

# The Impact of Coronary Artery Disease and Statins on Survival After Liver Transplantation

Samarth S. Patel, Viviana A. Rodriguez, Mohammad B. Siddiqui, Masoud Faridnia, Fei- Pi Lin, Anchalia Chandrakumaran, John Laurenzano, Joseph Clinton, Gurukripa N. Kowligi, Danielle Kirkman, Adam P. Sima, Erika Liptrap, Chandra Bhati, Mohammad Shadab Siddiqui

## Περίληψη άρθρου

Η καρδιαγγειακή νόσος (cardiovascular disease - CVD) αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα μακροχρόνιας θνησιμότητας μετά τη μεταμόσχευση ήπατος (liver transplantation - LT), καθιστώντας επιτακτική την επιθετική τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παραμένει ωστόσο ασαφές το κατά πόσο η στεφανιαία νόσος και η εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας μετά τη LT επιδρά στην κλινική έκβαση και το αν η ρύθμιση αυτών των παραγόντων μπορεί να επιδρά στην επιβίωση. Περιελήφθησαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε LT στο Virginia Commonwealth University από τον Ιανουάριο 2007 έως τον Ιανουάριο 2017 (n = 495). Η καρδιαγγειακή νόσος και οι παράγοντες κινδύνου σε όλους τους δυνητικούς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος ηλικίας άνω των 50 ετών εκτιμήθηκαν με στεφανιαία αγγειογραφία. Η επίδραση της προ της LT CAD μετά τη μεταμόσχευση εκτιμήθηκε με ανάλυση επιβίωσης. Επιπρόσθετα, παράγοντες που σχετίζονται με πρωτοεμφανιζόμενη δυσλιπιδαιμία, χρήση στατινών και θνησιμότητα εκτιμήθηκαν με πολλαπλή logistic regression ανάλυση ή με Cox μοντέλα αναλογικών κινδύνων. Η μέση ηλικία της κοόρτης ήταν  $55.3 \pm 9.3$  έτη κατά τον χρόνο της LT, και η διάμεση παρακολούθηση ήταν 4.5 έτη. Στεφανιαία νόσος σημειώθηκε σε 129 (26.1%) ασθενείς κατά την εκτίμηση προς της LT. Η παρουσία ή βαρύτητα της προ της LT CAD δεν επέδρασε στην επιβίωση μετά την LT. Δυσλιπιδαιμία υπήρχε σε 96 ασθενείς κατά την LT ενώ 157 ασθενείς εμφάνισαν νέα δυσλιπιδαιμία μετά την LT. Οι στατίνες υποχρησιμοποιούνταν καθώς μόνο 45.7% των ασθενών με γνωστή CAD λάμβαναν θεραπεία. Σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη δυσλιπιδαιμία, έγινε έναρξη θεραπείας με στατίνες σε 111 (71.1%) ασθενείς, και το διάμεσο διάστημα για την έναρξη θεραπείας με στατίνη ήταν 2.5 έτη. Η χορήγηση στατινών προσέφερε όφελος επιβίωσης (αναλογία κινδύνου, 0.25; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.12-0.49) και ήταν καλά ανεκτή καθώς μόνο 12% των ασθενών

εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Συμπερασματικά, η προ της LT στεφανιαία νόσος δεν επιδρά στην επιβίωση μετά την LT, πιθανώς υποδηλώνοντας έναν ρόλο της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης που δεν μπορεί να γίνει αντιληπτός με τον προ της LT έλεγχο. Αν και η θεραπεία με στατίνη προσφέρει όφελος επιβίωσης, υποχρησιμοποιείται στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος.

### **Σχόλιο άρθρου:**

Οι Patel et al. στην αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη τους που δημοσιεύτηκε στο τεύχος Οκτωβρίου του *Liver Transplantation* διερευνούν τη συχνότητα χορήγησης στατινών στους ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση ήπατος και την επίδραση της χορήγησης αυτών στην επιβίωση μετά την LT. Εκτιμούν επίσης την επίδραση της ύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου προ της μεταμόσχευσης, όπως εκτιμήθηκε με στεφανιογραφία στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών (87%), στην επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση.

Η μελέτη επιβεβαιώνει αρκετές πρόσφατες μελέτες οι οποίες αναδεικνύουν μη επίδραση της προ της LT καρδιαγγειακής νόσου στην επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση<sup>1,2</sup>. Η απουσία συσχέτισης αποδίδεται εν πολλοίς στην εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων επαναγγείωσης και φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο προ της LT. Από την άλλη μεριά, αναδεικνύεται η αυξανόμενη εμφάνιση και εξέλιξη της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς μετά την LT. Πρόκειται για εύρημα επίσης σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες<sup>3,4</sup>, το οποίο αποδίδεται κυρίως στη δυσμενή επίδραση της χρόνιας ανοσοκατασταλτικής αγωγής (κορτικοειδή, αναστολείς καλσινευρίνης) στο μεταβολικό προφίλ των μεταμοσχευθέντων ασθενών. Παρά την επιταχυνόμενη αυτή εμφάνιση και εξέλιξη της δυσλιπιδαιμίας μετά την LT, η μελέτη αναδεικνύει ανεπαρκή και καθυστερημένη χορήγηση στατινών στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, παρά το ξεκάθαρο όφελος επιβίωσης και το ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας που προσφέρουν και στην ειδική αυτή ομάδα ασθενών. Η περιορισμένη αυτή χορήγηση στατινών πιθανώς οφείλεται σε στερεότυπα των ιατρών σε σχέση με ενδεχόμενη ηπατοτοξικότητα των φαρμάκων αυτών, όσο και στον φόβο πιθανών αλληλεπιδράσεων των στατινών και της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Η παρούσα μελέτη έχει πλήθος περιορισμών: 1. καταγράφεται χαμηλός αριθμός καρδιαγγειακών θανάτων γεγονός που εμποδίζει την ανάλυση συσχέτισης λήψης στατινών και μείωσης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας 2. δεν εφαρμόζονται οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή καρδιαγγειακή πρόληψη που περιλαμβάνουν τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τον καθορισμό του θεραπευτικού στόχου και της έντασης θεραπείας με στατίνη 3. συνέπεια του προηγούμενου, οι περισσότεροι ασθενείς της μελέτης λάμβαναν μέτριας ισχύος (μείωση LDL 30-50%) και όχι υψηλής ισχύος στατίνη (μείωση >50%), όπως θα όφειλαν ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. 4. καθώς δεν καταγράφηκε το είδος της στατίνης που χορηγήθηκε υπάρχει αδυναμία ανάλυσης τόσο της αποτελεσματικότητας όσο και της ασφάλειας και των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων κάθε μορίου στατίνης. Απαιτούνται επομένως πρόσθετες, πολυκεντρικές και προοπτικές μελέτες οι οποίες θα διερευνήσουν τα σημαντικά ευρήματα τη παρούσας μελέτης, παρακάμπτοντας τους ανωτέρω περιορισμούς.

Έως τότε, η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, μιας από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας των μεταμοσχευθέντων ασθενών, θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα της φροντίδας τους, στοχεύοντας κυρίως στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας και των υπολοίπων τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Και, σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η θεραπεία με στατίνες αποτελεί μια εξαιρετικά ασφαλή, αποτελεσματική, αν και υποχρησιμοποιούμενη θεραπευτική επιλογή.

### **Σχετική βιβλιογραφία**

1. Satapathy SK, Vanatta JM, Helmick RA, et al. Outcome of Liver Transplant Recipients With Revascularized Coronary Artery Disease: A Comparative Analysis With and Without Cardiovascular Risk Factors. *Transplantation* 2017;101:793-803.
2. Skaro AI, Gallon LG, Lyuksemburg V, et al. The impact of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:875-85.
3. Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2181-7.

4. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. Liver Transpl 2011;17:15-22.

**Link άρθρου:**

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25613?af=R>

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**  
**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**  
**Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας**