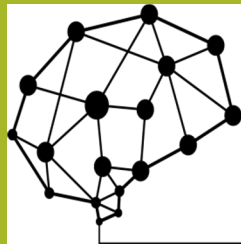


SEKUNDÁRNA PREVENCIA V 21.STOROČÍ ÚLOHA HYPOLIPIDEMICKEJ LIEČBY

MUDr. Marek Krivošík

II. neurologická klinika LFUK a UN Bratislava



II. neurologická klinika Lekárskej fakulty UK
Univerzitná nemocnica Bratislava

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	Bayer, Actisave, Merz
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Takeda, Biogen, Roche, Novartis, Viatris
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Ciel'

Hypolipidemická liečba v sekundárnej prevencii iCMP

Prečo?

- Aterogenéza
- Účinnosť a bezpečnosť v RCT

Komu?

Kedy?

Ako dlho?

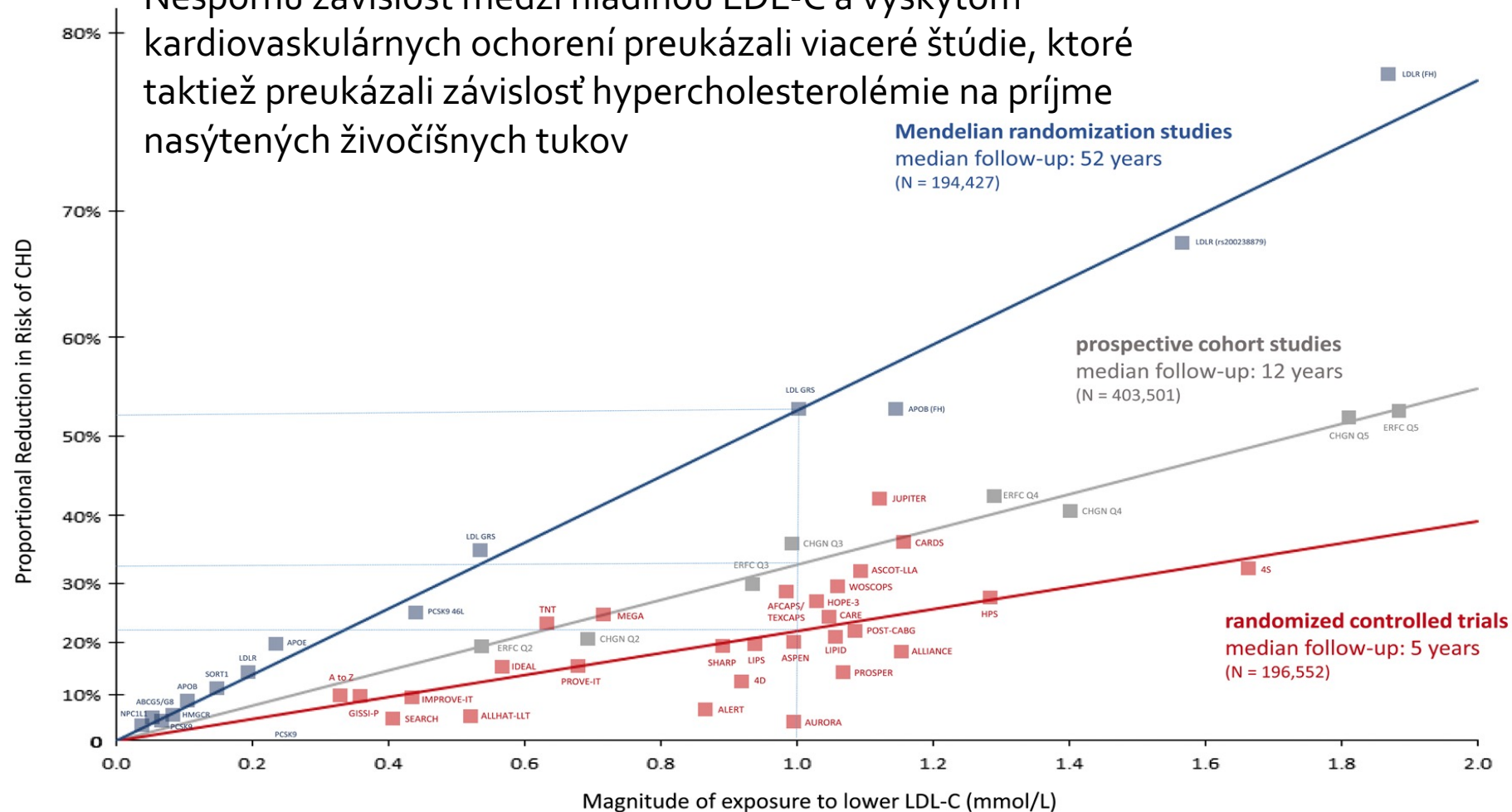
Vzťah dyslipidémie a hypercholesterolémie k atherogenéze

Aterogénny vplyv majú:

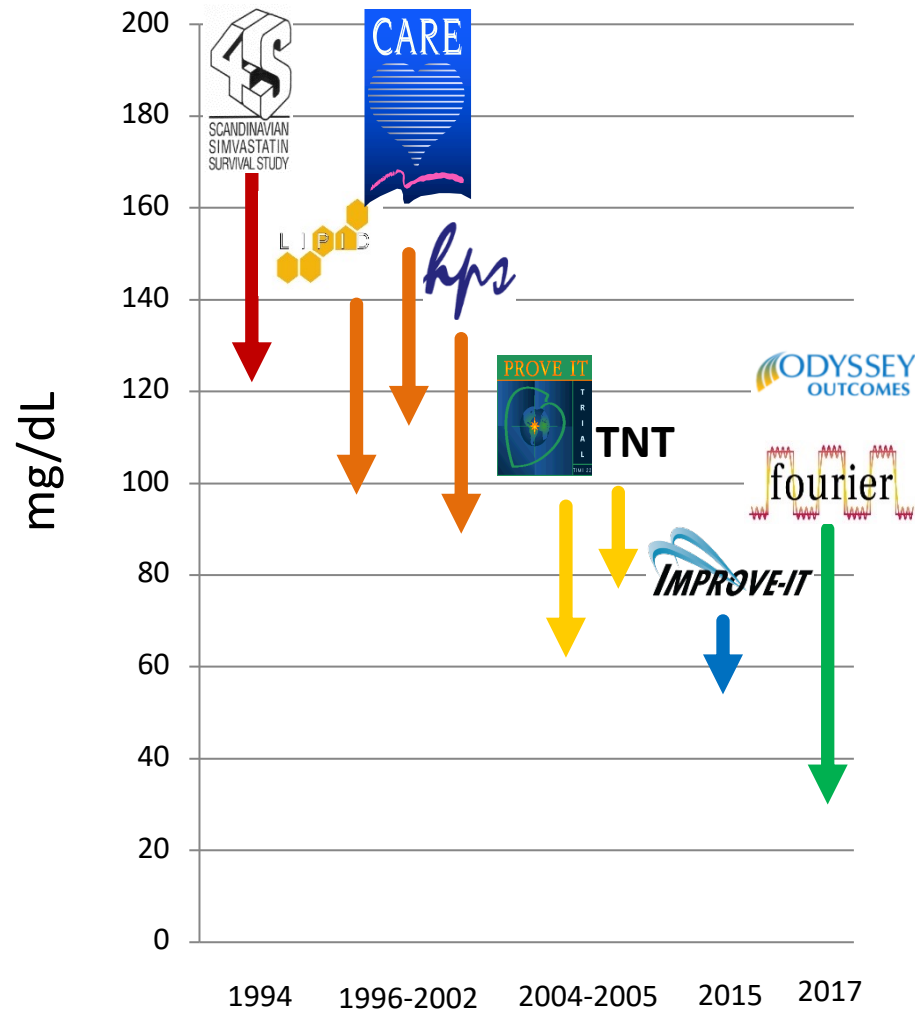
- **Vzostup LDL-C** – zmena štruktúry účinkom reaktívnych foriem O₂-vychytávanie monocytmi-adhezivita monocytov na endotel-vstup makrofágov pod endotel- vznik penových buniek a trombov
- **Vzostup LDL₃-C** – oxidácia-vychytávanie scavangerovými receptormi makrofágov a endotelu ciev
- **Pokles HDL-C** – protektívny vplyv súvisí s odstraňovaním cholesterolu z povrchu buniek a v transporte TAG
- **Vzostup hladiny TAG** – čím vyššia je hladina TAG, tým nižšia je hladina HDL-C
- **Nárast koncentrácie Lp(a)** – nerozpoznávanie LDL receptormi, zasahuje do fibrinolýzy s prevahou k trombogenéze
- **Vzostup apoproteínu B₁₀₀ a pokles apoproteínu A_I**

LDL je v príčinnom vzťahu k ateroskleróze

Nespornú závislosť medzi hladinou LDL-C a výskytom kardiovaskulárnych ochorení preukázali viaceré štúdie, ktoré taktiež preukázali závislosť hypercholesterolémie na príjme nasýtených živočíšnych tukov



25 rokov liečby LDL-C



Vysoký LDL-C je zlý

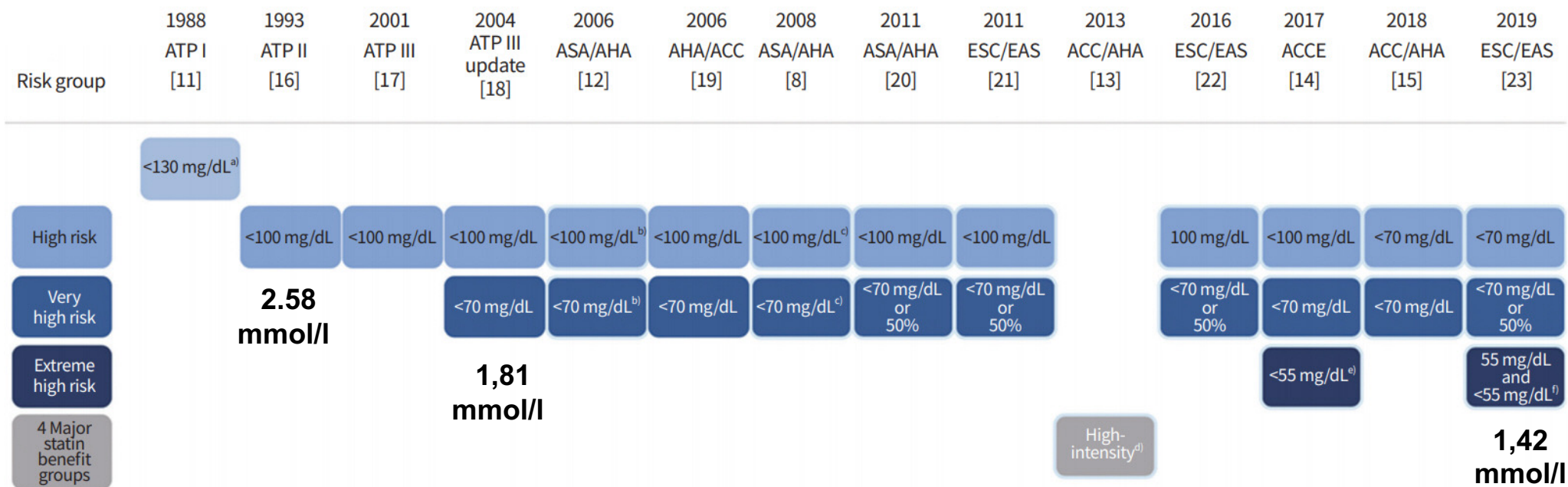
Priemerný LDL-C nie je dobrý

Nižší LDL-C je lepší

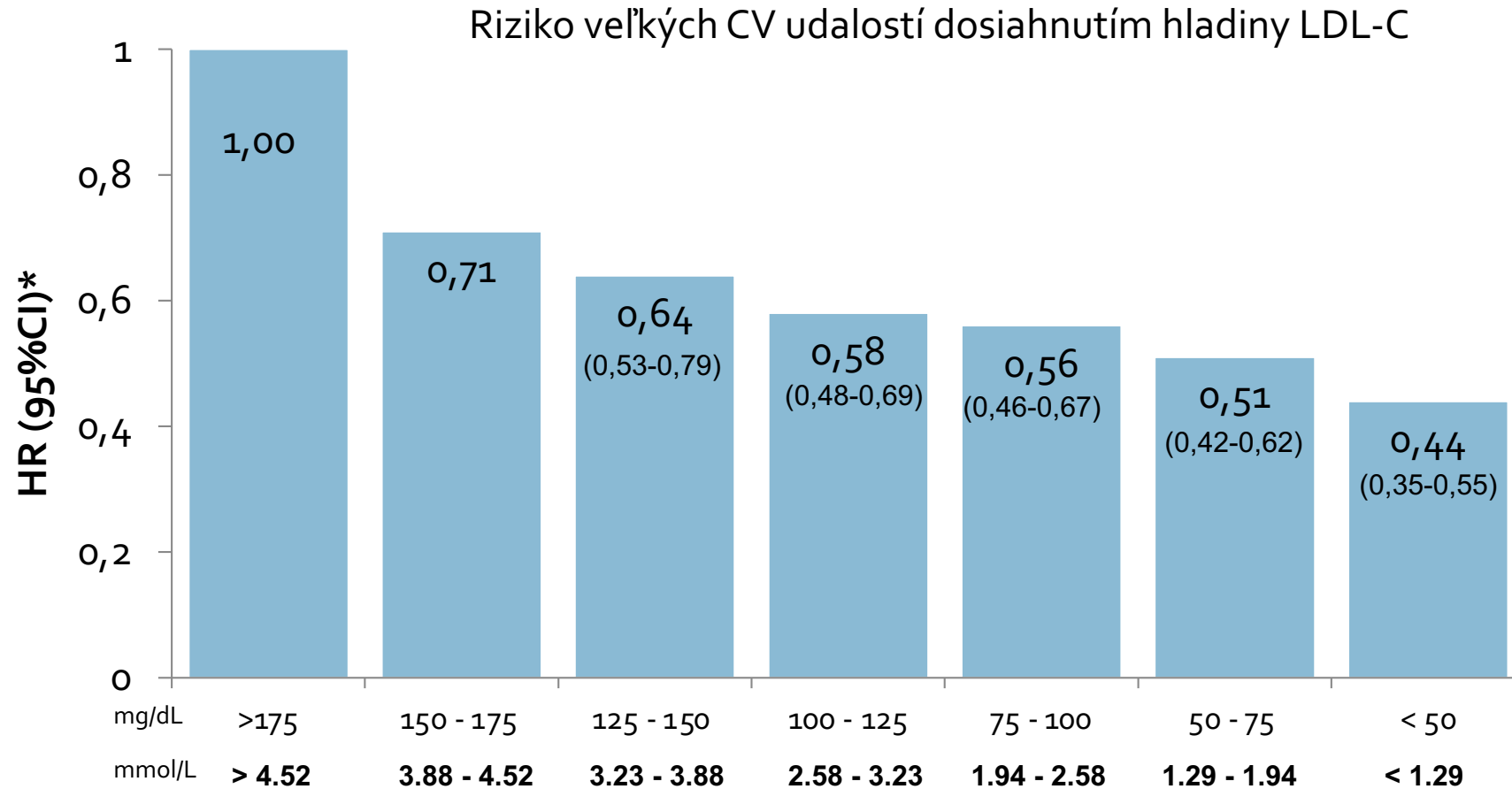
Ešte nižší LDL-C je ešte lepší

Najnižší LDL-C je najlepši

Trend zmeny cieľovej hodnoty LDL-C v sekundárnej prevencii iCMP v guidelines (1988-2019)

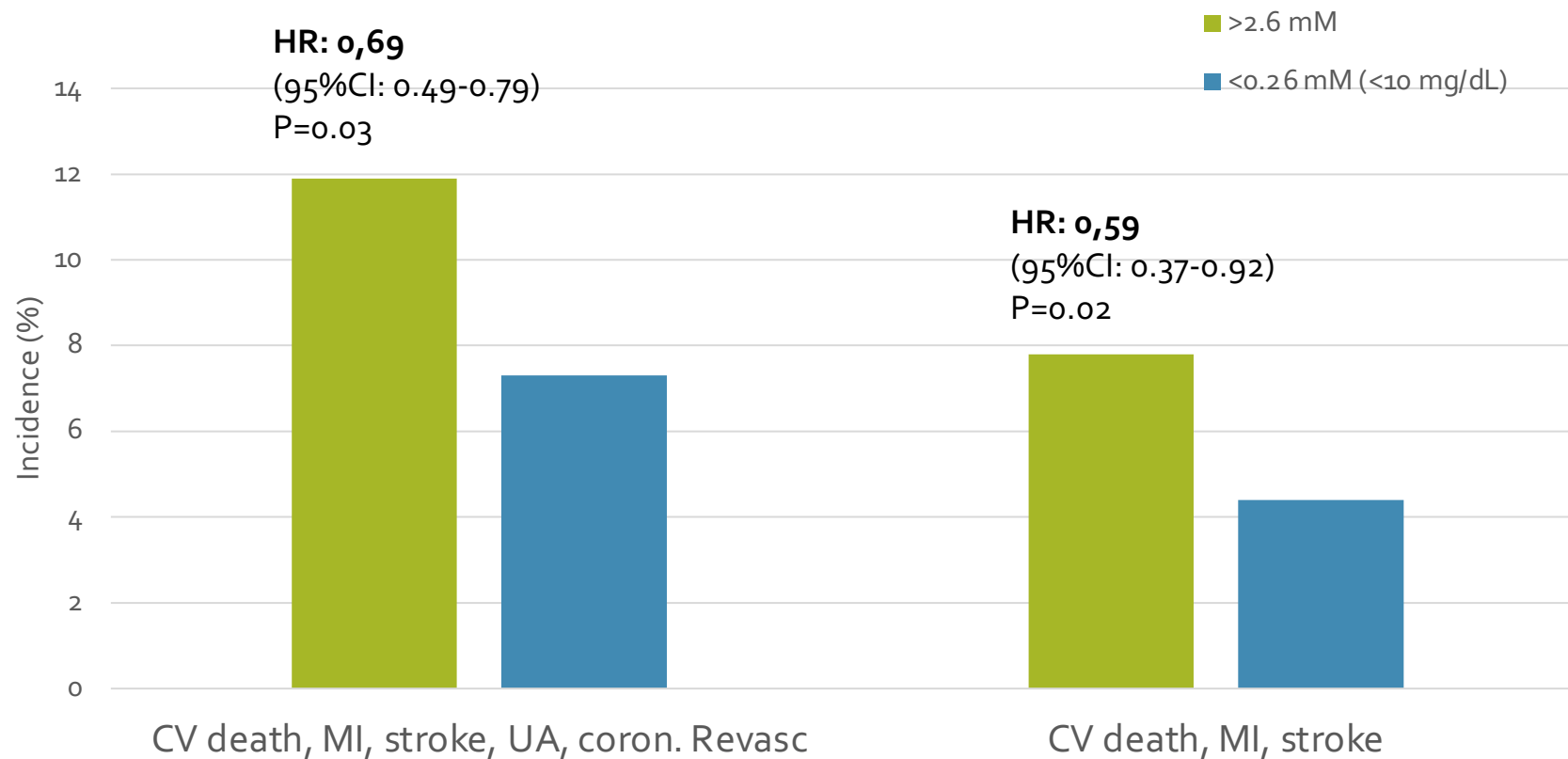


Cielená liečba zameraná na LDL-C redukuje riziko veľkých CV udalostí



Cielená liečba zameraná na výrazné zníženie LDL-C redukuje riziko ďalších CV udalostí – FOURIER trial

Outcome po 4 týždňoch



Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials



Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*

Summary

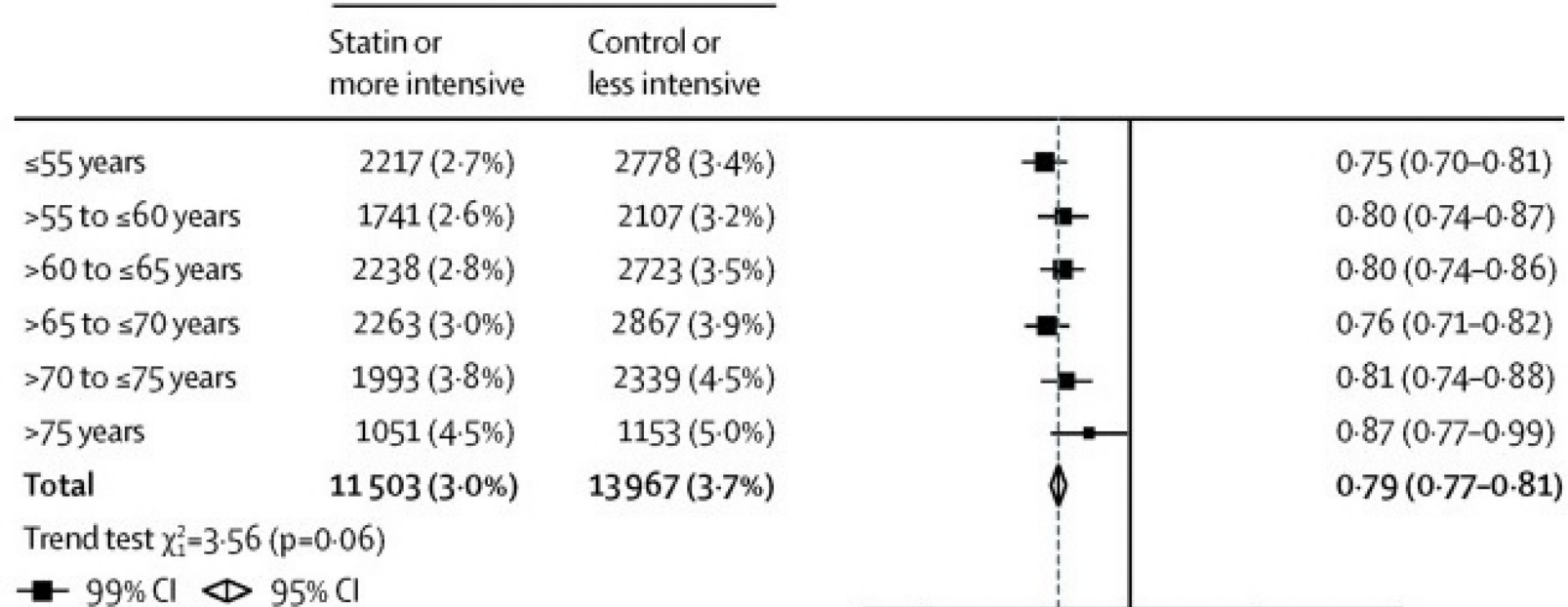
Background Statin therapy has been shown to reduce major vascular events and vascular mortality in a wide range of individuals, but there is uncertainty about its efficacy and safety among older people. We undertook a meta-analysis of data from all large statin trials to compare the effects of statin therapy at different ages.

Lancet 2019; 393: 407-15

See [Comment](#) page 379

*Members are listed at the end of the Article

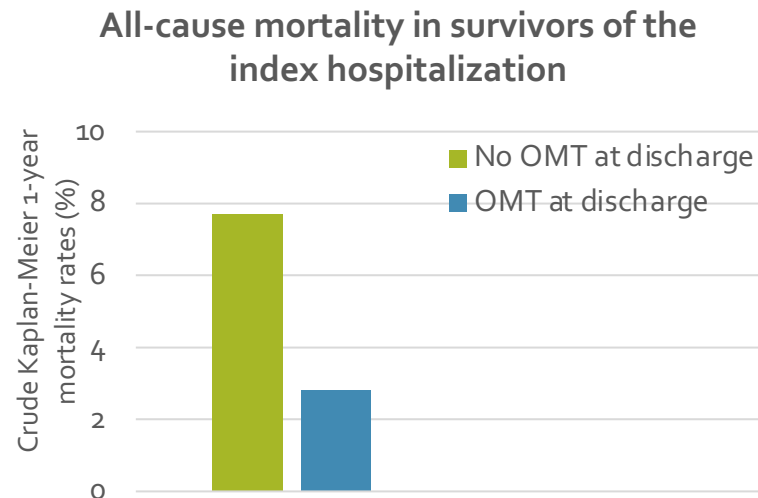
RR (CI) per
1 mmol/L
reduction
in LDL
cholesterol



Po udalosti je odporúčané iniciovania liečby v nemocnici

EUROASPIRE IV dáta ukazujú, že väčšina pacientov s ochorením koronárnych ciev nedodržiava stanovenú štandardnú sekundárnu prevenciu dľa guidelines

Dánska observačná štúdia (>9000 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom v období rokov 2006 a 2014): optimálna medicínska terapia (OMT): aspirin, P2Y12 inhibitors, statin, beta-blokátor a ACEi/ARB



OMT vs. no-OMT

Neupravené HR: 0.35, 95%CI: 0.28-0.44

Upravené HR: 0.66, 95%CI: 0.46-0.93

(upravené na vek, pohlavie dg. STEMI, predhospitalizačnú medikáciu, DM, hypertenziu, predchádzajúci IM, CMP, eGFR <60 mL/min/1.73 m², PCI počas hospitalizácie, orálne antikoagulancia pri prepustení)

Statínová liečba v akútnej fáze iCMP

JoS
JOURNAL OF STROKE



Journal of Stroke 2015;17(3):282-301
<http://dx.doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.282>

Systematic Review

Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review

Keun-Sik Hong,^a Ji Sung Lee^b

^aDepartment of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

^bClinical Research Center, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background and Purpose Statins have pleiotropic effects of potential neuroprotection. However, because of lack of large randomized clinical trials, current guidelines do not provide specific recommendations on statin initiation in acute ischemic stroke (AIS). The current study aims to systematically review the statin effect in AIS.

Methods From literature review, we identified articles exploring prestroke and immediate post-stroke statin effect on imaging surrogate markers, initial stroke severity, functional outcome, and short-term mortality in human AIS. We summarized descriptive overview. In addition, for subjects with available data from publications, we conducted meta-analysis to provide pooled estimates.

Results In total, we identified 70 relevant articles including 6 meta-analyses. Surrogate imaging marker studies suggested that statin might enhance collaterals and reperfusion. Our updated meta-analysis indicated that prestroke statin use was associated with milder initial stroke severity (odds ratio [OR] [95% confidence interval], 1.24 [1.05-1.48]; $P=0.013$), good functional outcome (1.50 [1.29-1.75]; $P<0.001$), and lower mortality (0.42 [0.21-0.82]; $P=0.0108$). In-hospital statin use was associated with good functional outcome (1.31 [1.12-1.53]; $P=0.001$), and lower mortality (0.41 [0.29-0.58]; $P<0.001$). In contrast, statin withdrawal was associated with poor functional outcome (1.83 [1.01-3.30]; $P=0.045$). In patients treated with thrombolysis, statin was associated with good functional outcome (1.44 [1.10-1.89]; $P=0.001$), despite an increased risk of symptomatic hemorrhagic transformation (1.63 [1.04-2.56]; $P=0.035$).

Conclusions The current study findings support the use of statin in AIS. However, the findings were mostly driven by observational studies at risk of bias, and thereby large randomized clinical trials would provide confirmatory evidence.

Correspondence: Keun-Sik Hong
Department of Neurology, Stroke Center,
Ilsan Paik Hospital, Inje University,
170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang
10380, Korea
Tel: +82-31-910-7680
Fax: +82-31-910-7368
E-mail: nrhks@paik.ac.kr

Received: March 17, 2015
Revised: April 2, 2015
Accepted: April 4, 2015

The authors have no financial conflicts of interest.

Download

Randomized Controlled Trial of Early Versus Delayed Statin Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient)

Shinichi Yoshimura, MD, PhD; Kazutaka Uchida, MD; Takashi Daimon, PhD;
Ryuzo Takashima, BA; Kazuhiro Kimura, PhD; Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH;
on behalf of ASSORT Trial Investigator*

Background and Purpose—Several studies suggested that statins during hospitalization were associated with better disability outcomes in patients with acute ischemic stroke, but only 1 small randomized trial is available.

Methods—We conducted a multicenter, open-label, randomized controlled trial in patients with acute ischemic strokes in 11 hospitals in Japan. Patients with acute ischemic stroke and dyslipidemia randomly received statins within 24 hours after admission in the early group or on the seventh day in the delayed group, in a 1:1 ratio. Statins were administered for 12 weeks. The primary outcome was patient disability assessed by modified Rankin Scale at 90 days.

Results—A total of 257 patients were randomized and analyzed (early 131, delayed 126). At 90 days, modified Rankin Scale score distribution did not differ between groups ($P=0.68$), and the adjusted common odds ratio of the early statin group was 0.84 (95% confidence interval, 0.53–1.3; $P=0.46$) compared with the delayed statin group. There were 3 deaths at 90 days (2 in the early group, 1 in the delayed group) because of malignancy. Ischemic stroke recurred in 9 patients (6.9%) in the early group and 5 patients (4.0%) in the delayed group. The safety profile was similar between groups.

Conclusions—Our randomized trial involving patients with acute ischemic stroke and dyslipidemia did not show any superiority of early statin therapy within 24 hours of admission compared with delayed statin therapy 7 days after admission to alleviate the degree of disability at 90 days after onset.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02549846. (Stroke. 2017;48:3057-3063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017623.)

Nie je dôvod odkladať zahájenie vysokodávkovej statínovej liečby v akútnej fáze iCMP

Ako dlho: median follow up RCT

SPARCL: atorvastatín 80mg vs placebo

Primárny end point: stroke. **Median Follow up: 4,9 rokov**

HR: 0,78 (95%CI: 0,66-0,94)

IMPROVE-IT: ezetimibe 10mg + simvastatin 40mg vs. Simvastatin 40mg, po akútnom koronárnom syndróme

Primárny endpoint: CV smrť, MI, nestabilná angina pectoris vyžadujúca hospitalizáciu, koronárna revaskularizácia, stroke. **Median follow-up: 6 rokov**

HR: 0,79 (95%CI: 0.67-0.94), P=0.016

FOURIER: evolocumab vs. placebo, plus statin terapia po akútnom koronárnom syndróme

Primárny endpoint: CV smrť, MI, stroke, hospitalizácia pre nestabilnú angina pectoris, alebo koronárna revaskularizácia. **Median follow-up: 2.2 rokov**

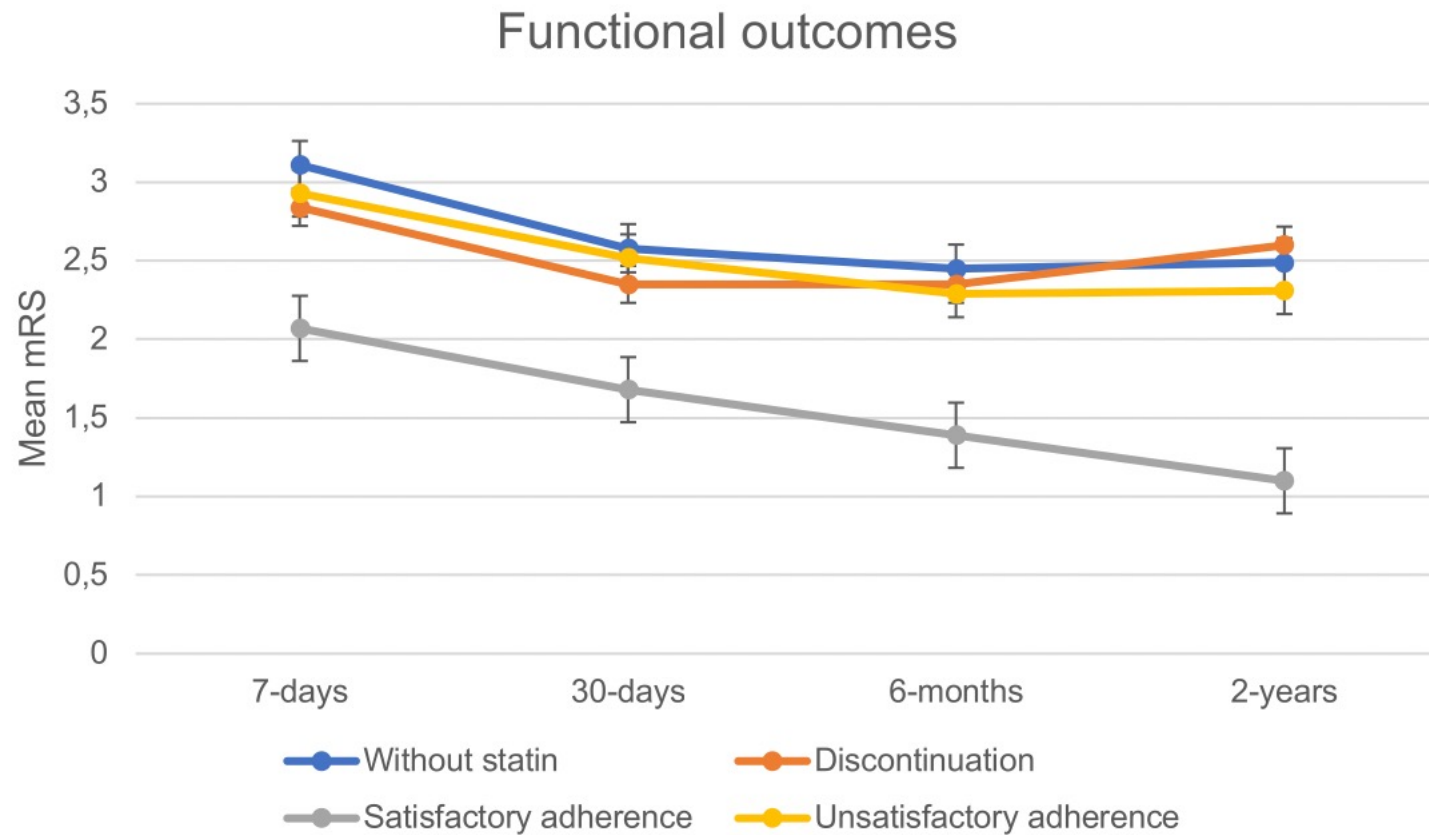
HR: 0.75 (95%CI: 0.62-0.92), P<0.001

ODYSSEY OUTCOMES: alirocumab vs placebo, na vysoko dávkovej statinovej terapii po akútnom koronárnom sy.

Primárny endpoint: smrť u srdcového ochorenia, nefatálny MI, fatálny alebo nefatálny stroke nestabilná AP. **Median follow-up: 2.8 rokov**

HR: 0.73 (95%CI: 0.57-0.93), P<0.001

Vplyv adherencie a vysadenia statínov na outcome



Prerušením liečby statínmi sa zvyšuje riziko CV udalostí a mortality

Dánska štúdia: 2.176.361 osoborokov (median follow up: 4.3 rokov, rozsah: 0-14 rokov)

- Kumulatívna incidencia udalostí po 6 mesiacoch po iniciácii statínovej terapie u jedincov so skorým vysadením statínov vs. jedincov s kontinuálnym užívaním

Infarkt myokardu:

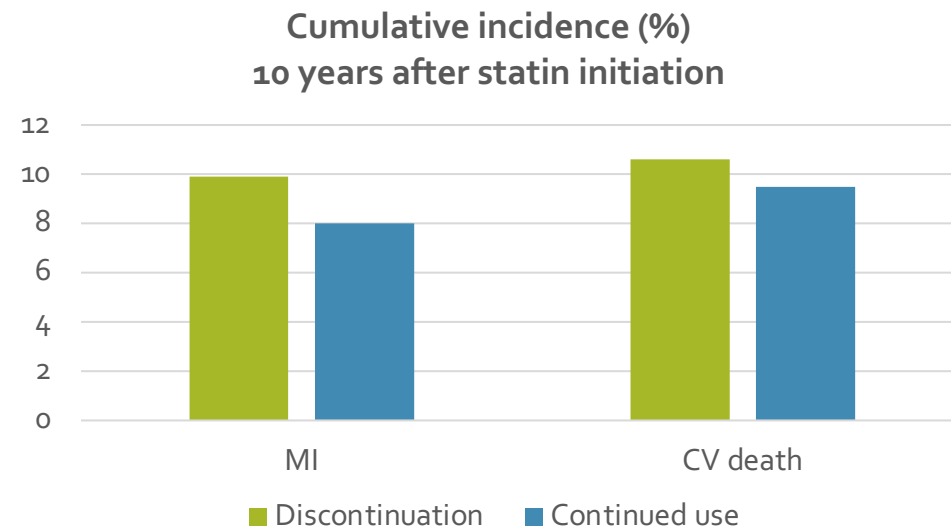
Po 10 rokoch: 9.9 vs. 8.0%,

Upravené HR: 1.26 (95%CI: 1.21-1.30)

Smrť z CV ochorení:

Po 10 rokoch: 10.6 vs. 9.5%,

Upravené HR: 1.18 (95%CI: 1.14-1.23)



Liečba statínmi je bezpečná

10.000 pacientov liečených po dobu 5 rokov štandardným statínovým režimom

Prevenčia:

1000 veľkých vaskulárnych udalostí (sekundárna prevencia)

500 veľkých vaskulárnych udalostí (primárna prevencia)

Spôsobí:

5 prípadov myopatie

50-100 nových prípadov DM

5-10 hemoragických CMP (u jedincov s predchádzajúcim iktom)

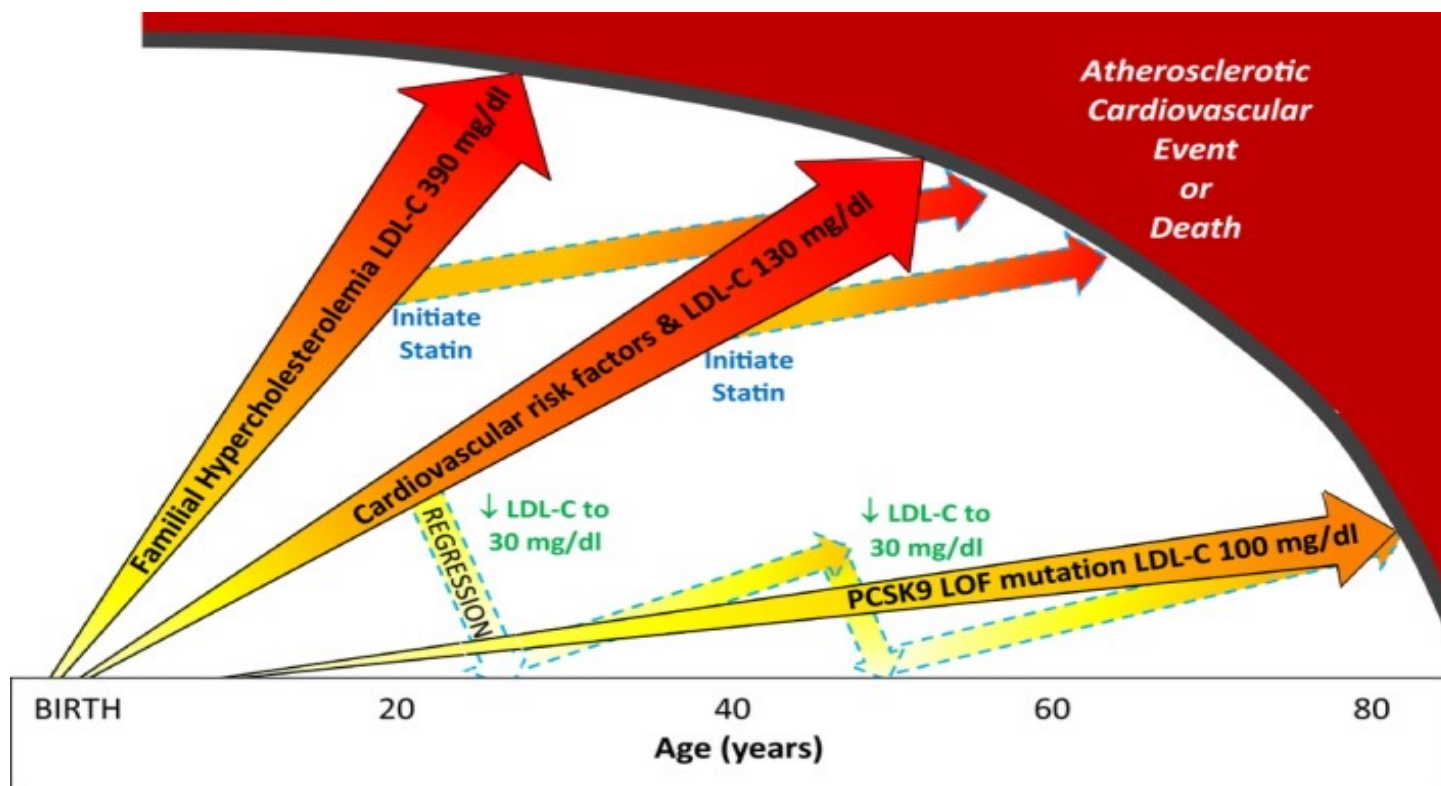
50-100 pacientov bude mať symptomatické NÚ ako svalová bolesť alebo slabosť

Žiaden dôkaz o NÚ statínov: Kognitívna dysfunkcia, klinicky významné renálne poškodenie, riziko katarakty, riziko hemoragickej CMP u pacientov bez predchádzajúceho iktu

SAM (Statin Associated Myopathy)

- Riziko u všetkých statínov („class effect,,) a je závislé na dávke
- Riziko je možné znížiť vedomosťou o liekových interakciách (amiodaron, propafenon, verapamil, makrolidy, azolové antimykotiká)
- Neexistuje biochemický marker, ktorý by dg. SAM potvrdil alebo vylúčil (CK je nešpecifický, statín vysadzovať len pri elevácii 10x CK), najdôležitejšia sa javí časová nadväznosť na zahájenie liečby (výskyt symptómov prvý mesiac liečby a zlepšenie do 4 týždňov po vysadení) a charakter myalgií
- Po ústupe symptómov sa snažiť o opätovné nasadenie statínu – rechallenge (pomalá titrácia, menšia dávka) event. alternatívna liečba
- Rechallenge je možný až v 92% prípadov

Liečba zameraná na LDL-C redukciu, spomaľuje progresiu pred klinickou manifestáciou



Trajektória aterosklerotickej progresie pre rozdielne CV rizikové faktory a hypotetický efekt hypolipidemickej liečby

No plaque — Early plaque — Advanced plaque — Very advanced plaque

Increasing plaque burden

Americké vs Európske guidelines

	Americké guidelines	Európske guidelines
Risk stratifikácia	Pacienti s početnými ASCVD udalosťami alebo vyhodnotený ako veľmi vysoko rizikový	Všetci pacienti s iCMP alebo TIA musia byť zvažovaný ako vysoko rizikový
Liečebná stratégia	Iniciálne maximálna statínová terapia vedúca k zníženiu LDL-C > 50% (Trieda I, úroveň A)	Iniciálne vysoká dávka statínov (Trieda I, úroveň A)
	Ak maximálna statínová liečba vedie k pretrvávaniu hladiny LDL-C > 1,8 mmol/l pridaj ezetimib (Trieda II). Ak je zvažovaná liečba PCSK9, pridaj ezetimib k statínom ešte pred liečbou PCSK9 (Trieda I, úroveň B)	Prehodnotenie po 4-6 týždňoch na zhodnotenie či došlo k redukcii o > 50% od iniciálnej hodnoty a LDL-C < 1,4 mmol/l (pri recidíve LDL-C < 1 mmol/l (Trieda I, úroveň A)
	Ak pri maximálnej hypolipidemickej liečbe pretrváva LDL-C > 1,8 mmol/l pridaj PCSK9 (Trieda I, úroveň A)	Ak nie zväžiť prídanie ezetimibu alebo eventuálne PCSK9 (Trieda I, úroveň B)

Vysokodávkový statín – ktorý?

Approximate reduction in LDL-C					
Statin dose mg/day	5	10	20	40	80
Fluvastatin			21%	27%	33%
Pravastatin		20%	24%	29%	
Simvastatin		27%	32%	37%	42%
Atorvastatin		37%	43%	49%	55%
Rosuvastatin	38%	43%	48%	53%	
Atorvastatin + Ezetimibe 10mg		52%	54%	57%	61%

- Low intensity statins** will produce an LDL-C reduction of 20-30%
- Medium intensity statins** will produce an LDL-C reduction of 31-40%
- High intensity statins** will produce an LDL-C reduction above 40%
- Simvastatin 80mg** is not recommended due to risk of muscle toxicity

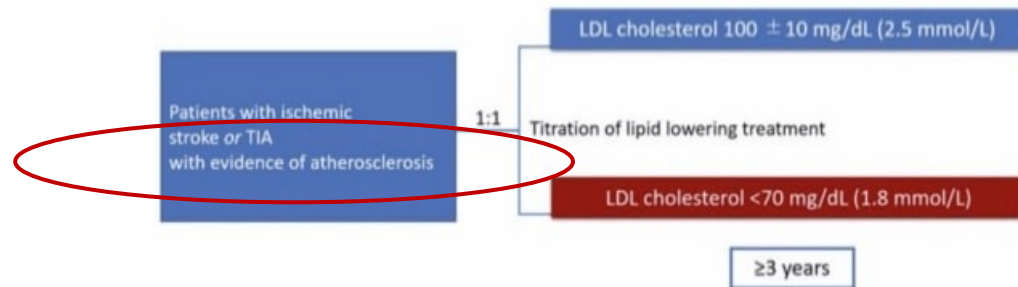
Z čoho vychádzajú odporúčania – TST trial

ORIGINAL ARTICLE

A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke

P. Amarenco, J.S. Kim, J. Labreuche, H. Charles, J. Abtan, Y. Béjot, L. Cabrejo, K. Cha, G. Ducrocq, M. Giroud, C. Guidoux, C. Hobeau, Y.-J. Kim, B. Lapergue, P.C. Lavallée, B.-C. Lee, K.-B. Lee, D. Leys, M.-H. Mahagne, E. Meseguer, N. Nighoghossian, F. Pico, Y. Samson, I. Sibon, P.G. Steg, S.-M. Sung, P.-J. Touboul, E. Touzé, O. Varenne, É. Vicaut, N. Yelles, and E. Bruckert, for the Treat Stroke to Target Investigators*

Study Design



Nezahŕňala všeobecne všetkých pacientov s CMP, ale len tých s dokázanou aterosklerózou

Z čoho vychádzajú odporúčania – J-STAR trial

EBioMedicine 2 (2015) 1071–1078



Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.ebiomedicine.com



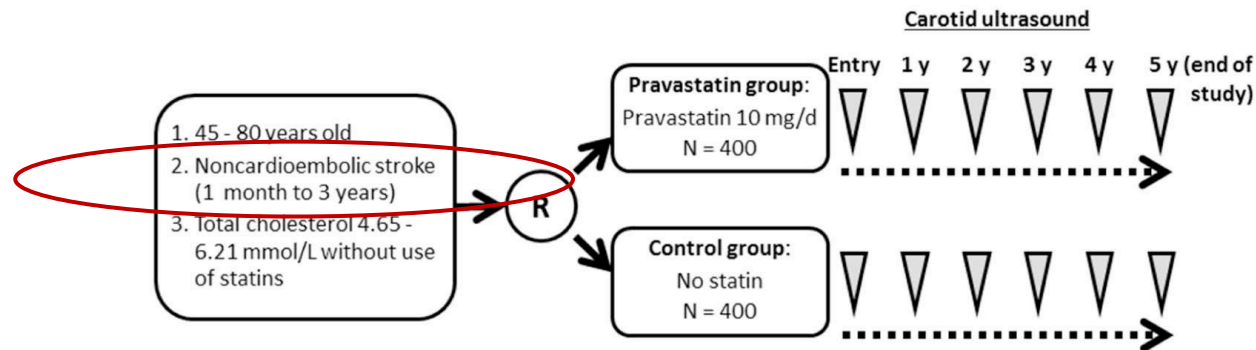
Research Paper

The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study



Naohisa Hosomi^a, Yoji Nagai^b, Tatsuo Kohriyama^c, Toshiho Ohtsuki^d, Shiro Aoki^a, Tomohisa Nezu^a, Hirofumi Maruyama^a, Norio Sunami^e, Chiaki Yokota^f, Kazuo Kitagawa^g, Yasuo Terayama^h, Makoto Takagiⁱ, Setsuro Ibayashi^j, Masakazu Nakamura^f, Hideki Origasa^k, Masanori Fukushima^b, Etsuro Mori^l, Kazuo Minematsu^f, Shinichiro Uchiyama^m, Yukito Shinoharaⁿ, Takenori Yamaguchi^f, Masayasu Matsumoto^{a,*}, for the J-STARS collaborators

Zahrňala pacientov s ne-kardioembolickou iCMP, pričom pravastatín redukoval riziko CMP len u pacientov s aterosklerózou veľkých ciev, ale nie pacientov s lakunárnymi infarktami

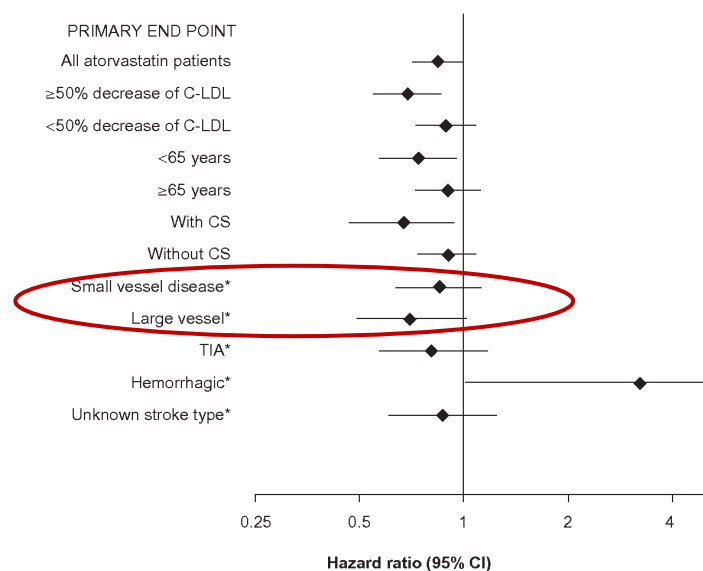


Z čoho vychádzajú odporúčania – SPARCL trial

High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators.

N Engl J Med. 2006;355(6):549-59.



Väčší benefit u pacientov s aterosklerotickou etiológiou iCMP a iCMP len okrajovo zahŕňala v SPARCL štúdiu pacientov s ne-aterosklerotickým ochorením

Rozdiel efektu redukcie LDL-C medzi pacientmi s rozdielnym cerebrálnym arteriálnym ochorením

	Úloha HLP ako RF	Preventívny efekt hypolipidemickej liečby	Terapeutický efekt hypolipidemickej liečby
Ochorenia malých ciev			
Intracerebrálna hemorágia	-	-	+
Mikrokrvácenie	-	?	?
Hyperintenzity BH	-	±	?
Lakunárne infarkty	±	?	±
Ochorenie veľkých ciev			
Intrakraniálna ateroskleróza	+	+	+
Extrakraniálna ateroskleróza	++	++	++

Kardioembolická iCMP a statíny

CHA₂DS₂-VASc score

Age >65, Age >75

Hypertension

Diabetes

Stroke/TIA

Sex (female)

Congestive Heart Failure

Vascular Disease



Každý komponent CHA₂DS₂-VASc skóre, ktorý reprezentuje tromboembolické riziko AF je súčasne rizikový faktor pre aterosklerotické arteriálne ochorenie, tzn. statíny môžu redukovať tromboembolické riziko u pacientov s AF

Kardioembolická iCMP a statíny

Pleiotropný efekt statínov



zvyšuje biodostupnosť oxidov nitrátu

zlepšuje sympatiko-vagálny balans

zlepšuje endoteliálnu dysfunkciu

inhibuje zápalovú odpoveď

antioxidačné vlastnosti

antitrombotické vlastnosti

antifibrinotické efekty



Atriálna fibrilácia na bunkovej úrovni



aktivácia renín-angiotenzínového systému

abnormálny vagálny tonus

upregulácia CD40 expresie

zápalová infiltrácia

zvyšuje oxidatívne poškodenie

upregulácia adhézie trombocytov

zvyšuje atriálnu fibrózu



Lakunárna iCMP a statíny

Čínska štúdia analyzovala klinické charakteristiky 1982 pacientov s iCMP (1207 LAA, 566 LI, 173 kardioembolizmus, 36 ESUS)

LAA vs LI: LDL-C (OR 0,774)

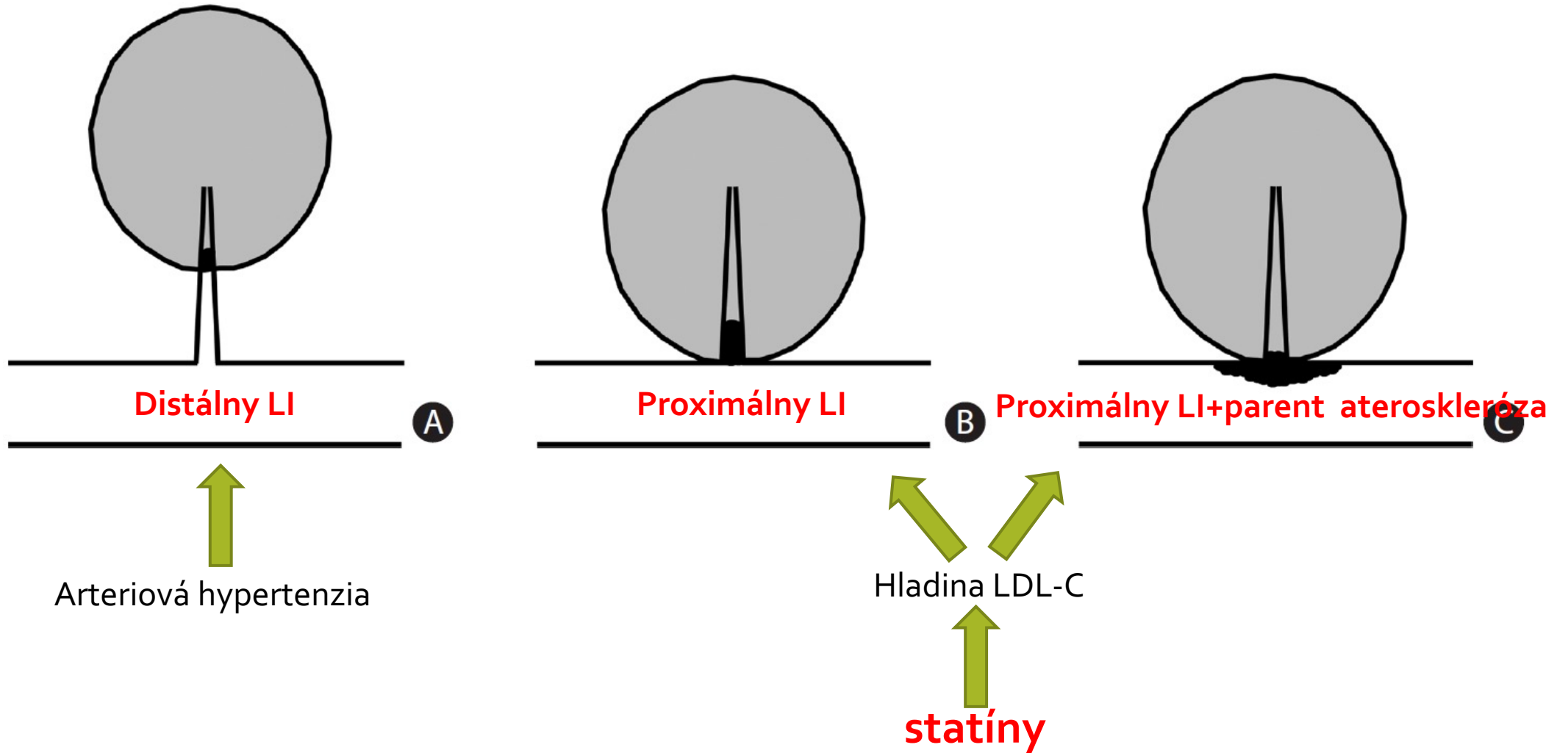
LI vs LAA: arteriálna hypertenzia (OR 1,832), WMH (OR 1,865)

Španielska štúdia porovnávala RF u 573 pacientov s prvou manifestáciou LI a 122 pacientov s recidivujúcou
Recidivujúca vs primo manifestácia LI: Arteriová hypertenzia (81% vs 70%), hyperlipidémia (15% vs 24%)

Japonská štúdia (JSTAR) randomizovala 1578 pacientov s nekardioembolickou iCMP – pravastatín 10mg/d a kontrolná skupina

Pravastatín rameno: redukcia recidívy CMP u pacientov s LAA (HR 0,33), ale nie pri iných subtypoch iCMP

Lakunárna iCMP je heterogénna v závislosti od lokalizácie lézie a prezentácie aterosklerózy materskej cievy



Reálna klinická prax

Gaps in Guideline-Based Lipid-Lowering Therapy for Secondary Prevention in the United States: A Retrospective Cohort Study of 322 153 Patients

Ann Marie Navar , Ahmed A. Kolkailah, Anand Gupta, Kristin Khalaf Gillard, Marc K. Israel, Yiqing Wang and Eric D. Peterson

Originally published 2 Aug 2023 | <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009787> | Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2023;16:533–543

- multicentrická kohorta 322 153 dospelých v Spojených štátoch s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (41,2 % žien)
- **Zistené:** významné medzery v prijímaní liečby založenej na dôkazoch o znižovaní hladiny lipidov na sekundárnu prevenciu:
 - 39,4 % užívalo statíny vysokej intenzity a 23,9 % statíny neužívalo na začiatku štúdie, z ktorých 15,1 % a 14,8 % začalo užívať statín nízkej/strednej, resp. vysokej intenzity v priebehu jedného roka
- **Cieľ:** vyvinúť naliehavé úsilie na podporu používania odporúčanej liečby statínmi a iných liečebných postupov na zníženie hladiny lipidov založených na dôkazoch
 - Osobitná pozornosť by sa mala venovať zlepšeniu používania liečby znižujúcej hladinu lipidov u žien, starších dospelých a osôb s ochorením periférnych tepien a cerebrovaskulárnym ochorením.

Záver

- **Komu:** všetci pacienti po iCMP, bez ohľadu na etiológiu (výsledky z RCT, pleitropný efekt)
- **Kedy:** zahájenie už počas hospitalizácie (AHA/ASA 2018 IIa), ale nebol preukázaný efekt k zahájeniu statínovej liečbe akútne (do 24 hodín) vs odložene (do 7 dni od CMP) (štúdia ASSORT)
- **Ako dlho: dlhodobá liečba zlepšuje outcome a znižuje riziko recidívy**
- **Monitoring:**
 - **efektu liečby:** prvá kontrola po 3 mesiacoch po nasadení liečby, pri stabilizovaných hodnotách kontrola á 6-12 mesiacov
 - **nežiadúcich účinkov:** klinická kontrola (prejavy myopatie, liekové interakcie), laboratórna kontrola (pečeňové enzýmy, svalové enzýmy, obličkové funkcie) po 3 mesiacoch a následne á 6-12 mesiacov