

Súčasný pohľad na liečbu dyslipoproteinémii

Peter Najmik

Interná ambulancia

Košice – Staré Mesto



História

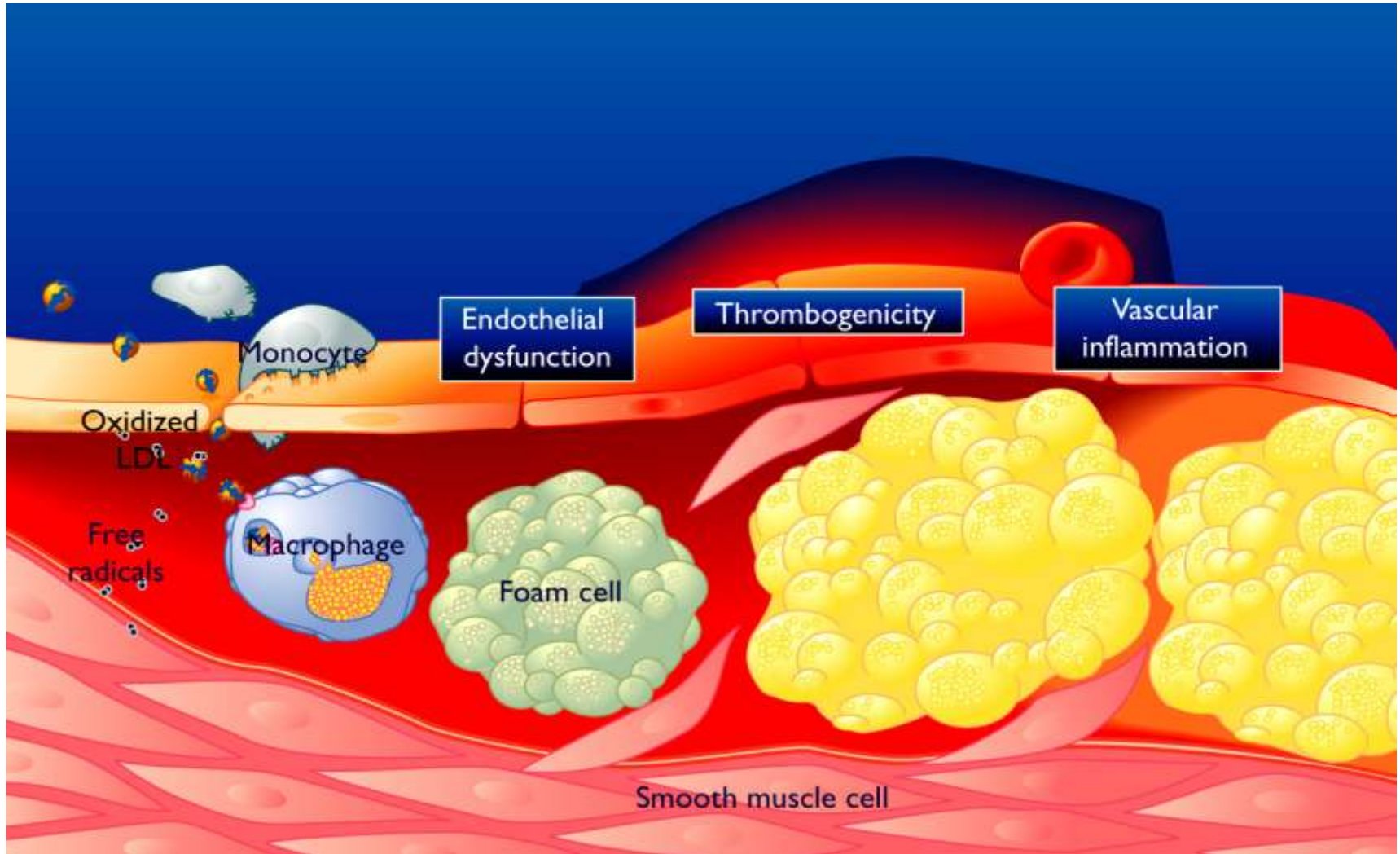
- Súvislosť hypercholesterolémie a KVO
- Časové súvislosti : 1950 - 60
- Klofibrát
- Fenofibrát :1975...
Bezafibrát :1980
- Lovastatín : 1988
- PROCAM : 1992 (definícia RF \Rightarrow KCHS)
- 4S etc.. : 1994. GALAXY Programme
- FIELD : 2005, ACCORD : 2010

Endotelová dysfunkcia \Rightarrow Aterogenéza \Rightarrow

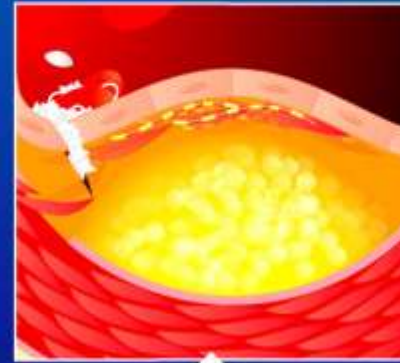
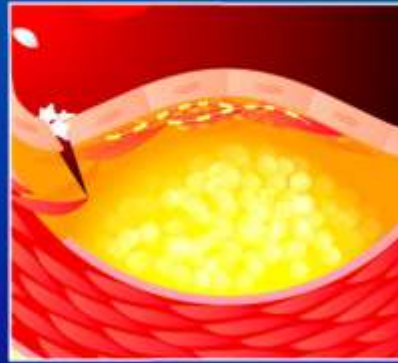
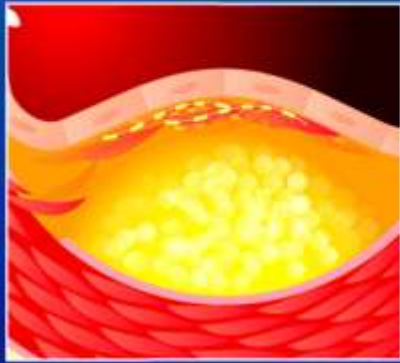
\Rightarrow Aterotrombóza

- ✱ Depozícia LDL-C (\uparrow 1,8 mmol/l) do ciev + RF
- ✱ Endotelová dysfunkcia
- ✱ Makrofágy – inkorporácia oxLDL
- ✱ Penové bunky s kryštálmi cholesterolu
- ✱ Zápal
- ✱ Stabilný ~ nestabilný plát

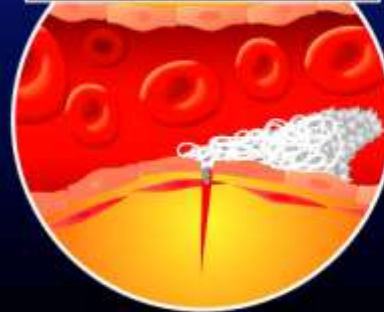
Dynamika aterogenézy



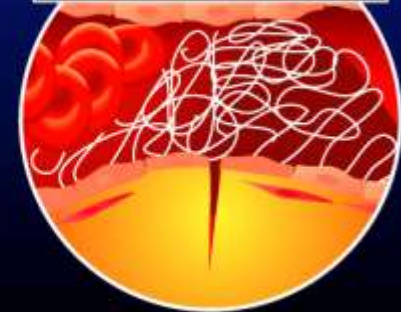
Ruptúra plátu a trombóza



Partial occlusive thrombosis



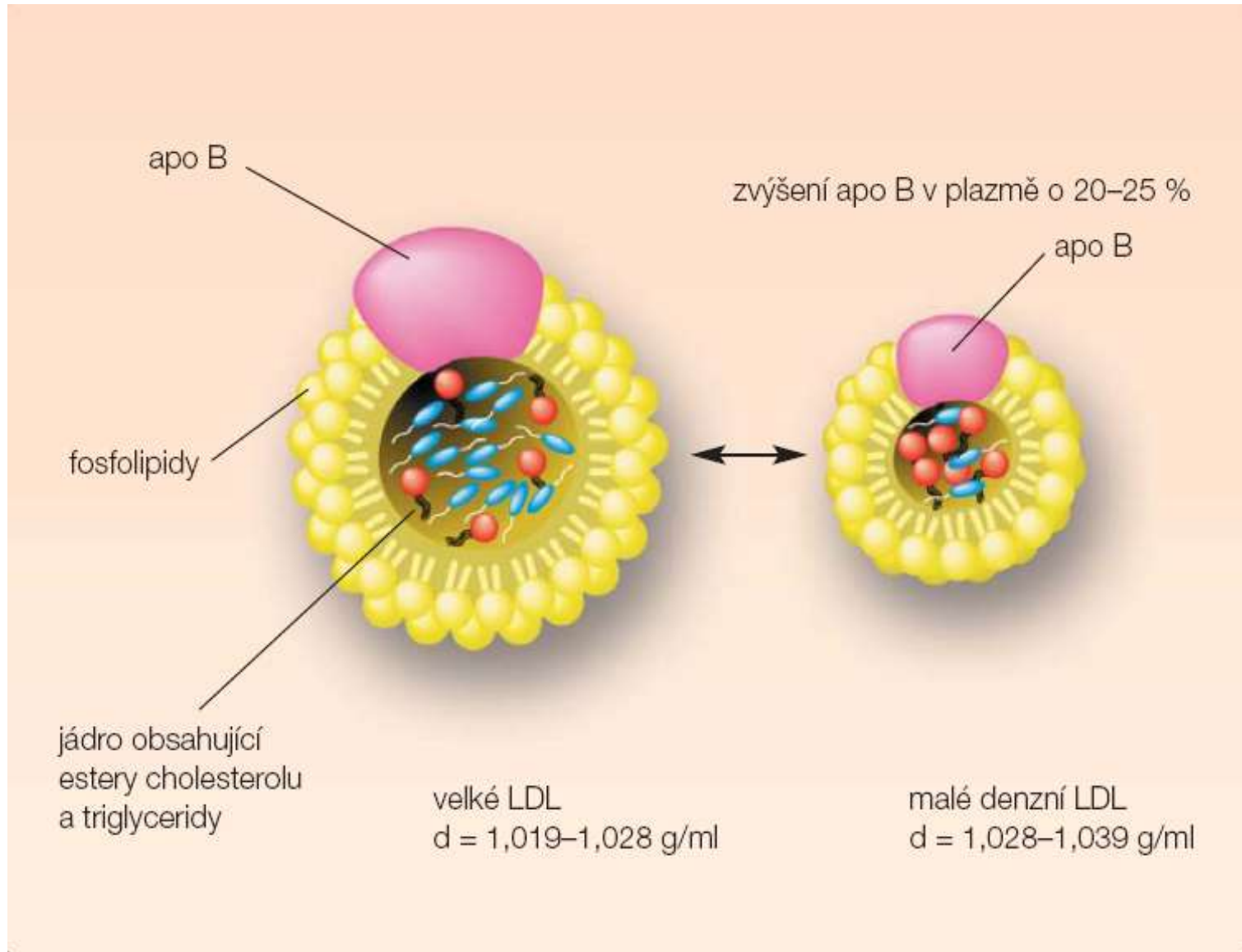
Occlusive thrombosis

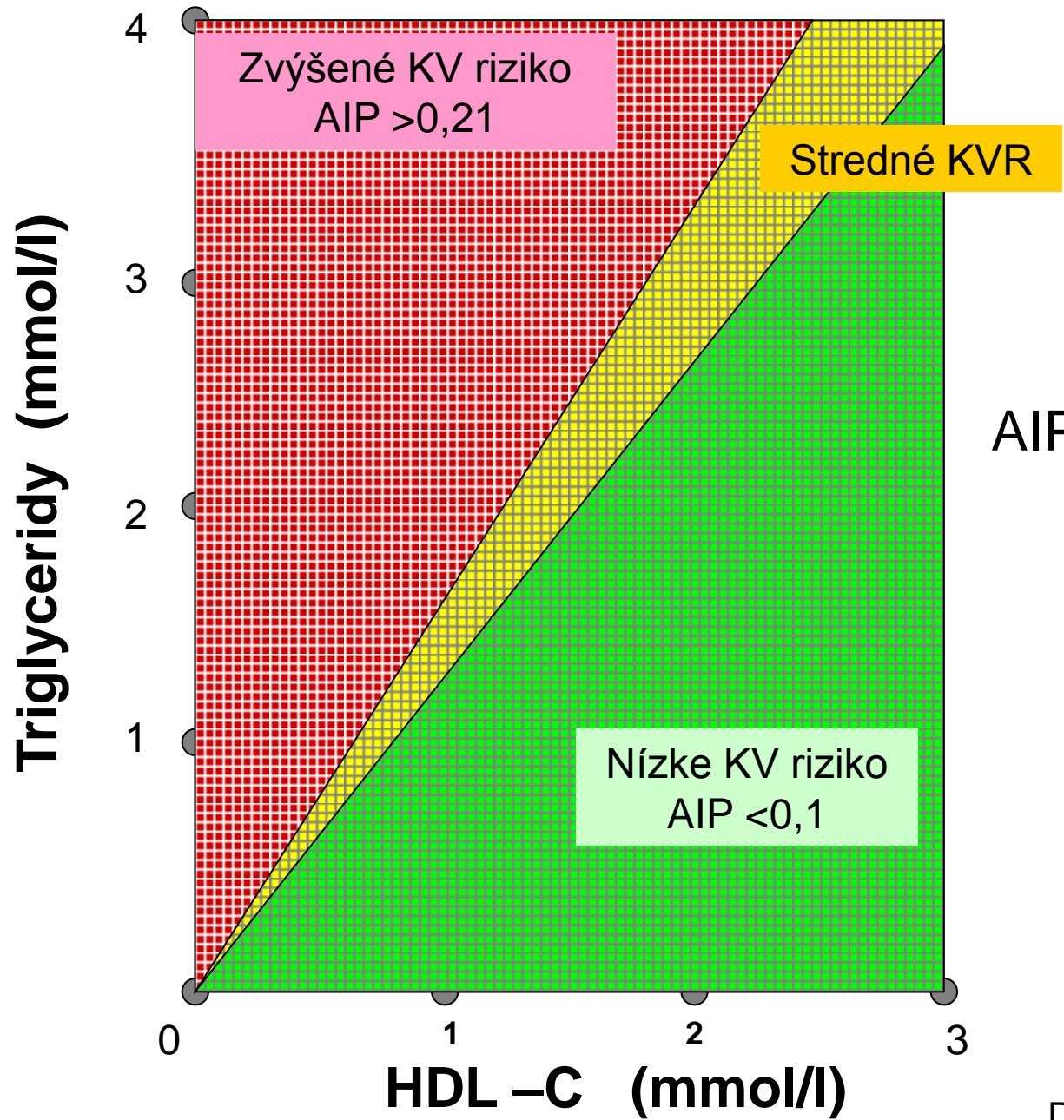


Laboratórne vyšetrenia

- Celkový cholesterol
- Triglyceridy
- LDL – C* +
- (Apoprotein B)
- HDL – C*
- Non – HDL – C
- Lp(a)
- AIP = $\log \text{ TG} / \text{HDL-C}$
- AI = $\text{TC} / \text{HDL – C}^*$

Čím menšie častice LDL, tým vyššia je hladina Apo B

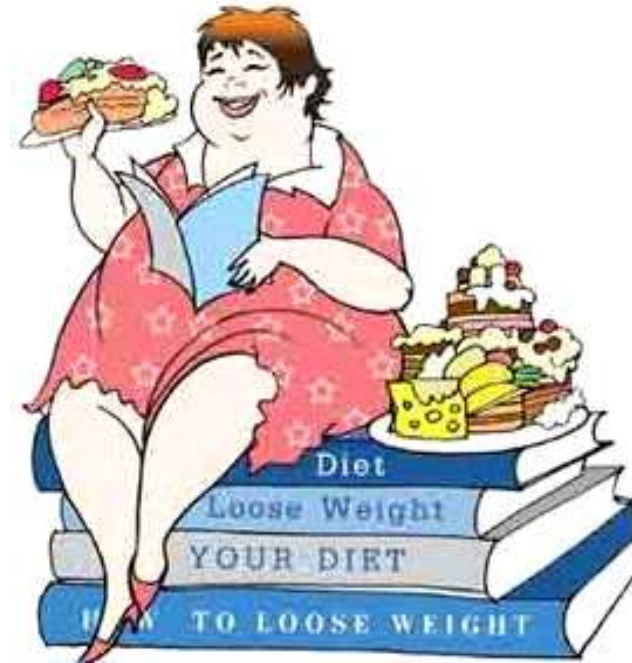




$AIP = \log TG/HDL$

Zníženie rizika následkov dyslipidémie

- ❖ *Režimové opatrenia*
- ✿ Dietetické
- ✿ Pohybový režim
- ❖ *Hypolipidemická liečba*
- ✿ Statíny, fibráty, ezetimib,
niacín, ω -3 mastné kyseliny,
(živice)



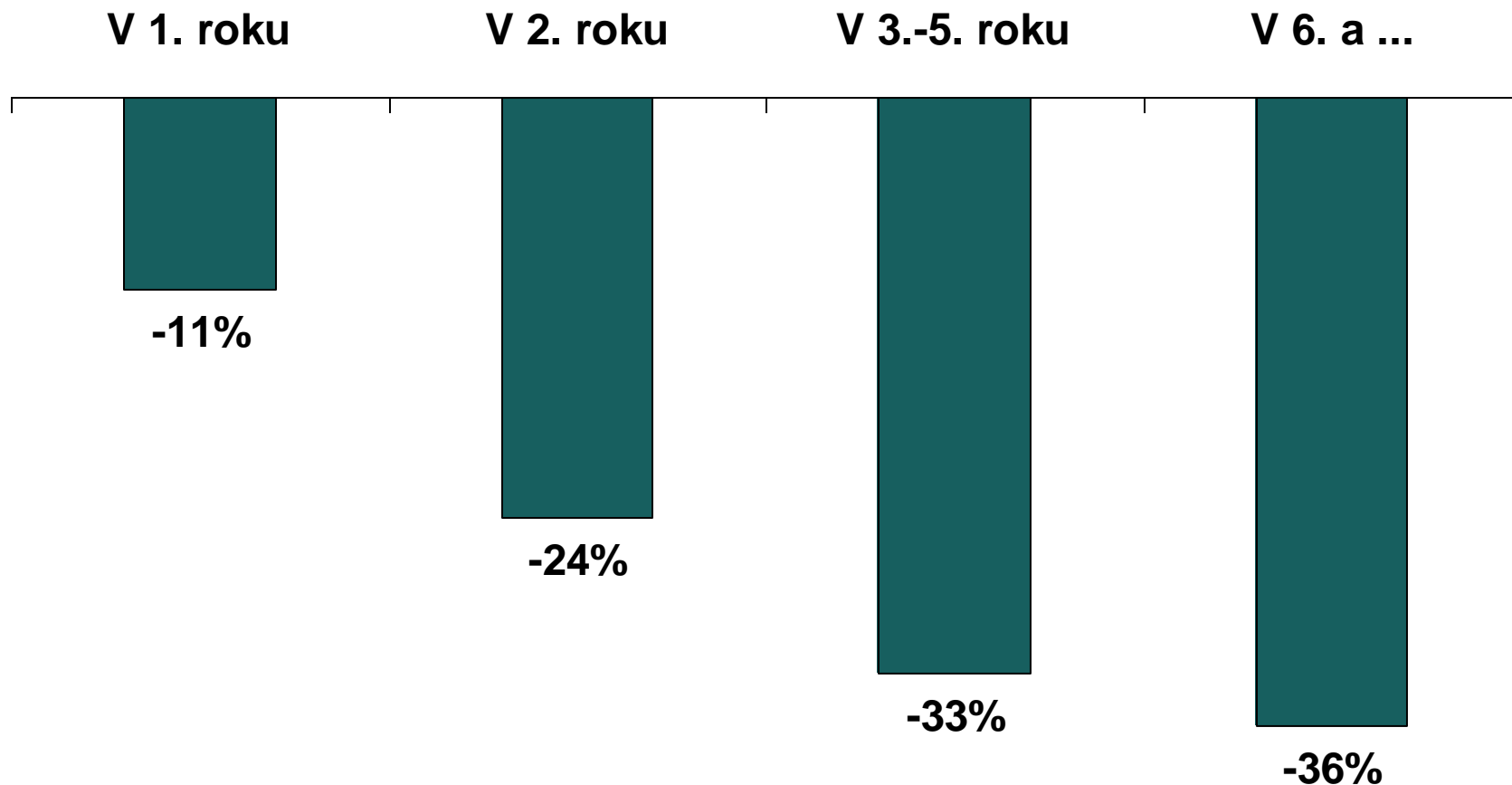
pleiotropné

„ Numerické “ účinky
hypolipidemík

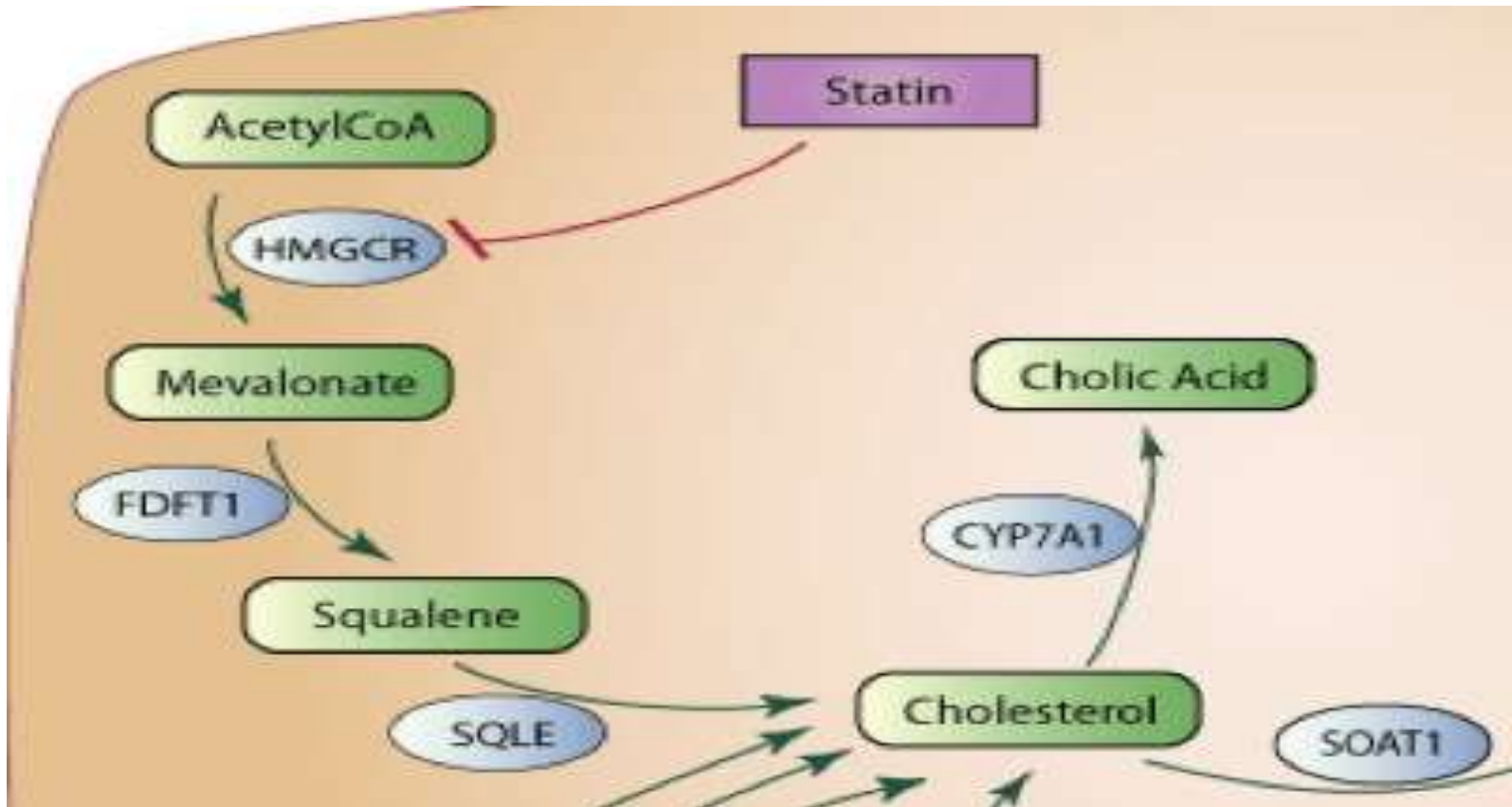
Vaskulárne
biologické účinky
hypolipidemík

Klinické hľadisko
KV príhody

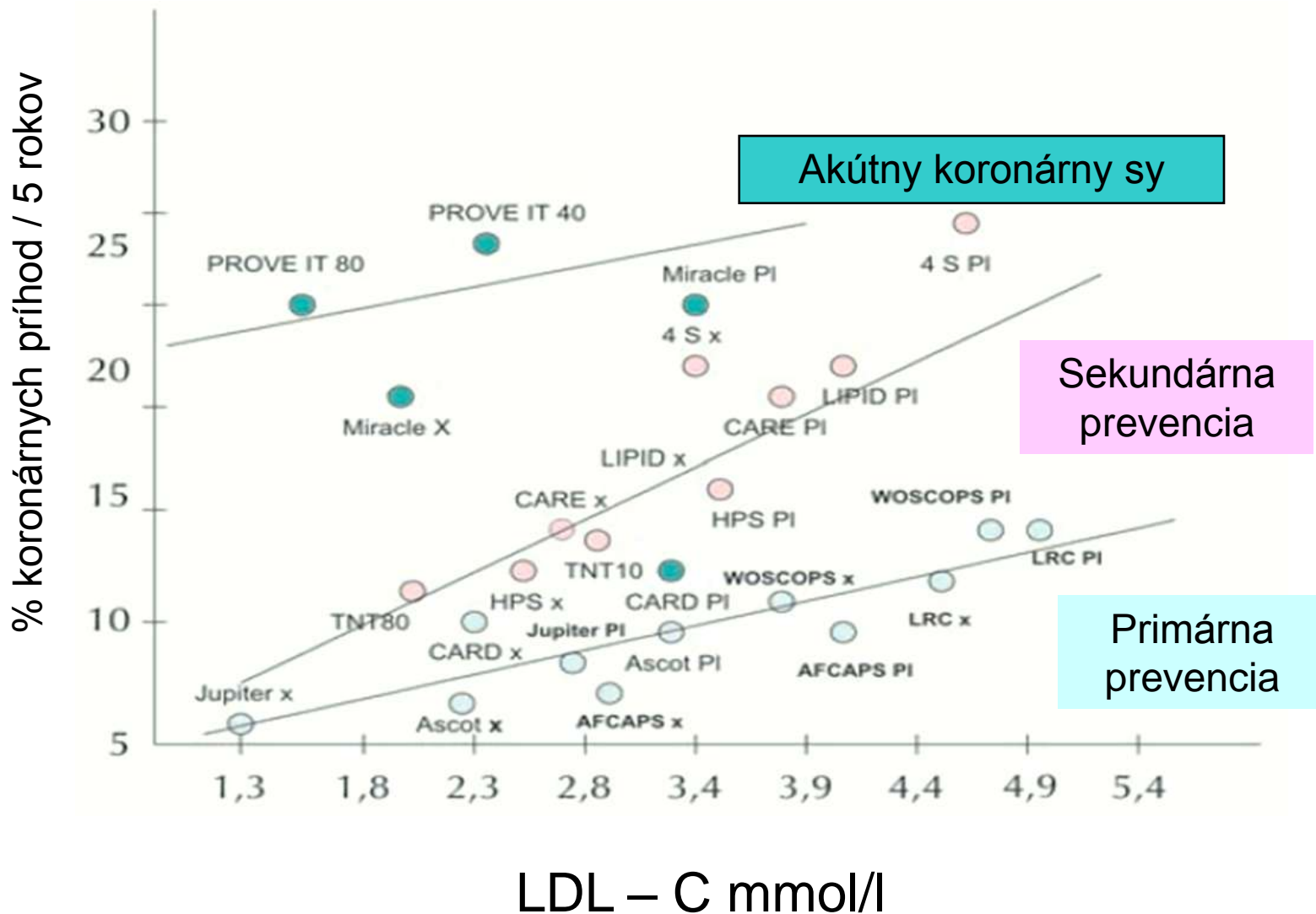
Pokles koronárnej mortality a výskytu nefatálneho IM pri poklese LDL-C liečbou o 1 mmol/l



STATÍNY : inhibujú enzým HMGCoA reductázu, čím sa znižuje intracelulárna syntéza nového cholesterolu a znižuje sa koncentrácia LDL



Veľké statínové štúdie



Iniciálna dávka statínu

Východiskový celkový chol.	Primárna prevencia	Sekund. prevencia
4,5–5,0		Yellow
5,1–5,5	Yellow	Green
5,6–6,0	Green	Blue
6,0–6,4	Blue	Red
6,5–	Blue	Red

Ekvivalentné dávky statínov					
mg	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simva Statin	Prava Statin	Fluva Statin
Yellow	5	10	20	40	80
Green	10	20	40	–	–
Blue	20	40	80	–	–
Red	40	80	–	–	–

Cieľové hodnoty lipidov

Kategória rizika	Vysoké riziko, asymptomatickí	Vysoké riziko	Veľmi vysoké riziko
TC	< 5	< 4,5	< 3,5
LDL-C	< 3	< 2,5	< 1,8
TGL	< 1,7	< 1,7	< 1,7
HDL-C	Muži > 1,0 Ženy > 1,3		
	Metabolický sy	DM, CHRI	KVO+DM+ + fajčiar

No 1 Cieľové hodnoty LDL - C

Je pokles hladiny LDL-C jediným
podstatným faktorom ?

Cholesterol biosynthesis reduction
Reduction of inflammatory molecules and events
Improved immunomodulation
Antioxidant effect
Reduced signaling and gene transcription
Reduced cell proliferation

STATINS

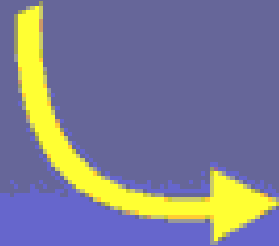


Atherosclerotic plaque stabilization
Reduced platelet aggregation
Improved endothelial function
Reduced hemorrhagic stress
Reduced prothrombotic state
Enhanced fibrinolytic state
Reduced inflammatory state

**REVERSAL
ASTEROID**



Pleiotropia



Cardioprotection
Stroke protection
Anticancer action
Improvement dementia
Improvement glaucoma
Improvement multiple sclerosis
Improvement rheumatoid arthritis

Pozitívny efekt statínov

**Sekundárna
prevencia**

Pac. s KCHS

4S
LIPID
CARE
MIRACLE
GREACE

TNT
IDEAL
PROSPER
CORONA

**Sekundárna
prevencia**

Pac po CMP / TIA

SPARCL

**Primárna
prevencia**

Bez KCHS

WOSCOPS
ALLHAT
AFCAPS
CARDS

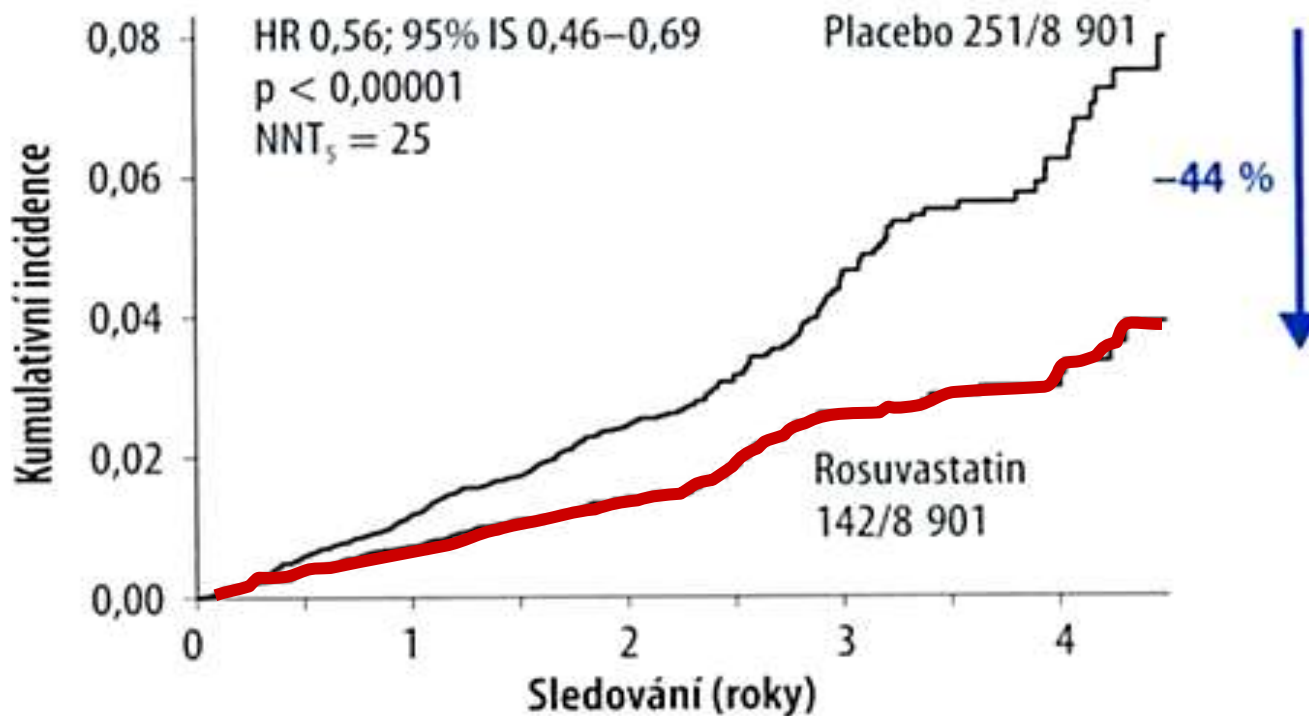
HPS
ASCOT-LLA
JUPITER

**Primárna prevencia
Bez prekonanej
CMP / TIA**

JUPITER

Štúdia JUPITER

IM, CMP, NAP, revascularizácia, KVĽ



Počet pacientů s rizikem:

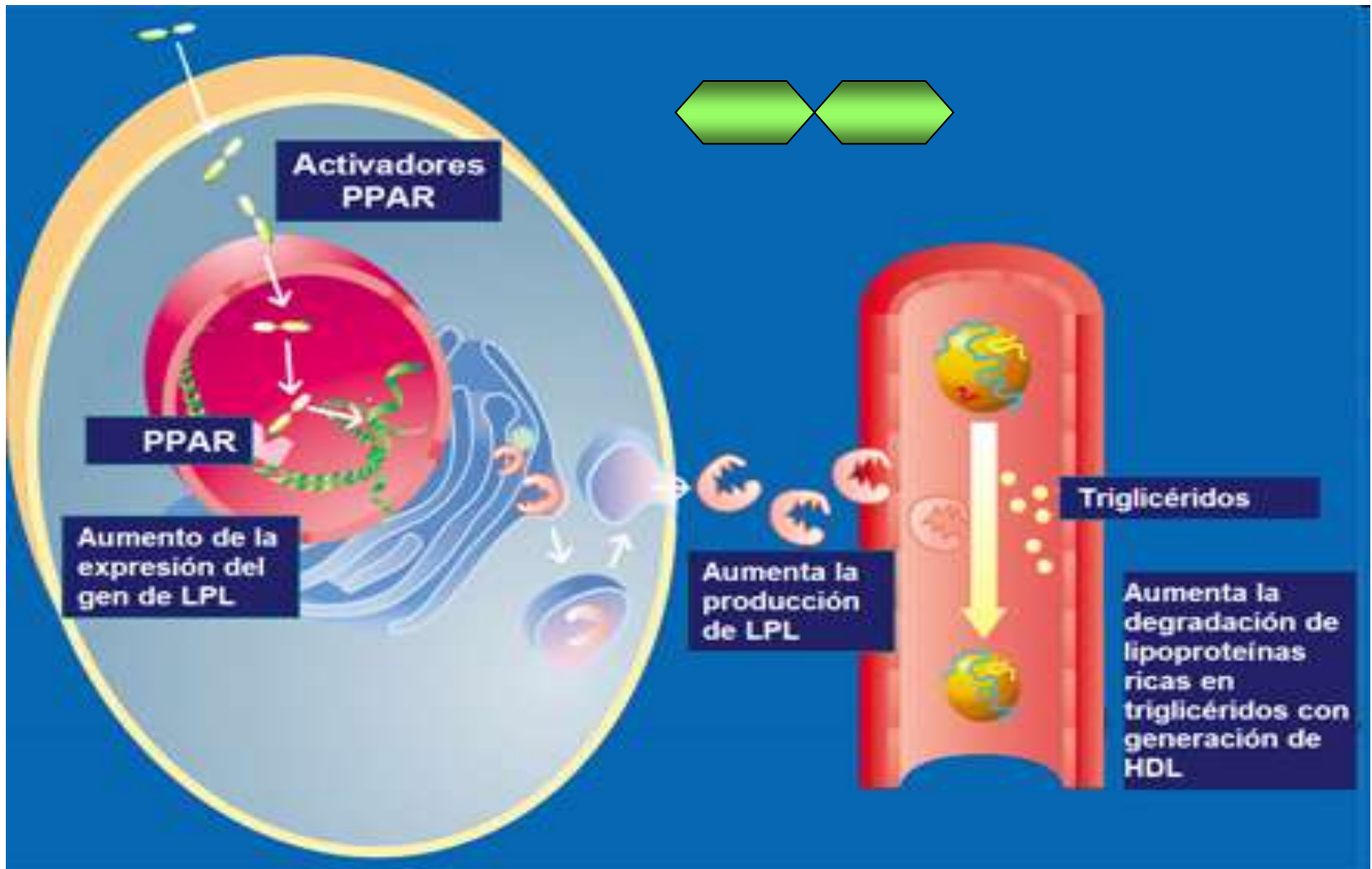
Rosuvastatin	8 901	8 631	8 412	6 540	3 893	1 958	1 353	983	544	157
Placebo	8 901	8 621	8 353	6 508	3 872	1 963	1 333	955	534	174

HR – poměr rizik; IS – interval spolehlivosti

Podle Ridkera a spol.¹⁶

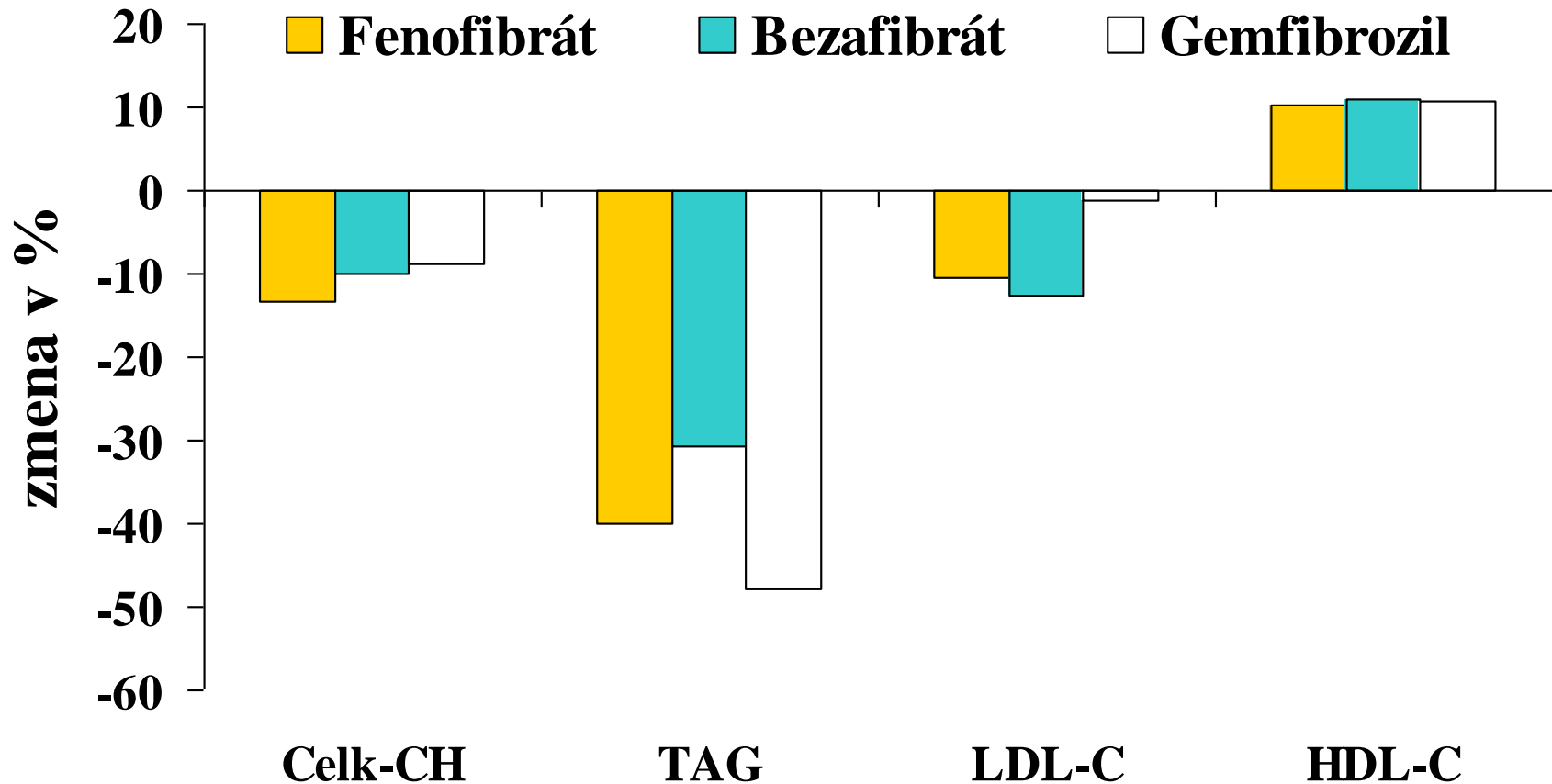
LDL < 3,4 mmol/l (↓50%) CRP > 2 mg/dl (↓37%)

FIBRÁTYS

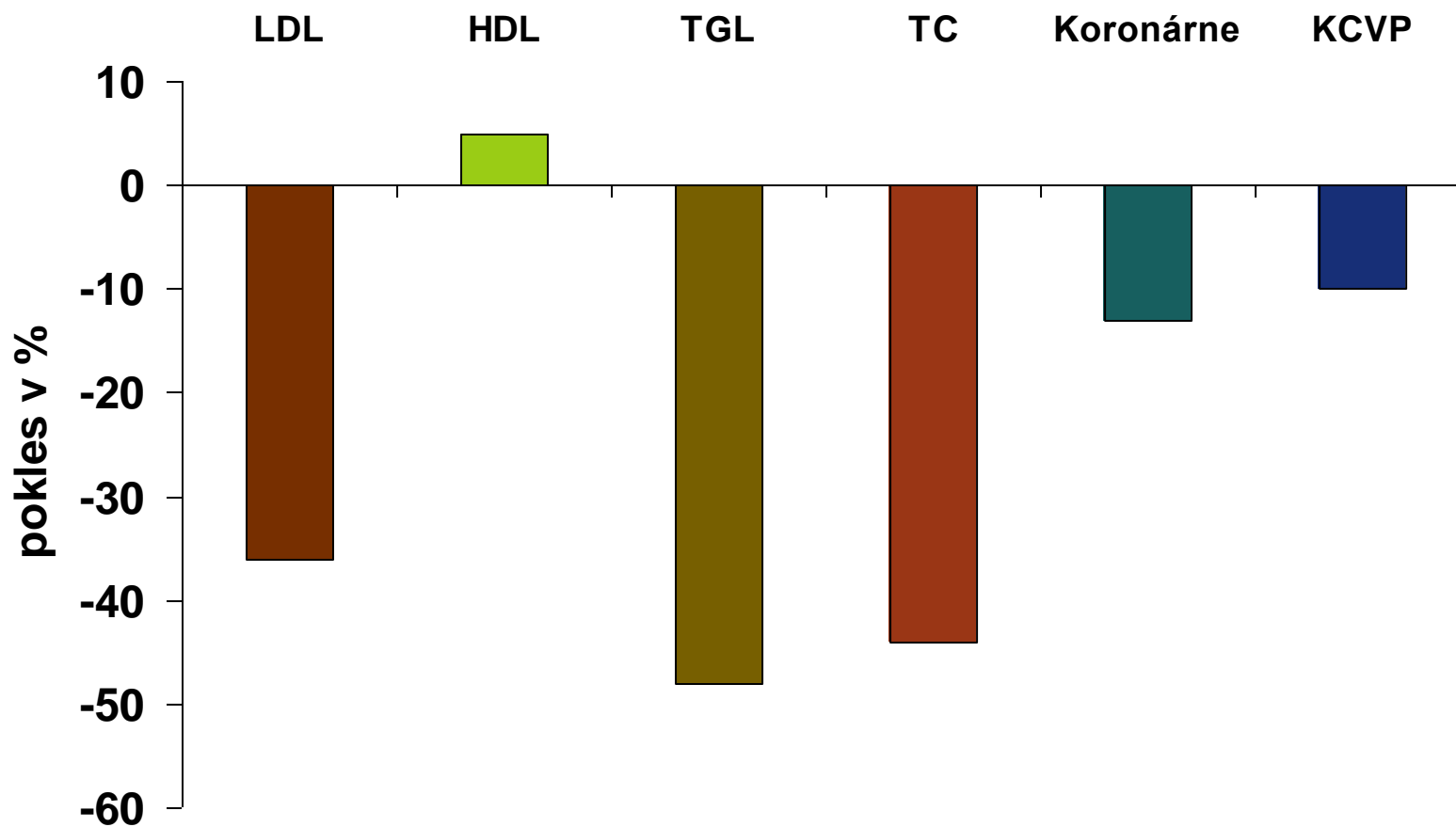


Fibráty a lipidový status

Metaanalýza 53 štúdií, 16.082 pac.

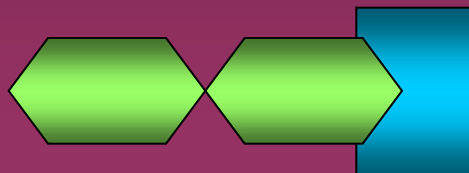


Fibráty – biochemický a klinický efekt



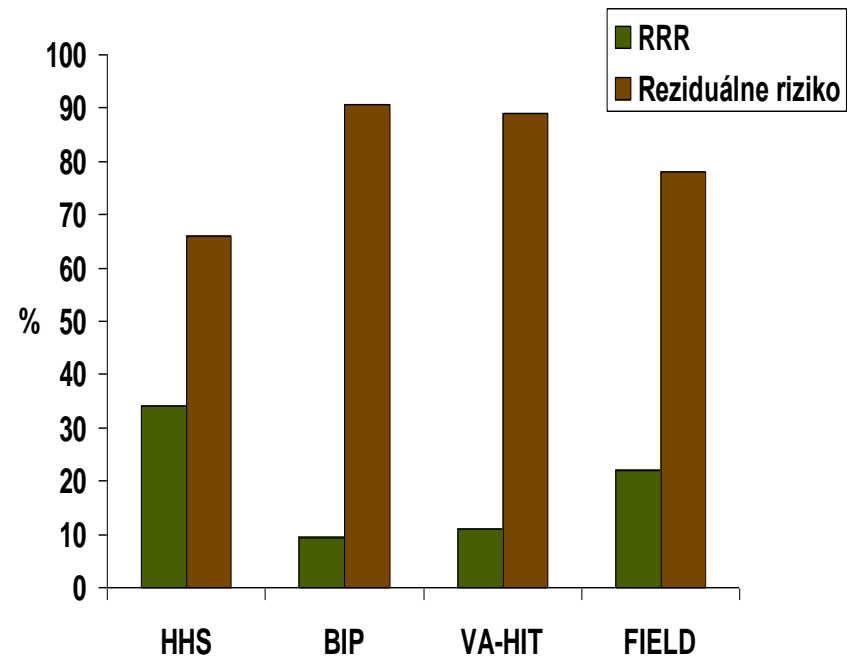
Pleiotropné účinky fenofibrátu

- ✿ ↓ agregácie Tr
- ✿ ↓ PAI – 1
- ✿ Útlm zápalovej reakcie v stene cievy
- ✿ ↓ Fibrinogénu
- ✿ Pokles viskozity krvi
- ✿ Úprava inzulínovej rezistencie
- ✿ ↓ hyperurikémie
- ✿ Stabilizácia ATS plátu
- ✿ Zlepšenie funkcie endotelu



Ale...

- Napriek intenzívnej statínovej liečbe a dosahovaní cieľových hodnôt LDL – C až 70% liečených utrpí KV príhodu



Fibrátové štúdie

Reziduálne riziko kardiovaskulárnych ochorení predstavuje mieru rizika vzniku cievnej príhody u osoby s **liečenými** rizikovými faktormi

Reziduálne KV riziko = prítomnosť závažnej
KV príhody, ak :

- Pacient bol liečený statínom – štandardné a vysoké dávky
- Normálne hodnoty LDL – C pri liečbe statínom
- Pacient je liečený preventívne aj antihypertenzívami, antitrombotikami, odvyká fajčeniu, dodržiava diétno-režimové opatrenia

RR = 75 %



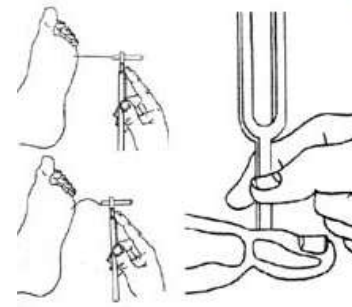
Cieľový LDL - C

↑TAG , ↓ HDL – C

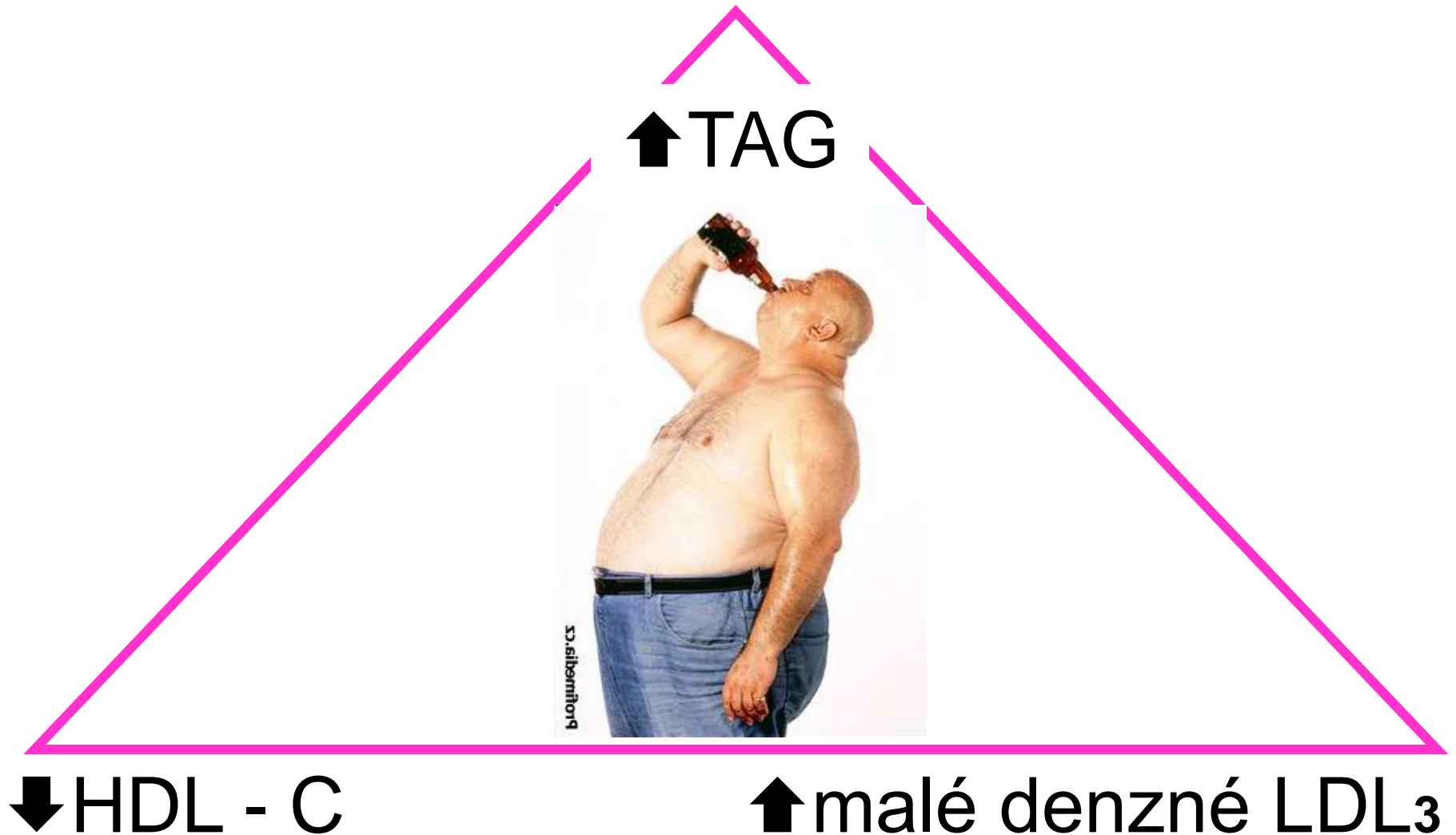
MAKROVASKULÁRNE
PRÍHODY

&

mikrovaskulárne
komplikácie



Aterogénna dyslipidémia – determinant reziduálneho rizika



Monoterapia nestačí...

*Reziduálne riziko
pri monoterapii
= 70 - 90 %*



**Kombinácie znižujú
reziduálne riziko**

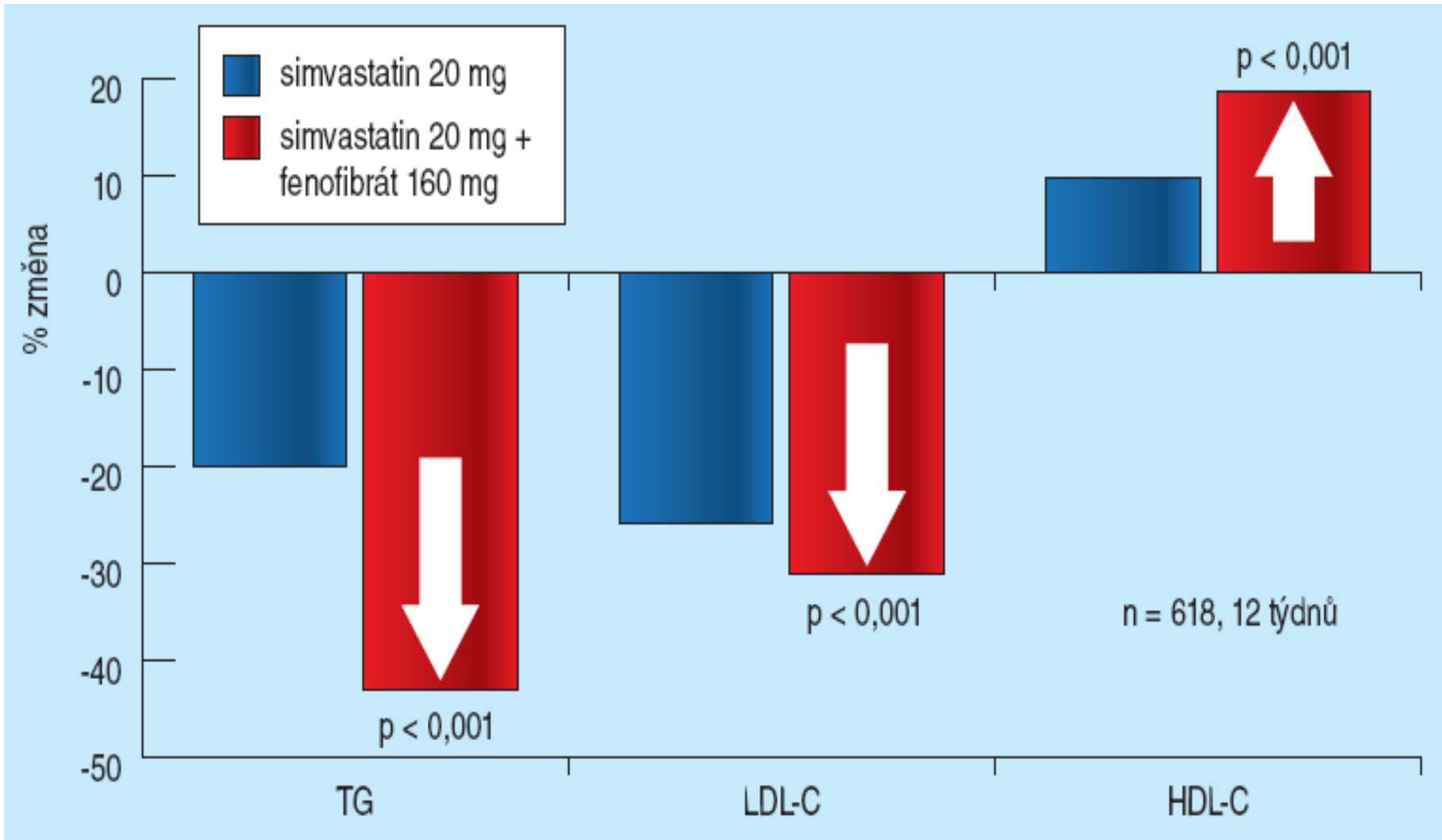
Indikácie začatia kombinovanej hypolipidemickej liečby

- Nedostatočná kontrola dyslipidémie : nedosiahnuté cieľové hodnoty LDL-C a TGL
- Nutnosť ovplyvniť ďalšie zložky DLP : nízke HDL-C, zvýšené TGL, ApoB aj pri normálnom LDL-C
- Zvýšené reziduálne riziko pri monoterapii
- Využitie pleiotropných vlastností hypolipidemík



Kombinácia statín + fibrát

Štúdia SAFARI



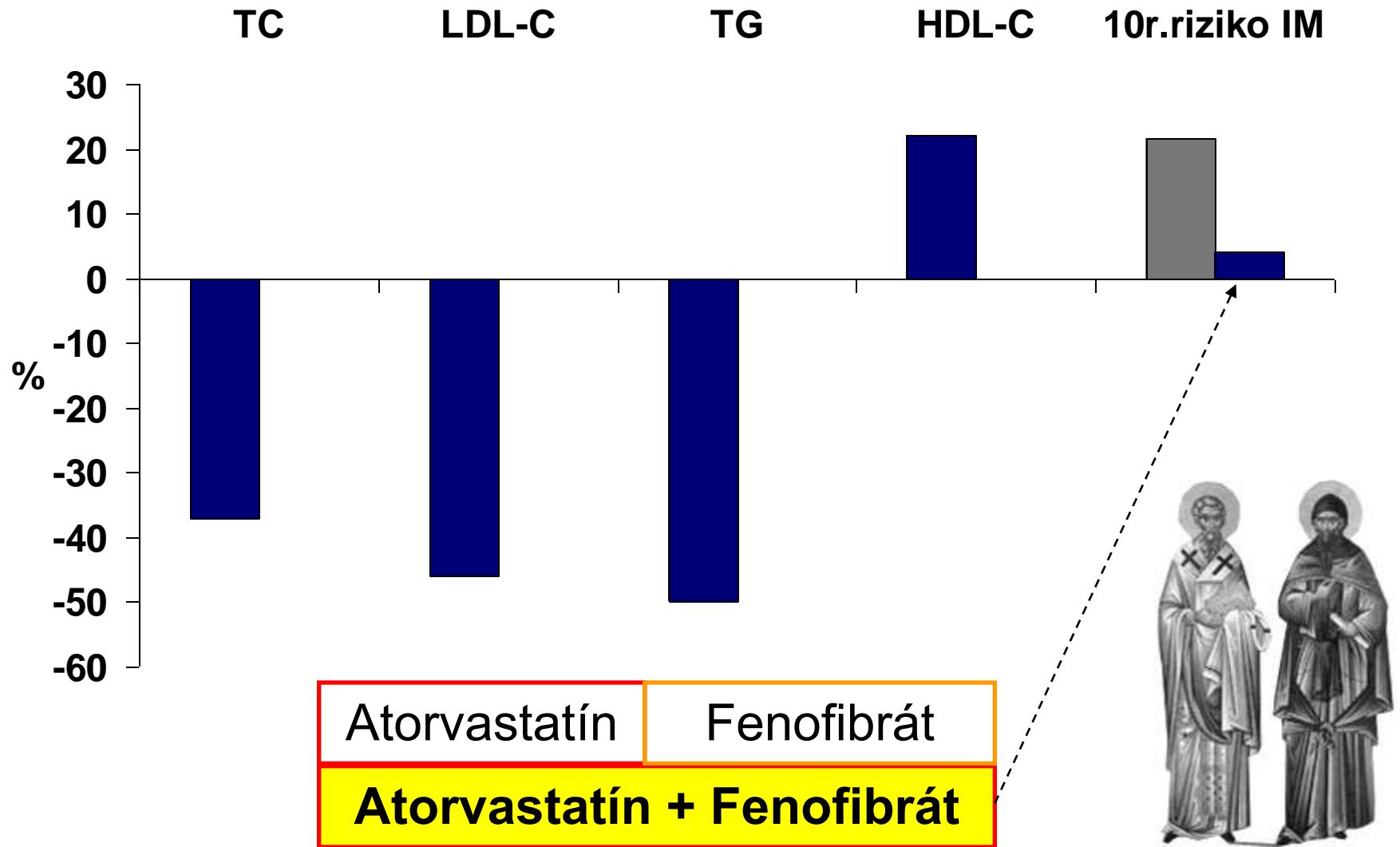
Štúdia SAFARI



**Pokles počtu
malých denzných LDL - C častíc
o 56%**

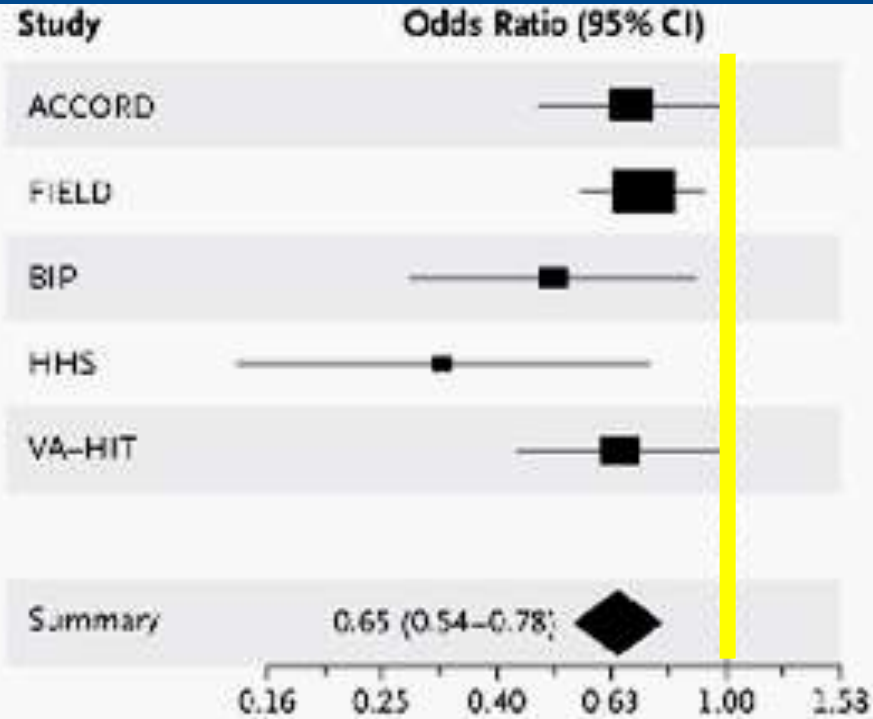
Štúdia ATHYROS (DM s komb. HLP, 3x40 p., 24 týž., bez KCHS)

Athyros Vasilios G., Thessaloniki

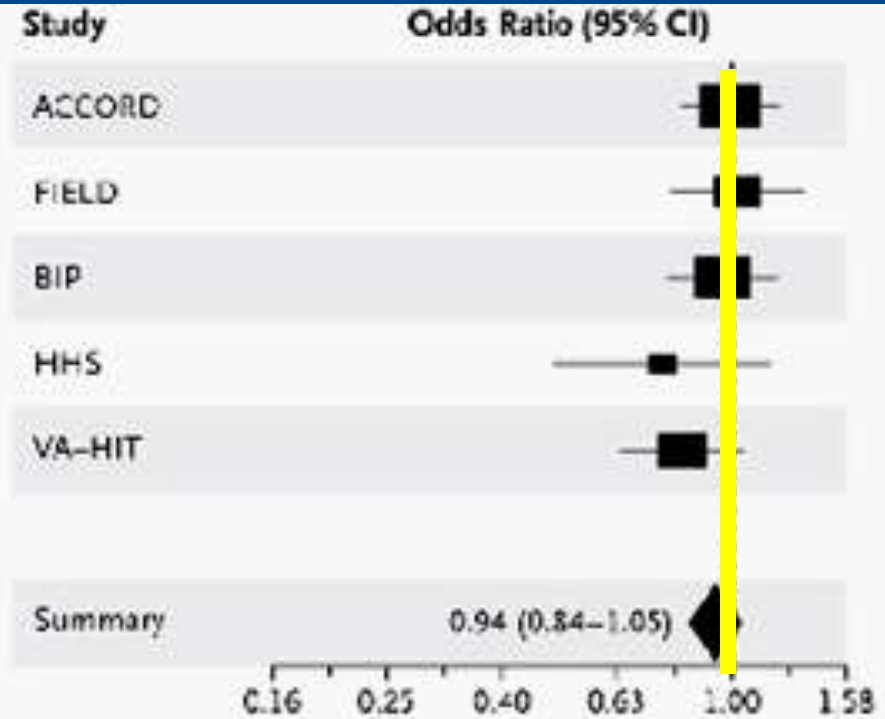


Fibrátové štúdie - pokles KV rizika

Subpopulácia s aterogénnou dyslipidéiou

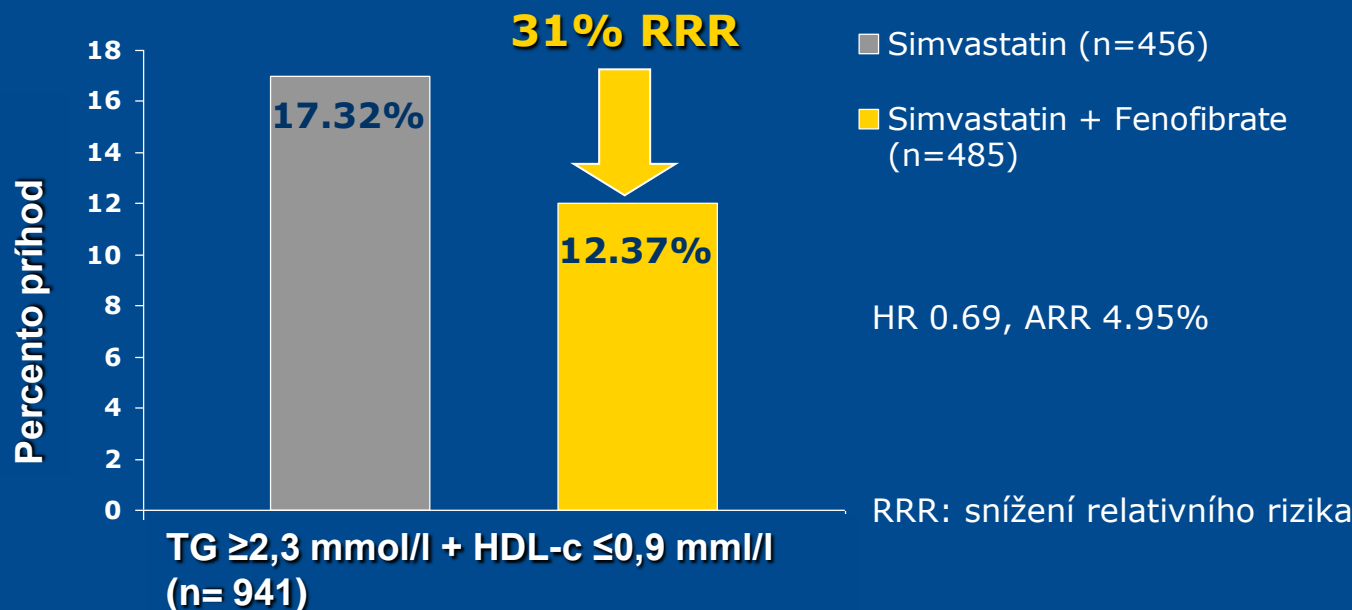


Celá populácia štúdie



31% zníženie hlavných KV príhod u pacientov s vysokými TG a nízkym HDL-c

- Fenofibrát redukuje hlavné KV príhody* v podskupine pacientov s dyslipidémiou (TG $\geq 2,3$ mmol/l and HDL-C $\leq 0,9$ mmol/l)



- 20 pacientov treba liečiť po dobu 5 rokov, aby sme predišli 1 príhode (NNT = 20)**

*Hlavné KV príhody definované: KV úmrtie, nefatálny IM a nefatálny CMP

ARR: zníženie absolútneho rizika

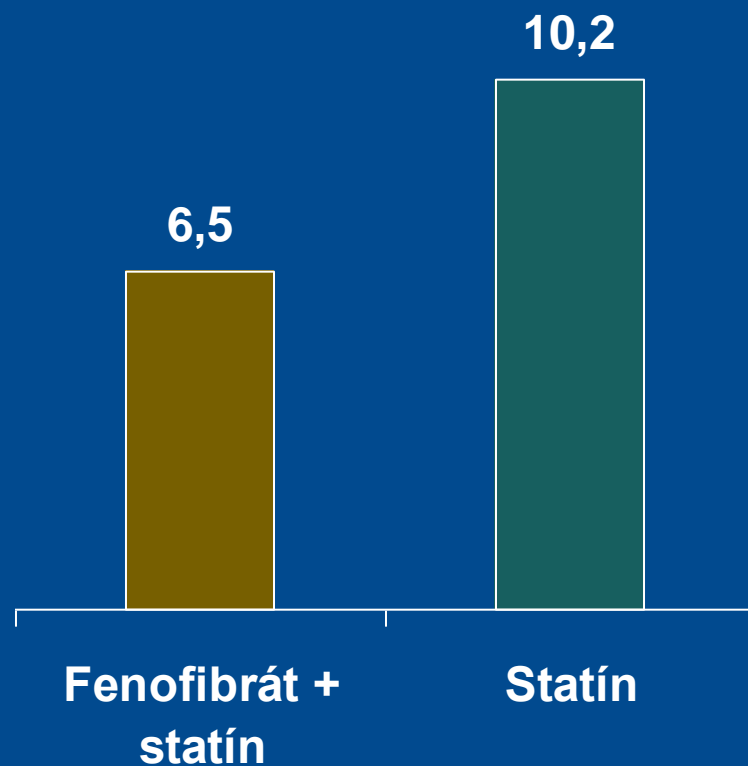
ACCORD eye štúdia

Trvanie : 4 roky

2856 /10251 pacientov

Stereoskopické foto fundu

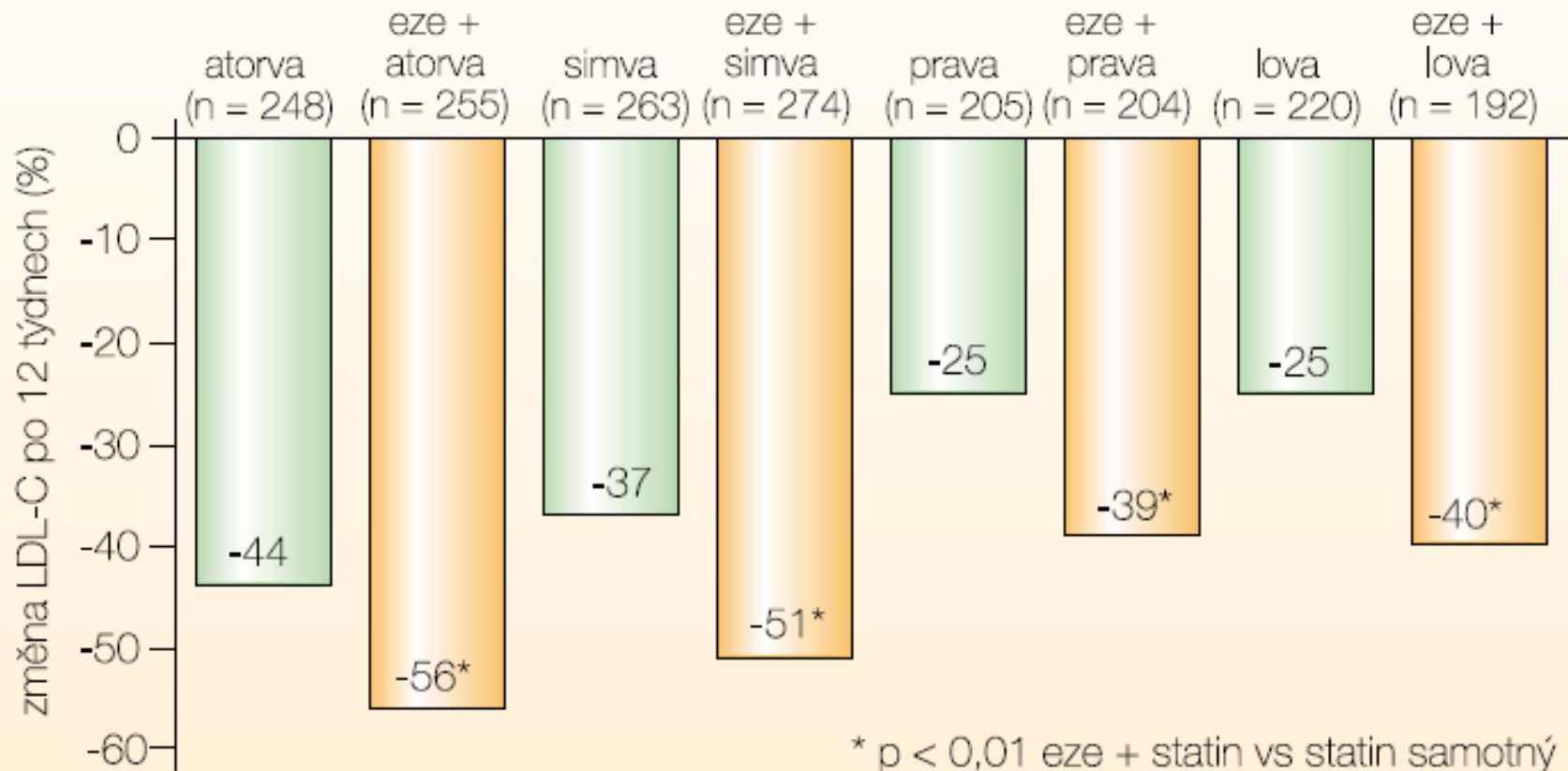
- Progresia diabetickej retinopatie v %



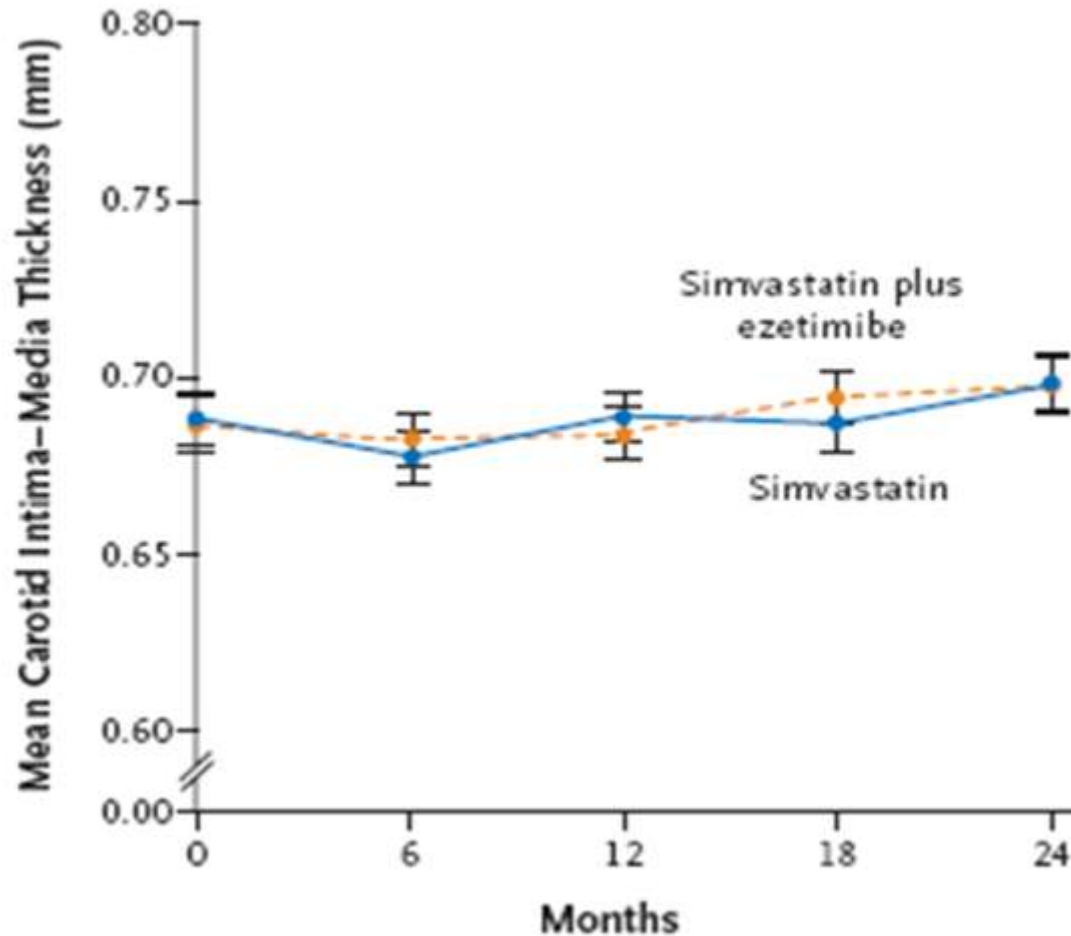
Mikrocirkulácia



Kombinácie statínov a ezetimibu

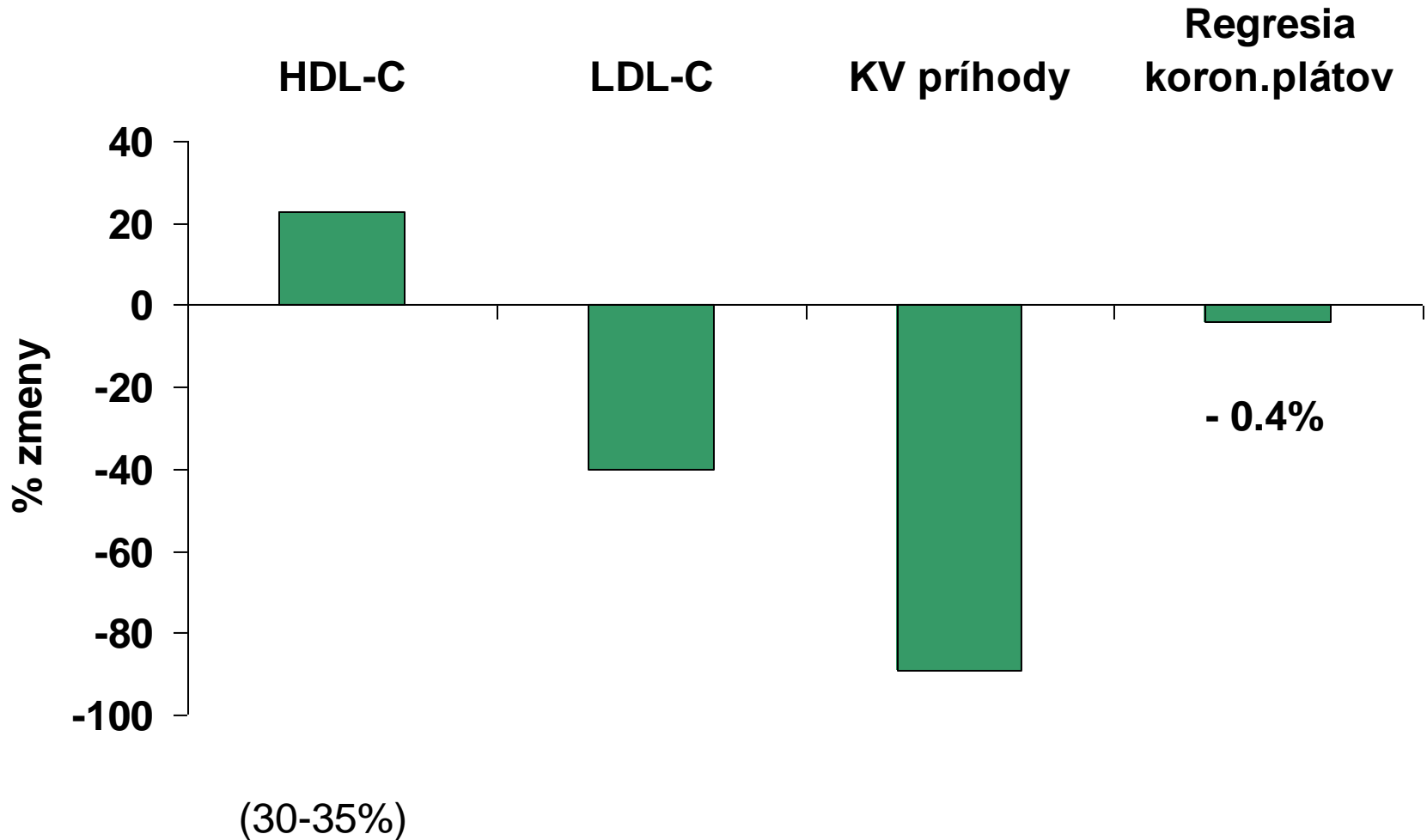


Štúdia ENHANCE



↓LDL (S+E) vs S = 56% vs 39%; Δ TGL = 6,6% ; Δ CRP 25,7%

HATS štúdia (Simvastatín + Niacín)



Kombinácie hypolipidemík v liečbe RR dyslipidémie

Cieľ	Kombinácia	Efekt
↓ LDL - C	Statín + Ezetimib / Fenofibrát / Niacín	24 – 60 %
↑ HDL - C	Statín + Niacín / Fibrát	14 – 41%
↓ TG	Fibrát + ω3MK Niacín + ω3MK Fibrát + Niacín + ω3MK	20 – 70%

Záver

- Iniciálna liečba dyslipoproteinémií
 - ~ Statíny
 - ~ Fibráty
- Laboratórna kontrola liečby
- Tolerancia, bezpečnosť
- Vysokorizikoví jedinci - KOMBINÁCIA



Máme liečiť vysoko rizikového pacienta statínmi **alebo** fibrátmi; úpravou dyslipidémie a tým znížením koronárneho rizika?

Mechanizmus účinku a kardioprotektívny účinok oboch skupín je odlišný, preto je logické skôr **kombinovať** statín a fibrát v záujme výraznejšej redukcie KV rizika



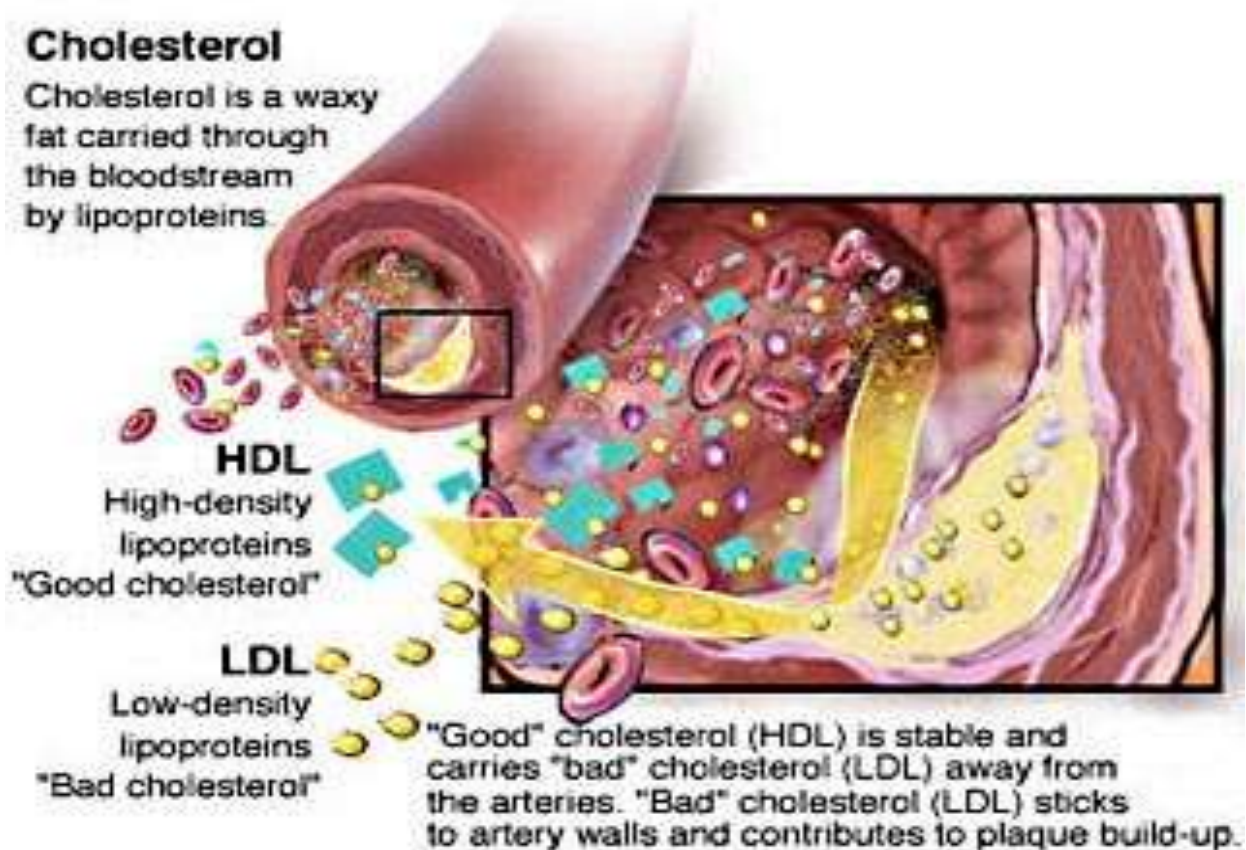
Súčasné dôkazy uprednostňujú
kombinovanú liečbu statín + fibrát
u vysokorizikových pacientov s nadváhou,
zvýšenou hladinou triglyceridov a nízkym
HDL - C





Cholesterol

Cholesterol is a waxy fat carried through the bloodstream by lipoproteins.



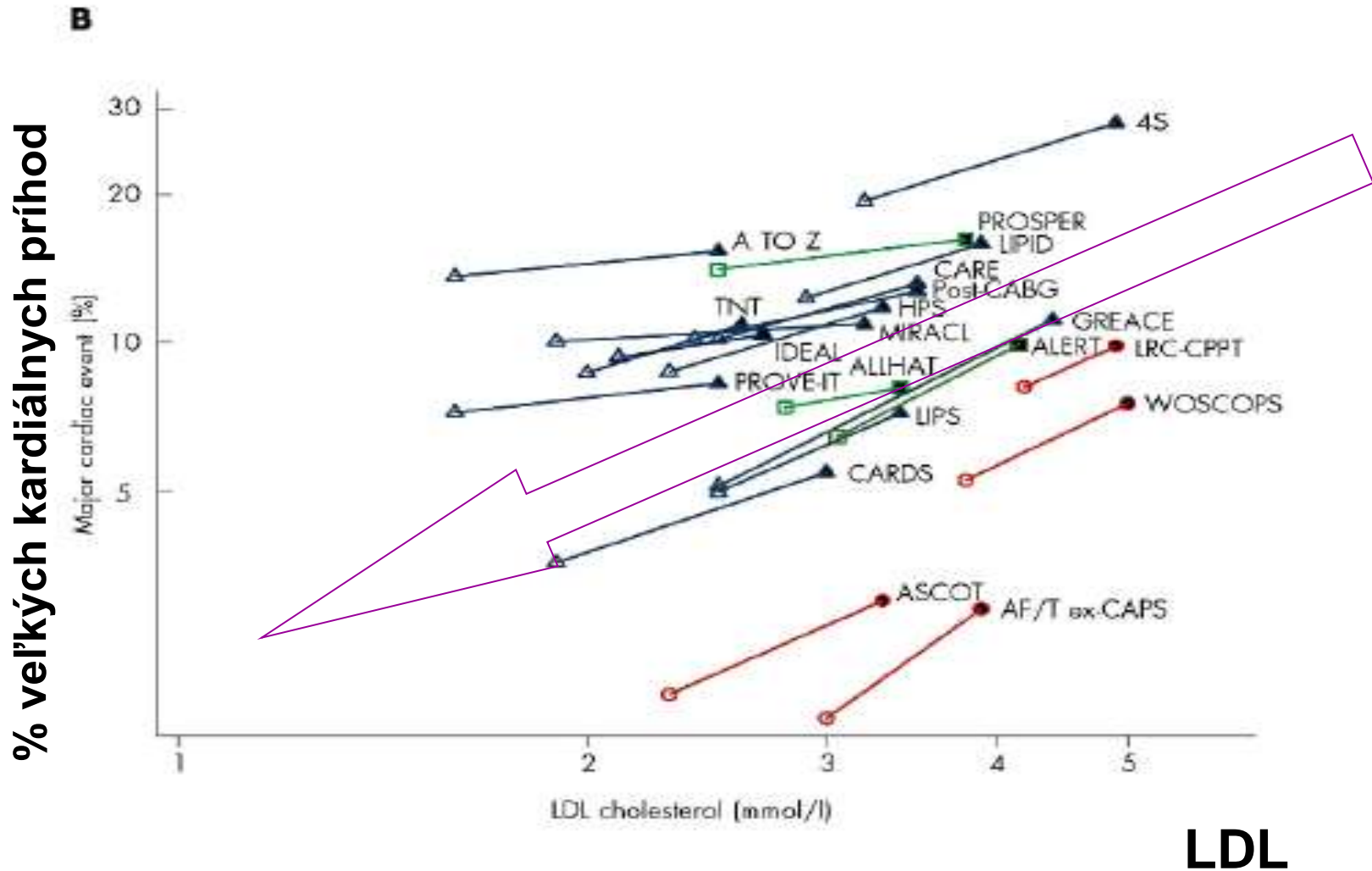
A lipidcélértékek a IV. magyar konszenzuskonferencia ajánlása alapján

Kockázati kategória	Tünetmentes, nagy kockázat	Nagy kockázat	Igen nagy kockázat
Összkoleszterinszint	<5	<4,5	<3,5
LDL-koleszterin-szint	<3,0	<2,5	<1,8
Trigliceridszint	<1,7	<1,7	<1,7
HDL-koleszterin-szint	1 < férfi 1,3 < nő metabolikus szindróma	1 < férfi 1,3 < nő diabetes veseelégtelenség	1 < férfi 1,3 < nő cardiovascularis betegség + diabetes mellitus + dohányzás

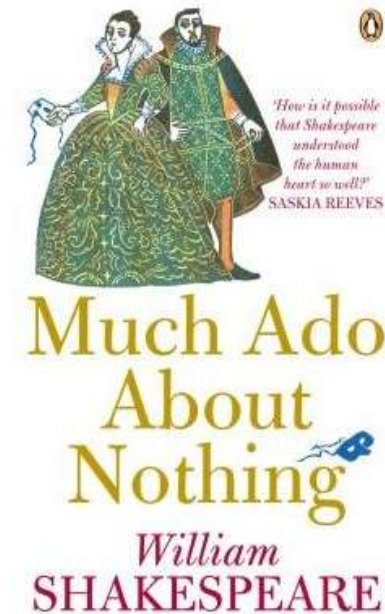
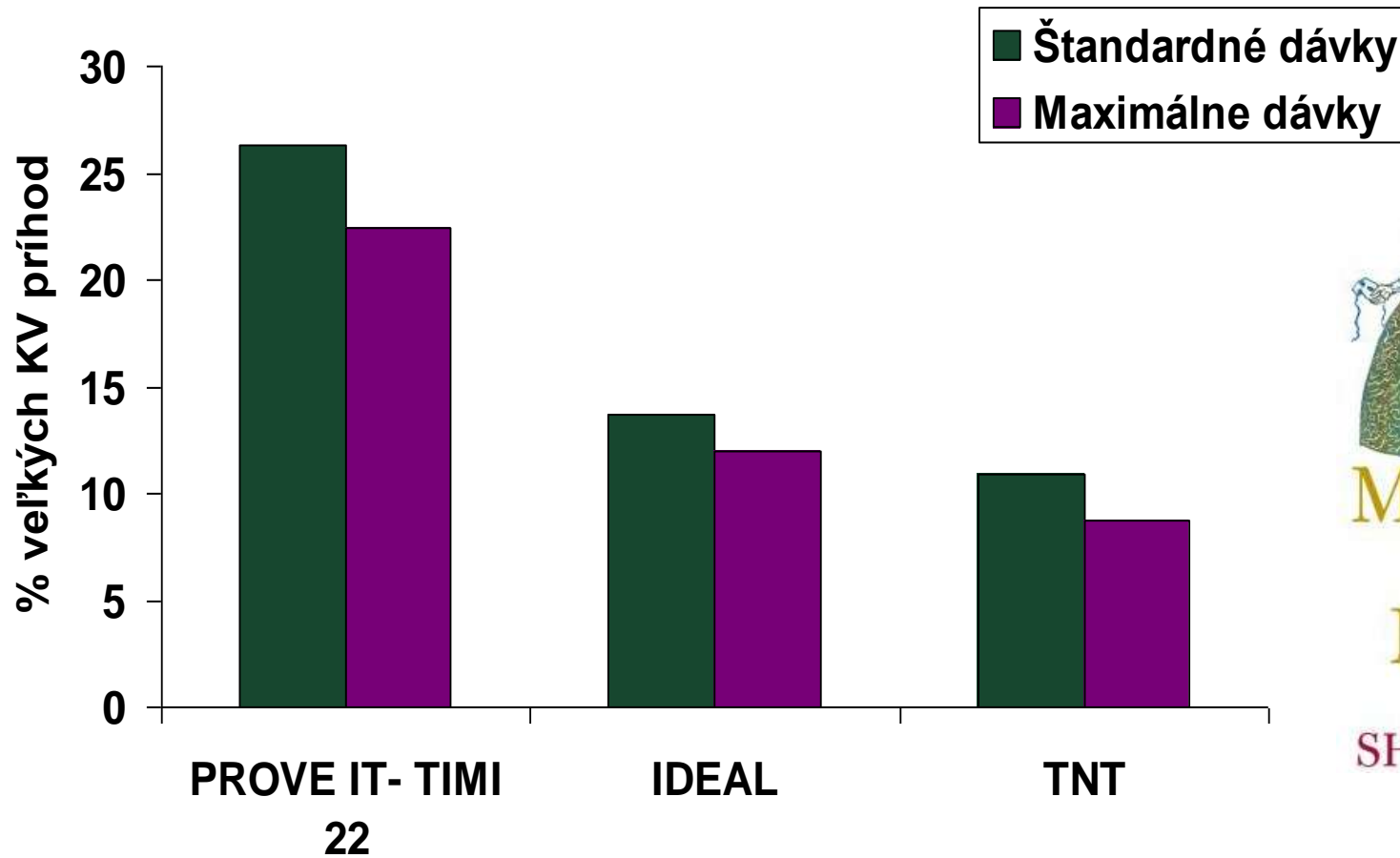
% pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty LDL – C (št.STELLAR)

	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
10 mg	0%	8%	29%	55%
20 mg	2%	14%	43%	77%
40 mg	11%	31%	59%	74%
80 mg			58%	

Pokles výskytu veľkých kardiálnych príhod v statínových štúdiách



Vplyv štandardných a vysokých dávok statínov na reziduálne riziko



LDL-C

2,46 / 1,6

2,69 / 2,09

2,6 / 1,99

Takí sú...

profimedia.cz



Klasifikácia lipidov

