



NOVÉ ESC/EAS SMERNICE PRE MANAŽMENT DYSLIPIDÉMIE U NEFROLOGICKÝCH PACIENTOV

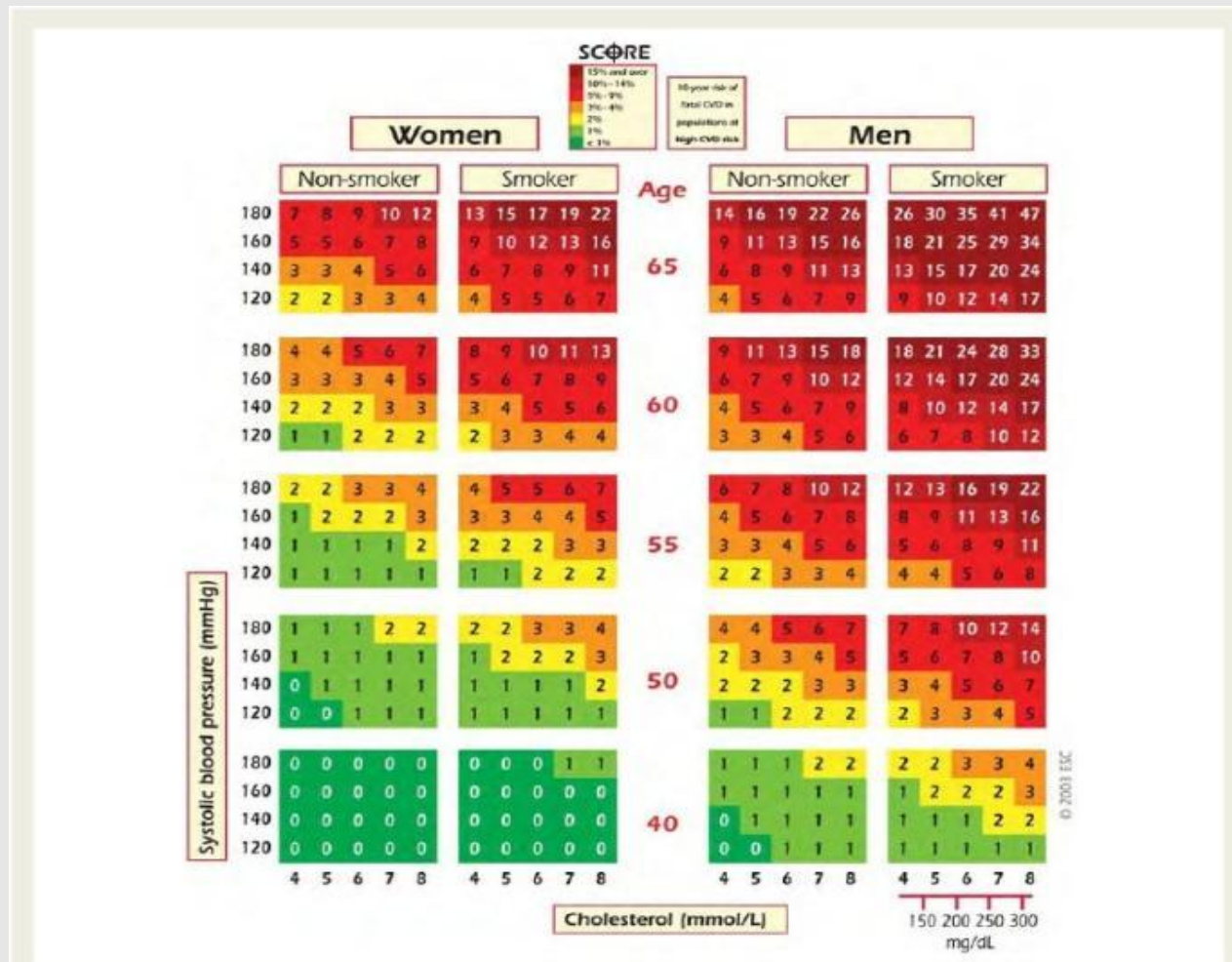
MUDr. Monika Alaxinová, CSc.

2. ESC/EAS guidelines pre liečbu dyslipidémií / 2011

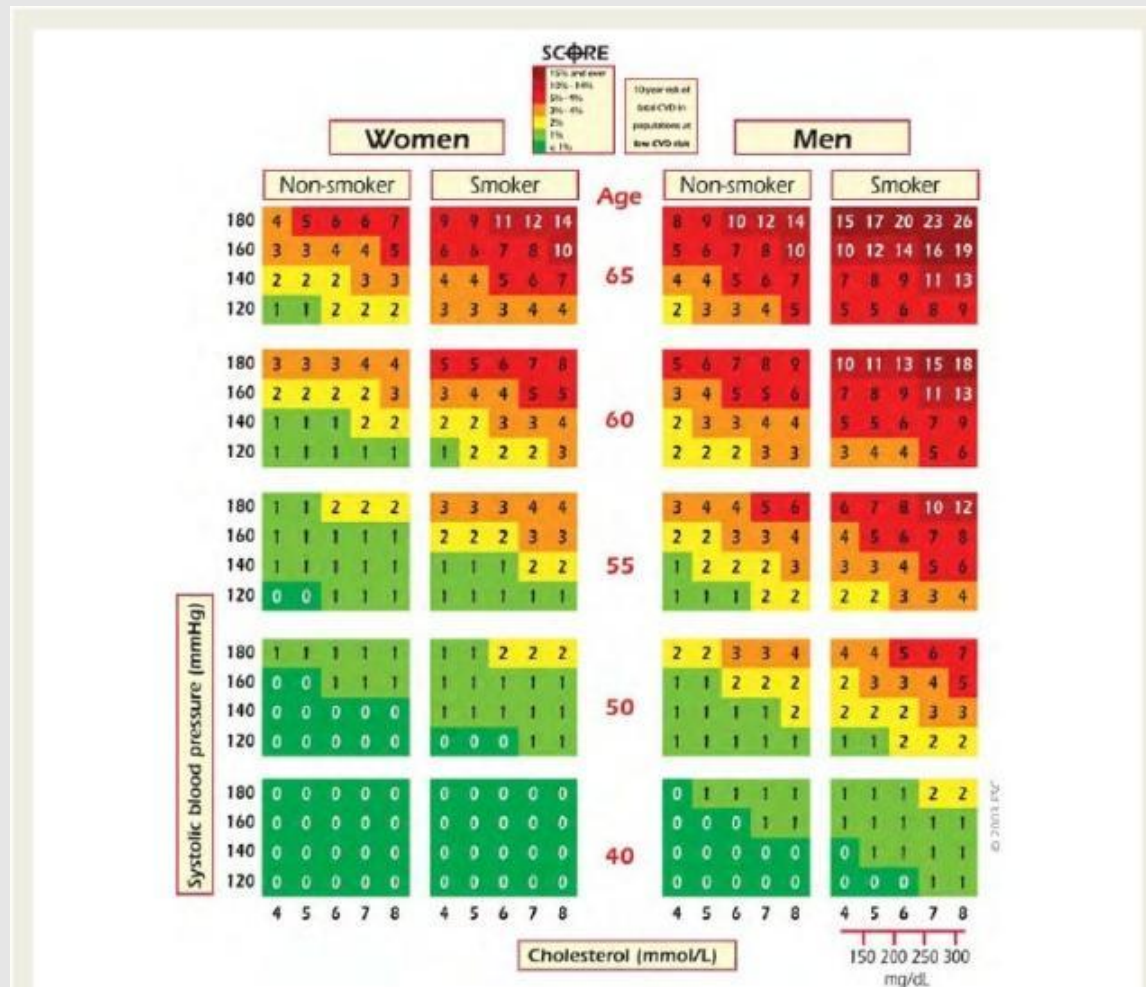
- určený pre kardiológov, internistov a praktických lekárov
- diabetológov, lipidológov. Lekárov metabolických jednotiek
- neustály nárast kardiovaskulárnych ochorení / KVO/
- KVO sú na 1. mieste v príčinách úmrtí vo vyspelých priemyselných krajinách
- v Európskej únii reprezentujú priame a nepriame náklady na liečbu 193 miliárd Eur
- príčiny sú multifaktoriálne, prítomné sú vnútorné genetické a vonkajšie rizikové faktory
- výskumy poukazujú , že najväčšia genetická determinácia bude u DM, najnižšia u AH
- najviac je preskúmaná úloha genetiky v determinácii dyslipidémií/ gény pre apolipoproteínE /cholesterol / a apolipoprotein A5 / triacylglyceroly/
- Gény integrujú jednak medzi sebou a jednak s vonkajším prostredím.

EBM (medicína dôkazov) v liečbe DLP

Indikačné triedy	Úroveň dôkazov
<p>Trieda I Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že príslušný diagnostický/liečebný postup je prospešný, užitočný a účinný</p>	<p>Úroveň A Údaje odvodené z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz</p>
<p>Trieda II Rozporné dôkazy alebo rozchádzajúce sa názory na užitočnosť/účinnosť liečebného alebo diagnostického postupu</p> <p>Trieda IIa Prevaha dôkazu/názoru je na strane užitočnosti/účinnosti</p> <p>Trieda IIb Užitočnosť/účinnosť je menej kvalitne podporená dôkazmi/názormi</p>	<p>Úroveň B Údaje odvodené z jedinej randomizovanej klinickej štúdie alebo veľkých nerandomizovaných štúdií</p>
<p>Trieda III Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že liečebný prostriedok nie je užitočný/účinný a v niektorých prípadoch môže byť škodlivý</p>	<p>Úroveň C Názorový konsenzus odborníkov alebo malých štúdií, retrospektívnych štúdií, registrov</p>



SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at high CVD risk based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol. To convert the risk of fatal CVD to risk of total (fatal + non-fatal) hard CVD, multiply by 3 in men and 4 in women, and slightly less in old people. Note: the SCORE chart is for use in people without overt CVD, diabetes, chronic kidney disease, or very high levels of individual risk factors because such people are already at high risk and need intensive risk factor advice.



SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at low CVD risk based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol. To convert the risk of fatal CVD to risk of total (fatal+non-fatal) hardCVD, multiply by 3 in men and 4 in women, and slightly less in old people. Note: the SCORE chart is for use in people without overt CVD, diabetes, chronic kidney disease, or very high levels of individual risk factors because such people are already at high risk and need intensive risk factor advice.

Odhad celkového KV rizika a cielové hodnoty lipidového spektra

- Framinghamský rizikový skorovací systém / Amerika/
- PROCAM / nemecká populácia/
- SCORE – používaný v Európe

	SCORE riziko ≤ 5	SCORE riziko ≥ 5	KVO, DM, \uparrow lipidy
	úprava životosprávy	úprava životosprávy	Diéta a režim
Cielové hodnoty	TC < 5,0	TC < 4,5 (4,0)	TC < 4,0
	LDL-C < 3,0	LDL-C < 2,5 (2,0)	LDL-C < 2,0
	TAG < 2 ,0 (1,7)	TAG < 2 ,0 (1,7)	TAG < 1,7
	HDL-C > 1,0 (1,3)	HDL-C > 1,0 (1,3)	HDL-C > 1,3
		Statíny	Statíny

1. Intervenčná stratégia ako funkcia KV rizika a hladiny LDL-C

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

*In patients with MI, statin therapy should be considered irrespective of LDL-C levels.^{13,14}

^aClass of recommendation

^bLevel of evidence. References to level A: 15–41 CV =cardiovascular; LDL-C=low-density lipoprotein-cholesterol; MI=myocardial infarction.

3. Rizikové faktory KVO a aterosklerózy u pacientov s CKD sú :

a) neovplyvniteľné :

- vek, pozitívna rodinná anamnéza
- menopauza u žien
- mužské pohlavie

b) tradičné /ovplyvniteľné / :

- artériová hypertenzia
- DM, obezita, fajčenie
- **dyslipoproteinémia / zvýš. TC, LDL-C, TAG, nízky HDL-C /**
- nízka fyzická aktivita
- trombogénne faktory
- alkohol
- homocystein
- psychický stres

3. Rizikové faktory KVO a aterosklerózy u pacientov s CKD sú :

C) Špecifické GF < 0,25ml/ s/ 1, 73 m³ - HD populácia

- Hyperhydratácia, hypervolémia / hypertrofia L'K, chronické srdcové zlyhanie, uremická kardiomyopathia/
- Anémia, iontová dysbalancia
- Poruchy kalcio-fosfátového metabolizmu /rozsiahle koronárne kalcifikácie
- Malnutrícia, fetuín, AGEs, CRP, chronický zápal
- Hyperkinetická cirkulácia - AV shunty
- Hypotenzia

Základom liečby HLP a DLP sú :

a) nefarmakologické opatrenia

- zmena stravovacích návykov
 - zníženie kalorického príjmu
 - redukcia príjmu NMK menej ako 7%
 - redukcia denného príjmu cholesterolu menej ako 300 mg
 - zvýšenie príjmu rozpustnej vlákniny a rastliných stanolov a sterolov na 2g (deň)
 - príjem tukov upraviť na 25-30% energetického príjmu
 - zvýšiť príjem potravín s vyšším obsahom antioxidantov / zelenina, ovocie /
 - znížiť príjem soli na 5g/deň
 - alkohol
- redukcia hmotnosti stačí 5-10%
- zvýšenie fyzickej aktivity
- zákaz fajčenia

Základom liečby HLP a DLP sú :

b) Farmakologická liečba

- statíny
- fibráty
- selektívne inhibítory vstrebávania cholesterolu
- sekvestranty žľočových kyselín
- deriváty kyseliny nikotínovej
- omega 3 polynenasýtené mastné kyseliny
- kombináčn

Statíny

- Inhibíciou HMG_CoA reductázy dochádza k zníženiu koncentrácie cholesterolu v pečenovej bunke. Primárne sa vylučujú žľučou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii
 - Zlepšujú funkciu cievneho endotelu
 - Znižujú tuhosť arteriálnej steny
 - Tlmia zápalovú aktivitu
 - Majú antitrombolický účinok
 - Znižujú oxidačný stres - hladina oxidovaného LDL – C
 - Znižujú proteinúriu u NS
 - Dominantným účinkom je redukcia TC / 30-46%/ a LDL – C/ 41-61%/ štúdia 4D, AURORA, SHARP
 - U HD,PD pacientov aj v populáciách bez CKD nepôsobia regresiu kalcifikácii artérií napriek tomu, že priaznivo ovplyvňujú aterogénny profil a KV príhody pacientov / KDIGO/
 - Vhodné u mladších HD pacientov, v príprave na TX obličky
 - **Št. CKD 2-5- nevyžaduje úpravu dávkovania**
 - Nežiadúce účinky: poškodenie pečene / 3násobné zvýšenie – ex / myopatie /10 násobné zvýšenie CK-ex/ rabdomyolýza – ARI
- Grapfruitová šťava, fibráty, ezetimib, cyklosporín, erytromycín, klaritromycín.

štúdia 4D a štúdia AURORA

Štúdia 4D

- 1200 dialyzovaných diabetikov II typu, LDL-C 2,1- 4,9 mmol/l, 5,5 roka
- 20 mg atorvastatínu alebo placebo
- napriek výraznému poklesu LDL-C z 3,18- na 1, 89 mmol/l u pac. s atorvastatínom klesol primárne sledovaný parameter /nefatálny IM, fatálna i nefatálna cievna mozgová príhoda nevýznamne len o 8% /
- Prognózu u HD + DM pacientov ovplyvnila hypervolémia, hypertrofia ľavej komory, absencia sínusového rytmu

Štúdia AURORA

- 2776 dialyzovaných diabetikov aj nediabetikov, 3,8 roka
- Podávaný 10 mg rosuvastatínu alebo placebo
- Výrazné zníženie LDL-C o 43% u pacientov > 50 rokov
- Nemalo žiadny účinok na ukazovatele KV mortality, nefatálneho IM a nefatálnej cievnej mozgovej príhody, v oboch ramenách rovnaký efekt

Štúdia Sharp

- CKD 3 - 5 štádium, HD a PD , 9438 pacientov , > 40 rokov
sledovanie trvalo 5 rokov, 1/3 pacientov- HD a PD, 2/3 pacientov CKD 3-4 št.
- Kombinácia simvastatín 20 mg/ 10 mg ezetimib alebo placebo
- Dosiahlo sa zníženie TC o 0,8 mmol/l a LDL-C- o 1,1 mmol/l
znížil sa výskyt veľkých aterosklerotických príhod o 16,5% najmä nehemoragické cievne mozgové príhody a revaskulizácia
- Kombinovaná liečba sa ukazuje vhodnejšia v predialýze
- Celková KV mortalita nebola štatisticky významná
- Nebol dokázaný vyšší výskyt nádorových ochorení pri liečbe statínmi
- z pohľadu štádia CKD zníženie sérového cholesterolu má priaznivý vplyv na KV morbiditu podobne ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou

LDL – C znižujúci efekt dostupných statínov

Statín	Štartovacia dávka (priemerná redukcia LDL-C)	Maximálna dávka (priemerná redukcia LDL-C)
Atorvastatín	10 mg (-39%) 20 mg (-43%) 40 mg* (-50%)	80 mg (-60%)
Fluvastatín	40 mg (-25%) 2 x 40 mg (-36%) 80 mg XL (-35%)	80 mg XL (-35%)
Lovastatín	20 mg (-27%)	2 x 40 mg (-40%)
Pravastatín	40 mg (-34%)	80 mg (-37%)
Rosuvastatín	5 mg (-45%) 10 mg (-52%) 20 mg** (-55%)	40 mg (-63%)
Simvastatín	20 mg (-38%) 40 mg (-41%)	80 mg (-47%)

Fibráty

- ich účinok je sprostredkovaný PPARs receptormi
 - zvyšujú aktivitu lipoproteinovej lipázy a podporujú lipolýzu VLDL a chylomikrónov
 - znižujú hladinu TAG/ 25-50%/
 - zvyšujú hladinu HDL-C / 10-20%/
- Indikácie: hypertriacyglycerolémia a kombinovaná DLP s vysokými TAG.
- CKD 2-5št. zvyšujú sérový kreatinín , homocysteín
- Vyžaduje sa znížiť dávkovanie
- Antikoagulancia- zvyšujú riziko krvácania, i
- Cyklosporín- ťažké reverzibilné poškodenie obličiek

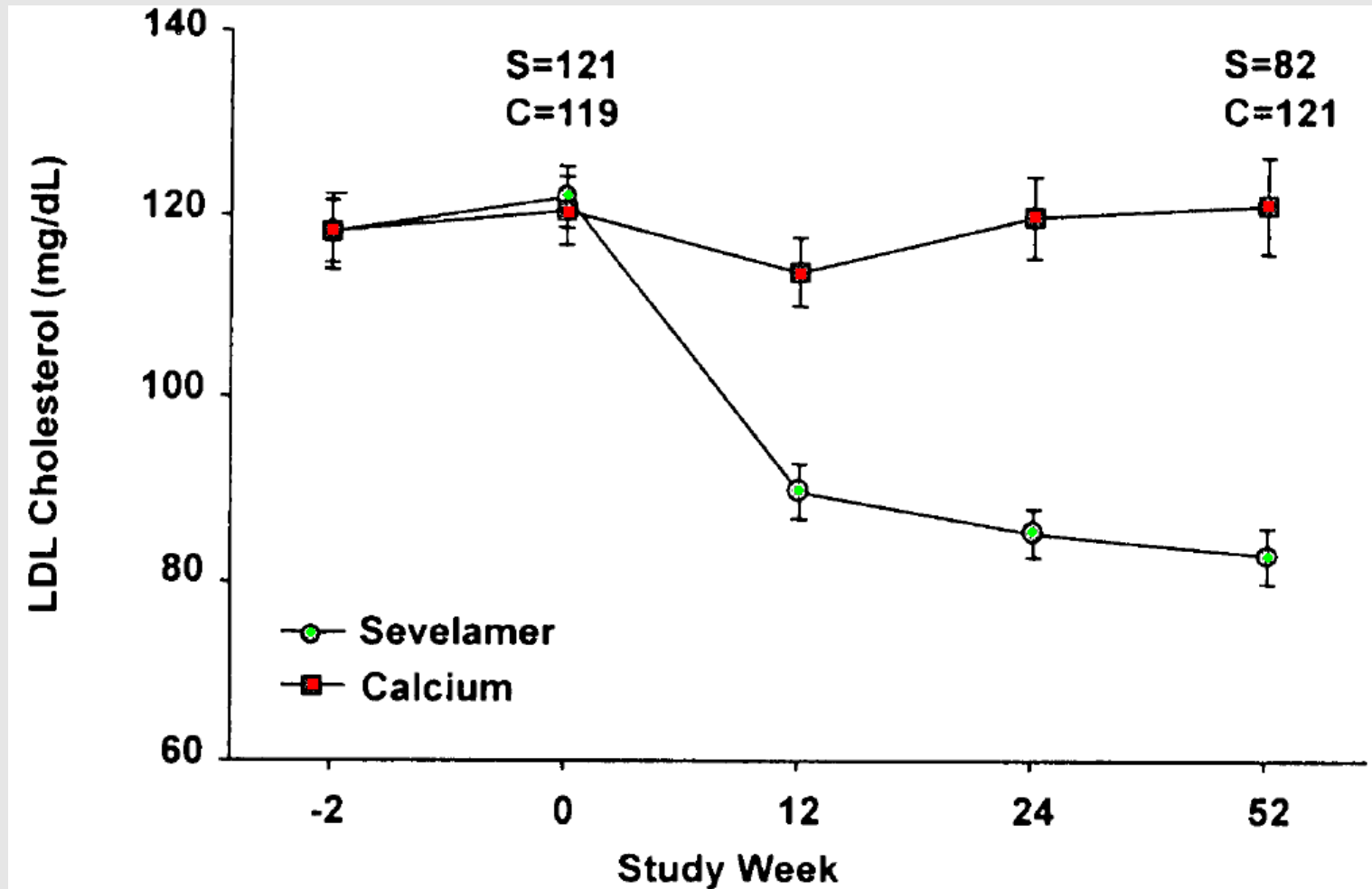
Omega 3NMK-PUFA

- organizmus ich nie je schopný syntetizovať
- zdroj- rybí tuk, vlašské orechy, mandle, ľanové semienka
- mechanizmus ich účinku nie je známy
- 3-4 g PUFA denne vedú k poklesu TAG o 30-40% a zvýšeniu HDL-C o 9%
- môže však dôjsť zároveň aj k zvýšeniu LDL -C

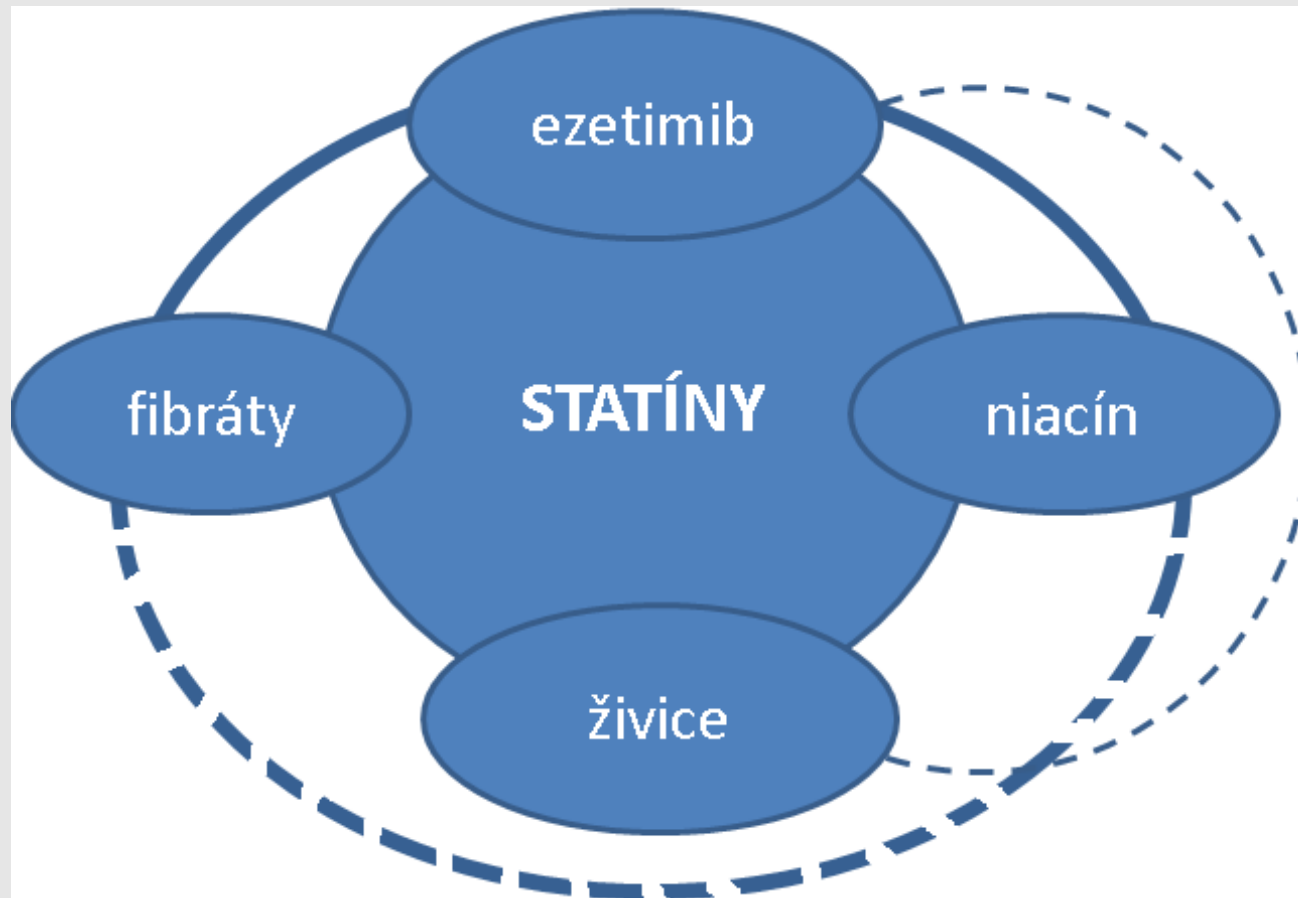
Kombinačná liečba HLP a DLP

- patrí do rúk skúseného lekára
- je indikovaná u spolupracujúceho pacienta
- aditívny efekt 2 hypolipidemik- rôzne mechanizmy pôsobenia
- rôzne hypolipidemiká pôsobia na rozdielne parametre lipidového spektra
- cieľové hodnoty dosiahneme nižšími dávkami, lepšie tolerovaná
- na začiatku liečby a pri ťažkostiach ihneď vyšetriť CK
- pacienta poučiť- pri svalových bolestiach vysadiť liek
- monitorovať hepatálne testy
- antihypertenzíva- telmisartan- zvyšuje HDL-C a znižuje *TAG
- sevelamer / Renagel/ - ↓ LDL-C /30-37%/ , ↓ TC / 40-48%/ a ↑ HDL chol. / 5 - 15 %/

LDL Cholesterol



Možnosti kombinovanej hypolipidemickej liečby



Lipidové abnormality vo vybraných populáciách

	TC > 6,2	LDL-C > 3,4	HDL - C < 0,9	TAG > 2,2
Všeobecná populácia	20%	40%	15%	15%
HD	20%	30%	50%	45%
PD	25%	45%	20%	50%
B. Braun Avitum 2006	12%	18%	23%	35%
B. Braun Avitum 2007	7%	12%	16,2%	26%

NKFK/DOQI 2003, 2004, 2005

Saltissi 2002, Chang 2002, Kasiske 1998

Recommendations for lipid lowering drugs in patients with moderate to severe CKD

(stages 2–4, GFR 15–89 mL/min/1.73 m²)

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
CKD is acknowledged as a CAD risk equivalent; in these patients LDL-C reduction is recommended as the primary target of therapy.	I	A	189, 190
LDL-C lowering reduces CVD risk in CKD subjects and should be considered.	IIa	B	111, 193
Statins should be considered to slow the rate of kidney function loss modestly and thus protect against the development of ESRD requiring dialysis.	IIa	C	-
Since statins have a beneficial effect on pathological proteinuria (>300 mg/day) they should be considered in patients with stage 2–4 CKD.	IIa	B	194
In moderate to severe CKD statins as monotherapy or in combination with other drugs should be considered to achieve LDL-C <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL).	IIa	C	-

a-Class of recommendation.

b-Level of evidence.

c-References.

CAD=coronary artery disease; CKD=chronic kidney disease;

ESRD=end-stage renal disease; GFR=glomerular filtration rate;

LDL-C=low-densitylipoprotein-cholesterol

- **CKD 2-4 štádium**

- Typické zmeny lipidového spektra označované ako uremická dyslipidémia

- Zvýšené TAG, VLDL a LDL lipoproteíny TC a LDL-C normálne

- KV mortalita je 2x vyššia

- **CKD 5.štádium – HD a PD populácia**

- Zvýšené TC, LDL-C, TAG, znížené HDL-C

- 10 krát vyššia KV mortalita v porovnaní s bežnou populáciou

- Incidencia náhlej smrti 6,9% / bežná populácia 0,1% /

- Štúdia CORONA uviedla, že náhla smrť u HD pacientov predstavuje 27% celkovej mortality a 64% srdečnej mortality

Rozdelenie dyslipoproteíníí podľa EAS klasifikácie		Doporučená terapia
Izolovaná hypercholesterolémia	Zvýšenie TC	Statín
Kombinovaná hyperlipoproteínémia s prevahou hypercholesterolémie (TAG < 4.5 mmol/l)	Zvýšenie TC	a) Statín b) komb. Liečba TAG + HDL-C
Kombinovaná hyperlipoproteínémia s prevahou hypertriacylglycerolémie (TAG > 4.5 mmol/l)	Zvýšenie TAG	a) Fibrát b) komb. Liečba LDL-C
Izolovaná hypertriacylglycerolémia	Zvýšenie TAG	Fibrát