing a gap in the current guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Sep;46(3):291-8
- **Kouvelos GN**, Vourliotakis G, Arnaoutoglou E, Papa N, Avgos S, Peroulis M, Papadopoulos G, Matsagkas MI. Endovascular treatment for isolated acute abdominal aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2013 Dec;58(6):1505-11
- Georgopoulos S, **Kouvelos GN**, Koutsoumpelis A, Bakoyiannis C, Lymperi M, Klonaris C, Tsigris C. The effect of revascularization procedures on

healing of mixed arterial and venous leg ulcers. *Int Angiol.* 2013 Aug;32(4):368-74

- **Kouvelos GN**, Boletis I, Papa N, Kallinteri A, Peroulis M, Matsagkas MI. Analysis of effects of fixation type on renal function after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther.* 2013 Jun;20(3):334-44
- **Kouvelos GN**, Koutsoumpelis AC, Klonaris C, Matsagkas MI. Endovascular repair of external carotid artery disease. *J Endovasc Ther.* 2012 Aug;19(4):504-11
- **Kouvelos GN**, Papa NK, Arnaoutoglou EM, Bali C, Matsagkas MI. One-stage hybrid repair of multiple degenerative aneurysms. *Case Report Vasc Med*
- **Kouvelos GN**, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, Kostara C, Gartzonika C, Bairaktari ET, Milionis HJ. Effects of Rosuvastatin With or Without Ezetimibe on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Elective Vascular Surgery: Results of a Pilot Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012 May 9
- **Kouvelos GN**, Nassis C, Papa N, Papadopoulos G, Matsagkas MI. Limb-shaking transient ischemic attacks successfully treated with external carotid artery stenting. *Case Report Med.* 2012;2012:532329
- Kalef-Ezra JA, Karavasilis S, **Kouvelos G**, Dristiliaris D, Michalis LK, Matsagkas M. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair: methods of radiological risk reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2011 Dec;52(6):769-78
- **Kouvelos G**, Papa N, Matsagkas M. Spontaneous superficial femoral artery giant false aneurysm. *ANZ Surg* 2011 Sep; 9 (81):655-656
- Matsagkas M, **Kouvelos G**, Arnaoutoglou E, Papa N, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg.* 2011 Nov;25(8):1063-9
- **Kouvelos GN**, Papa N, Nassis C, Xiropotamos N, Papadopoulos G, Matsagkas MI. Spinal cord ischemia after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm: a rare complication. *Case Report Med.* 2011;2011:954572

- **Kouvelos GN**, Milionis HJ, Arnaoutoglou EM, Chasiotis G, Gartzonika C, Papa NK, Tzimas P, Matsagkas MI. Postoperative levels of cardiac troponin versus CK-MB and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of 1-year cardiovascular outcome in patients undergoing vascular surgery. *Coron Artery Dis.* 2011;22(6):428-34
- **Kouvelos GN**, Papas NK, Arnaoutoglou EM, Papadopoulos GS, Matsagkas MI. Endovascular repair of profunda femoral artery false aneurysms using covered stents. *Vascular.* 2011 Feb;19(1):51-4
- Matsagkas MI, Kirou IE, **Kouvelos G**, Arnaoutoglou EM, Papakostas JC, Katsouras C, Papadopoulos G, Michalis LK. Stenting of the descending thoracic aorta: a six-year single-center experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 May;12(5):789-93
- Arnaoutoglou E, **Kouvelos G**, Milionis H, Mavridis A, Kolaitis N, Papa N, Papadopoulos G, Matsagkas M. Post-implantation syndrome following endovascular abdominal aortic aneurysm repair: preliminary data. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Apr;12(4):609-14
- Arnaoutoglou E, Papas N, Milionis H, **Kouvelos G**, Koulouras V, Matsagkas MI. Post-implantation syndrome after endovascular repair of aortic aneurysms: need for postdischarge surveillance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Oct;11(4):449-54
- Xanthopoulos DK, Papakostas JC, Arnaoutoglou HM, **Kouvelos GN**, Michalis LK, Matsagkas MI. Simultaneous endovascular stent-graft repair of descending thoracic and abdominal aortic pathologies. Report of four cases. *Int Angiol.* 2010 Jun;29(3):273-7
- **Kouvelos GN**, Xanthopoulos DK, V Harissis H, Arnaoutoglou HM, Matsagkas MI. Hybrid management of a false aneurysm complicating an arteriovenous graft in a patient with critical limb ischemia. *J Vasc Access.* 2009 Jul-Sep;10(3):216-8

Workshops-Courses

- European course on Lymphoedema (ECL) 2009- University of Thessaly- Larissa, Greece
- Ioannina Vascular and Endovascular Course (IVEC) 2009- Ioannina, Greece
- ESVS- Open Carotid Surgery Workshop, 2010, Athens, Greece
- Διήμερο Κλινικό Φροντιστήριο προηγμένης Ενδαγγειακής Χειρουργικής- 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειοχειρουργικής- Αγγειολογίας, 2008
- “Ultrasound guided procedures”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2008, Ioannina, Greece
- “Percutaneous Endovascular Aortic Aneurysm Repair”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2008, Ioannina, Greece
- “Open Surgery for AAA: Tips and Tricks”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2008, Ioannina, Greece
- “Carotid Artery Stenting- Virtual Reality Simulating”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2006, Ioannina, Greece
- “Endovenous treatment of lower limb varicose veins”-Larissa, 2010
- “Open surgery hands-on Improve your skills”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2007, Ioannina, Greece
- “How to cope with a scientific work”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2007, Ioannina, Greece
- “An update to laparoscopic aortic surgery. Where we stand”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2007, Ioannina, Greece
- “Laparoscopic aortic surgery. How to begin”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2007, Ioannina, Greece
- “Open surgery for AAA: Tips and Tricks”- Ioannina Cardiovascular Education (ICE) 2008, Ioannina, Greece
- “Annual Course of the Vascular Access Society (VAS)- Evidence Based Access Surgery”- Alexandroupolis, 2008

- ESVS course 2012- “Deep Venous Thrombosis and Deep Venous Occlusive Disease”- Alexandropoulis, Greece
- European Resuscitation Council- Intermediate Life and Support Course (ILS provider), 2009, Ioannina, Greece
- “Seminar in Statistics in Interventional Cardiology and Cardiovascular Surgery”, European Board for Accreditation in Cardiology, Spain, 2011
- “Seminar on Advanced Statistics in Interventional Cardiology and Cardiovascular Surgery”, European Board for Accreditation in Cardiology, Belgium, 2012

Βραβεία

- Award for best poster presentation- Leading Innovative Vascular Education (LIVE) 2013, Thessaloniki Greece. Normal preoperative white blood cell count is predictive of major adverse events after endovascular repair for abdominal aortic aneurysms. E. Arnaoutoglou, G Kouvelos, P. Tzimas. N. Papa, A. Petrou, E. Laou, N. Kolaitis, M. Matsagkas
- Α' καλύτερη Ελεύθερη Ανακοίνωση- 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής, Αθήνα, 2012 «Η επίδραση της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση». Γ. Κούβελος, Ε. Αρναούτογλου, Ν. Παπάς, Χ. Κωστάρα, Α. Καλλιντέρη, Μ. Περούλης, Χ. Μιλιώνης, Μ. Ματσάγκας
- Award for best oral presentation- Leading Innovative Vascular Education (LIVE) 2011, Chalkidiki, Greece The effect of intensified lipid lowering therapy on one-year prognosis in patients undergoing vascular surgery G. Kouvelos, H. Milionis, E. Arnaoutoglou, C. Kostara, N. Papa, V. Koulouras, M. Peroulis, M. Matsagkas
- Award for best oral presentation- Ioannina CardioVascular Education (ICE) 2008 Subclavian Artery Injuries after blunt trauma. Is endovascular repair the

management of choice? D. Xanthopoulos, G. Kouvelos, H. Arnaoutoglou, G. Lianos, N. Papa, G. Papadopoulos, M. Matsagas

- Award for best oral presentation- LIVES 2009 Larissa International Vascular Endovascular Symposium. Post implantation Syndrome after endovascular repair of Abdominal Aortic Aneurysm. Preliminary results H.M. Arnaoutoglou, G. Kouvelos, H. Milionis, A. Kostoula, N. Kolaitis, G. Papadopoulos, M. Matsagas

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια

1. Ioannina Cardiovascular Education 2007-Poster presentation: “Patient radiation burden in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm” Kalef Ezra J., Dristiliaris D., Karavassilis S., Ziogas D., Kouvelos G., Matsagas M., Michalis L.
2. Ioannina Cardiovascular Education 2007-Poster presentation: Coronary-Subclavian steal syndrome Kouvelos G., Papakostas J., Kountouris E., Xanthopoulos D., Siogas K., Papadopoulos G., Matsagas M.
3. Ioannina Cardiovascular Education 2007-Oral presentation: Hybrid operations in the management of patients with critical limb ischemia due to complex multifocal peripheral artery disease Kouvelos G., Xanthopoulos D., Vourliotakis G., Papas N., Sintou E., Papadopoulos G., Michalis L., Matsagas MI
4. Ioannina Cardiovascular Education 2007-Oral presentation Endovascular repair of traumatic rupture of the descending thoracic aorta Papakostas J., Xanthopoulos D., Arnaoutoglou H., Kirou I., Katsouras Ch., Kouvelos G., Matsagas M.
5. Ioannina Cardiovascular Education 2007-Oral presentation Spontaneous isolated abdominal aortic dissection. Report of four cases successfully treated with endovascular stent grafts Papakostas J., Kouvelos G., Xanthopoulos D., Ziogas D., Sismanidis S., Papadopoulos G., Michalis L., Matsagas MI
6. Ioannina Cardiovascular Education 2007-Oral presentation In situ bypass procedures in patients with lower limb critical ischemia. Vourliotakis G., Papakostas J., Arnaoutoglou H., Xanthopoulos D., Kouvelos G., Papas N., Papadopoulos G., Matsagas MI

7. Ioannina Cardiovascular Education 2007-Oral presentation Coexistence of severe coronary artery disease and large aortic aneurysm. Treatment options and outcome Xanthopoulos D., Kouvelos G., Arnaoutoglou H., Bali Ch., Michalis L., Drossos G., Papadopoulos G., Matsagas M.
8. Πανελλήνιο Αγγειοχειρουργικό 2008- In situ αρτηριακές παρακάμψεις σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων Βουρλιωτάκης Γ., Παπακώστας Ι., Αρναούτογλου Ε., Ξανθόπουλος Δ., Παπάς Ν., Κούβελος Γ., Παπαδόπουλος Γ., Ματσάγκας Μ.
9. Πανελλήνιο Αγγειοχειρουργικό 2008- Η αποτελεσματικότητα της Λαγονομηριαίας παράκαμψης σε ετερόπλευρη απόφραξη του αορτολαγονίου άξονα Βουρλιωτάκης Γ., Ξανθόπουλος Δ., Αρναούτογλου Ε., Κούβελος Γ., Σίντου Ε., Παπαδόπουλος Λ., Παπαδόπουλος Γ., Ματσάγκας Μ.
10. Πανελλήνιο Αγγειοχειρουργικό 2008- Ενδαγγειακή αντιμετώπιση παθήσεων της κατιούσης θωρακικής αορτής. Ματσάγκας Μ., Παπακώστας Ι., Αρναούτογλου Ε., Κούβελος Γ., Ξανθόπουλος Δ., Κατσούρας Χ., Παπαδόπουλος Γ., Μιχάλης Λ.
11. Πανελλήνιο Αγγειοχειρουργικό 2008- Περιεγχειρητική εκτίμηση των δεικτών φλεγμονής και των τιμών της τροπονίνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής Αρναούτογλου Ε., Κούβελος Γ., Μιλιώνης Χ., Κωστούλα Α., Κωστάρα Χ., Μπαιρακτάρη Ε., Παπαδόπουλος Γ., Ματσάγκας Μ.,
12. Πανελλήνιο Αγγειοχειρουργικό 2008- Μελέτη της βλάβης του παγκρέατος μετά από αποκλεισμό της θωρακοκοιλιακής αορτής σε χοίρους Παπακώστας Ι., Παππά Λ., Αρναούτογλου Ε., Κύρου Ι., Κούβελος Γ., Ζιώγας Δ., Μαλάμου Μήτση Β., Ματσάγκας Μ.
13. Πανελλήνιο Αγγειοχειρουργικό 2008- Poster Ακτινική επιβάρυνση ασθενών και προσωπικού από την ενδαγγειακή αντιμετώπιση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής Καλέφ-Εζρά Τ., Καραβασίλης Σ., Ζιώγας Δ., Κούβελος Γ., Δριστιλιάρης Δ., Ξανθόπουλος Δ., Σισμανίδης Σ., Ματσάγκας Μ.
14. Annual Course of the Vascular Access Society, Alexandroupoli, 2008- Poster “Management of a false aneurysm complicating an arteriovenous graft in a patient with critical limb ischemia” G. Kouvelos¹, D. Xanthopoulos¹, J. Papakostas¹, G. Papadopoulos², M. Matsagas¹

15. 3^ο Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής και Αγγειολογίας- Λάρισα 23-25 Μαΐου
Management of a false aneurysm complicating an arteriovenous graft in the thigh in a patient with critical limb ischemia G. Kouvelos¹, D. Xanthopoulos¹, J. Papakostas¹, G. Papadopoulos², M. Matsagas¹
16. 3^ο Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής και Αγγειολογίας- Λάρισα 23-25 Μαΐου Cerebral Oximetry and stump pressure as Indicators for Shunting During Carotid Endarterectomy: Comparative Evaluation Tampakis Ch.¹, Lagos N.², Sergentanis Th.¹, Xanthopoulos D.¹, Kouvelos G.¹, Papadopoulos G.², Matsagas M.¹
17. 3^ο Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής και Αγγειολογίας- Λάρισα 23-25 Μαΐου
Endovascular repair of descending thoracic aortic disease MI Matsagas., JC Papakostas, D. Xanthopoulos, HM Arnaoutoglou, G. Kouvelos, CS Katsouras, G. Papadopoulos, LK Michalis
18. 23rd World Congress of the International Union of Angiology Hybrid operations in the management of patients with critical limb ischemia due to complex multifocal peripheral arterial disease G. Kouvelos 1, D. Xanthopoulos 1, G. Vourliotakis 1, E. Arnaoutoglou 2, N. Papas 1, G. Papadopoulos 2, L. Michalis 3, M. Matsagas 1
19. 23rd World Congress of the International Union of Angiology -Simultaneous percutaneous coronary angioplasty and endovascular abdominal aortic aneurysm repair D. Xanthopoulos , L. Michalis , G. Kouvelos , E. Arnaoutoglou , C. Katsouras , J. Papakostas , G. Papadopoulos , M. Matsagas
20. 16th Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation-7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας Perioperative of Inflammation Markers and the level of Troponine n patients undergoing repair of abdomen aortic aneurysm Arnaoutoglou H., Kostara C, Chassiotis G., Kouvelos G., Kostoula A., Kolaitis N., Bairaktari E., Matsagas M.
21. 10ο συνεδριο αναισθησιολογίας & εντατικής ιατρικής Προφορική ανακοίνωση «Περιεγχειρητική εκτίμηση των δεικτών φλεγμονής και των τιμών της τροπονίνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής» Αρναούτογλου Ε., Κούβελος Γ., Μιλιώνης Χ., Λαγός Ν., Μπαιρακτάρη Ε., Ματσάγκας Μ Παπαδόπουλος Γ.

22. 58th ESCVS International Congress Poland May 2009- The potential role of inflammation markers in «post implantation syndrome» associated with endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. H.M. Arnaoutoglou, G. Kouvelos, H. Milionis, A. Kostoula, N. Kolaitis, G. Papadopoulos, M. Matsagas (Greece)
23. LIVES 2009 Larissa International Vascular Endovascular Symposium Post implantation Syndrome after endovascular repair of Abdominal Aortic Aneurysm. Preliminary results H.M. Arnaoutoglou, G. Kouvelos, H. Milionis, A. Kostoula, N. Kolaitis, G. Papadopoulos, M. Matsagas (Greece)
24. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας Προ και μετεγχειρητικές τιμές της hs-CRP και πρόβλεψη της νοσηρότητας των 30 ημερών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής E. Αρναούτογλου, Γ. Κούβελος, Α. Καλλιντέρη, Η. Κατσούλα, Ν. Παπάς, Μ. Ματσάγκας, Α.Κ. Μαυρίδης
25. Leading Innovative Vascular Education 2010 Corfu The value of postoperative cardiac troponin i level in predicting one-year cardiovascular outcome in patients undergoing vascular surgery G. Kouvelos, 2E. Arnaoutoglou, 3H. Milionis, 4C. Kostara, 1N. Papas, 2P. Tzimas, 1M. Matsagkas
26. Leading Innovative Vascular Education 2010 Corfu The impact of the endograft on the development of post implantation syndrome after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm N. Papas, 2E. Arnaoutoglou, 1G. Kouvelos, 3H. Milionis, 4N.Kolaitis, 2G. Papadopoulos, 1, M. Matsagkas
27. Leading Innovative Vascular Education 2010 Corfu Endovascular grafting for acute isolated abdominal aortic dissection G. Vourliotakis, 1, G.N. Kouvelos, 1N. Papas, 1D. Godevenos, 1I. Gizas, 2G. Papadopoulos, 1M.I. Matsagkas
28. 19th EuroChap Paris September Sept 2010 Late secondary procedures due to aneurysm rupture after EVAR: Ten year experience M. Kafeza, V. Psarros, A. Koutsoubelis, G. Kouvelos, K. Papoutsis, C. Bakoyiannis, C. Klouaris, S. Georgopoulos, E. Bastounis, E. Papalambros
29. 15th Congress of European Hematology Is the double compound heterozygosity of hemoglobin s/b-thalassemia a risk factor for abdominal venous thrombosis?

Koliou P, Kouvelos G, Mitsis M, Matsagkas M, Kolaitis N, Karamoutsios A, Vartholomatos G, Fatouros M

30. Πανελλήνιο Συνέδριο Φλεβολογίας-2nd Annual Meeting of the Balkan Venous Forum Splachnic vein thrombosis and predisposing factors: A retrospective study of sixteen cases Kouvelos George¹, Koliou Panagiotis², Mitsis Michalis³, Kolaitis Nikolaos², Vartholomatos George², Fatouros Michalis³, Matsagkas Miltiadis¹
31. Leading Innovative Vascular Education 2011-Chalkidiki The effect of intensified lipid lowering therapy on one-year prognosis in patients undergoing vascular surgery G. Kouvelos, 2 H. Milionis, 3 E. Arnaoutoglou, 4 C. Kostara, 1 N. Papa, 5 V. Koulouras, 1 M. Peroulis, 1 M. Matsagkas
32. 60th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery Moscow 2011 The effect of intensified lipid lowering therapy on one-year prognosis in patients undergoing vascular surgery G. Kouvelos, 2 H. Milionis, 3 E. Arnaoutoglou, 4 C. Kostara, 1 N. Papa, 5 V. Koulouras, 1 M. Peroulis, 1 M. Matsagkas
33. Πανελλήνιο Αναισθησιολογικό 2011 Αλεξανδρούπολη Αξιολογηση της προγνωστικής ικανότητας της κλιμακας ASA στη βραχυπροθεσμη θνητοτητα και νοσηροτητα σε ασθενεις που υποβαλλονται σε μειζονες αγγειοχειρουργικες επεμβασεις Καλαντώνης Δ.1, Αρναούτογλου Ε.1, Παππάς Ν.2, Κούβελος Γ.2, Ματσάγκας Μ.2, Παπαδόπουλος Γ.
34. Πανελλήνιο Αναισθησιολογικό 2011 Αλεξανδρούπολη Η ικανοτητα των τιμων των λευκων αιμοσφαιριων και της υψηλης ευαισθησιας c-αντιδρωσας πρωτεινης να προβλεπουν την εκβαση μετα απο ενα χρονο, ασθενων που υποβαλλονται σε ενδαγγειακη αποκατασταση ανευρυσματος κοιλιακης αορτης. Αρναούτογλου Ε.1, Παπαθανάκος Γ.1, Παππάς Ν.2, Κολαΐτης Ν.2, Κούβελος Γ.2, Ματσάγκας Μ.2, Παπαδόπουλος Γ.1
35. 61st International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery 2012-Dubrovnick The Effect of Intensified Lipid Lowering Therapy on Renal Function in Patients Undergoing Vascular Surgery George Kouvelos¹, Elena Arnaoutoglou², Nektario Papa¹, Christina Kostara³, Michalis Peroulis¹, Haralampos Milionis⁴, Miltiadis Matsagkas¹

36. Leading Innovative Vascular Education 2012 Suprarenal versus infrarenal fixation in endovascular abdominal aneurysm repair: analysis of effects on renal function George N. Kouvelos¹, Ioannis Mpoletis², Nektario Papa¹, Michalis Peroulis¹, Stavros Avgos¹, Dimitrios Godevenos¹, Miltiadis I. Matsagkas¹
37. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής Προεγχειρητικοί βιοχημικοί δείκτες και άμεση έκβαση μετά από ανοικτή αποκατάσταση ρήξης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής Λιακόπουλος Δ, Κούβελος Γ, Καφέζα Μ, Κουτσομπέλης Α, Παπουτσής Κ, Μπακογιάννης Χ, Κλωνάρης Χ, Γεωργόπουλος Σ, Τσιγκρής Χ
38. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής Η επίδραση των επεμβάσεων επαναιμάτωσης στην επούλωση του φλεβικού έλκους σε ασθενείς με ταυτόχρονη περιφερική αρτηριακή νόσο Κούβελος Γ, Κουτσομπέλης Α, Καφέζα Μ, Λιακόπουλος Δ, Παπουτσής Κ, Μπακογιάννης Χ, Κλωνάρης Χ, Γεωργόπουλος Σ
39. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής Η επίδραση της έντονης υπολιπιδαιμικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση Γ. Κούβελος, Ε. Αρναούτογλου, Ν. Παπάς, Χ. Κωστάρα, Α. Καλλιντέρη, Μ. Περούλης, Χ. Μιλιώνης, Μ. Ματσάγκας
40. Leading Innovative Vascular Education 2013, Thessaloniki, Oral Presentations. Endovascular Treatment for isolated acute abdominal aortic dissection. G Kouvelos, G. Vourliotakis, E. Arnaoutoglou, N. Papa, S. Avgos, M. Peroulis, G. Zilis, G. Papadopoulos, M. Matsagkas
41. Leading Innovative Vascular Education 2013. Normal preoperative white blood cell count is predictive of major adverse events after endovascular repair for abdominal aortic aneurysms. E. Arnaoutoglou, G. Kouvelos, P. Tzimas, N. Papa, A. Petrou, E. Laou, N. Kolaitis, M. Matsagkas
42. 62nd International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery. Endovascular Treatment for isolated acute abdominal aortic dissection. G Kouvelos, G. Vourliotakis, E. Arnaoutoglou, N. Papa, S. Avgos, M. Matsagkas
43. 62nd International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery. Normal preoperative white blood cell count is predictive of

- major adverse events after endovascular repair for abdominal aortic aneurysms. G. Kouvelos, E. Arnaoutoglou, P. Tzimas, N. Papa, N. Kolaitis, M. Matsagkas
44. 62nd International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery. Evaluation of the Endurant stent graft use in patients with short abdominal aortic aneurysm proximal neck. G. Kouvelos, M. Peroulis, S. Avgos, E. Arnaoutoglou, N. Papa, M. Matsagkas
45. 23th Mediterranean Congress of Angiology and Vascular Surgery. Late open conversion after failed EVAR: a single center experience and ways to improve outcomes. C. Klonaris, G. Kouvelos, A. Katsargyris, S. Lioudaki, M. Doulaptsis, D. Liakopoulos, K. Kotzadimitriou, A. Koutsoumpelis, N. Patelis
46. 23th Mediterranean Congress of Angiology and Vascular Surgery. Surgical treatment of iatrogenic pseudoaneurysms of the subclavian artery. C. Klonaris, M. Doulaptsis, G. Kouvelos, A. Koutsoumpelis, S. Lioudaki, K. Papoutsis, A. Chatziioannou
47. 23th Mediterranean Congress of Angiology and Vascular Surgery. Changes in platelet count and activity following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. E. Arnaoutoglou, E. Laou, G. Kouvelos, N. Papa, A. Karamoutsos, G. Vartholomatos, M. Matsagkas
48. 23th Mediterranean Congress of Angiology and Vascular Surgery. EVAR for AAA using off-label the Endurant stent graft in patients with very short proximal neck. G. Kouvelos, M. Peroulis, S. Avgos, E. Arnaoutoglou, N. Papa, G. Papadopoulos, M. Matsagkas

