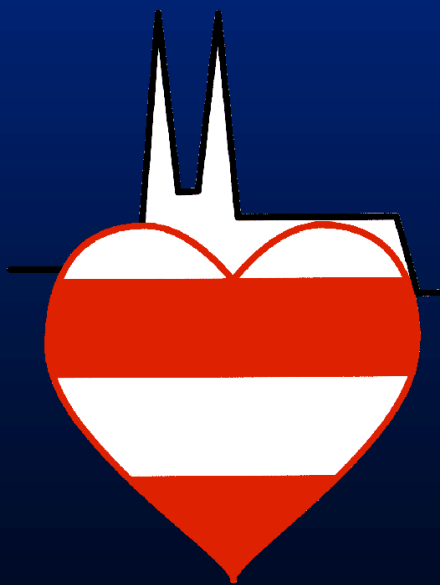
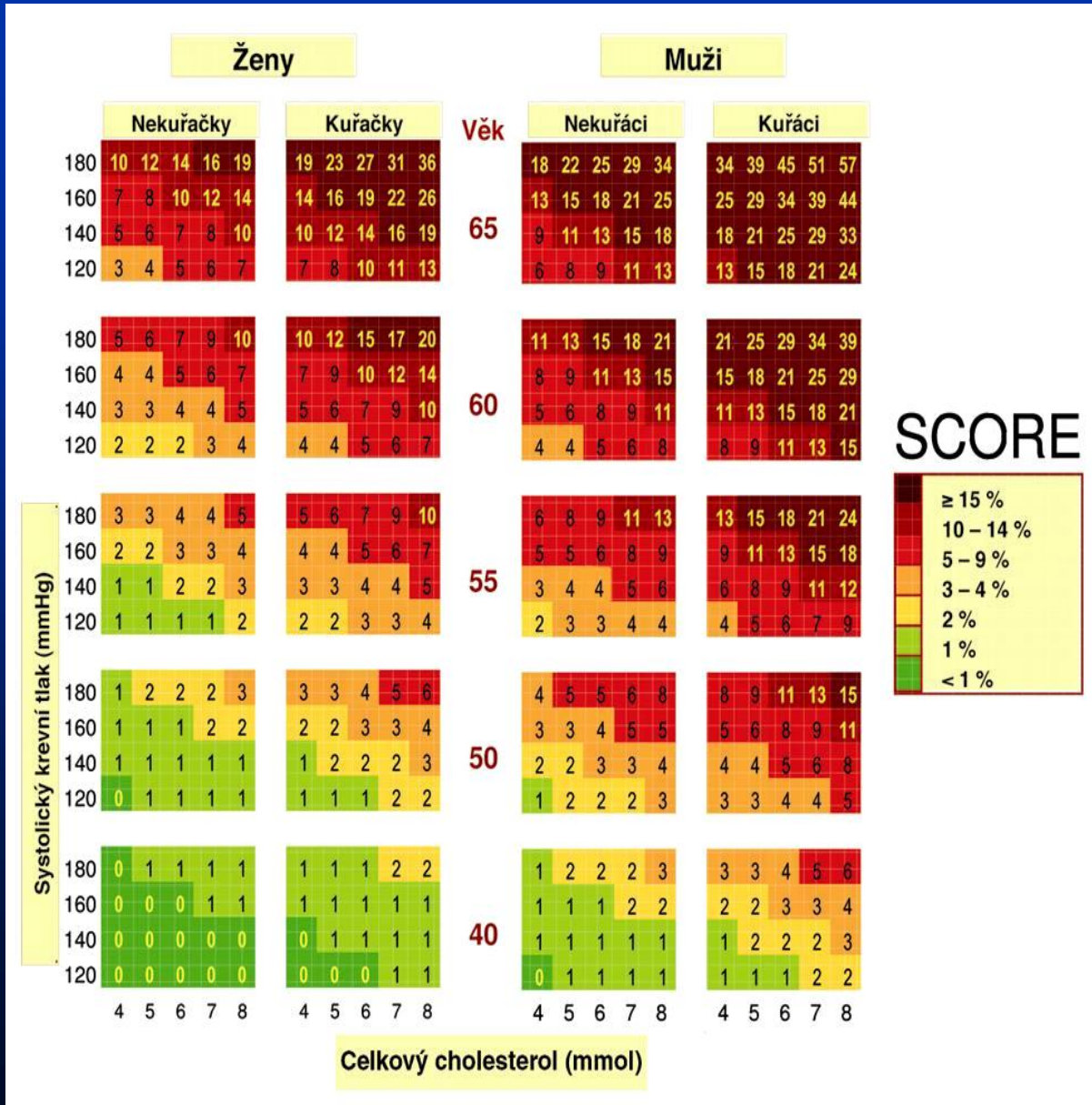


Novinky v léčbě metabolického syndromu
EZETIMIBE

Špinar J.
Brno



Desetileté riziko úmrtí na KVO



DM
Muži 2x
Ženy 4x

HYPERTENZE JAKO NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINA ÚMRTÍ

Celková mortalita přisuzovaná jednotlivým rizikům (%) na 56 000 000 úmrtí (2000)

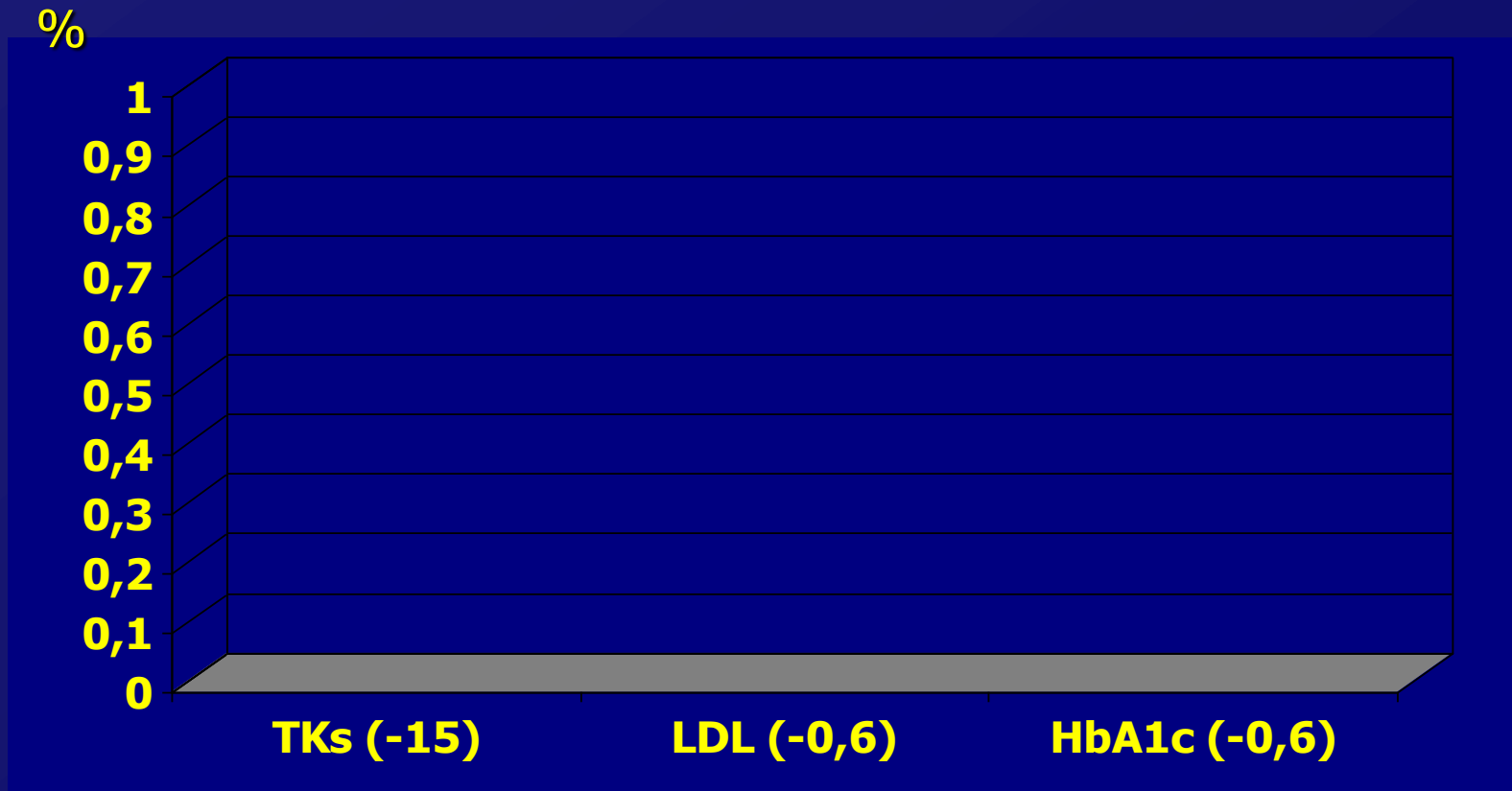


Víte jak snížit KV riziko ?



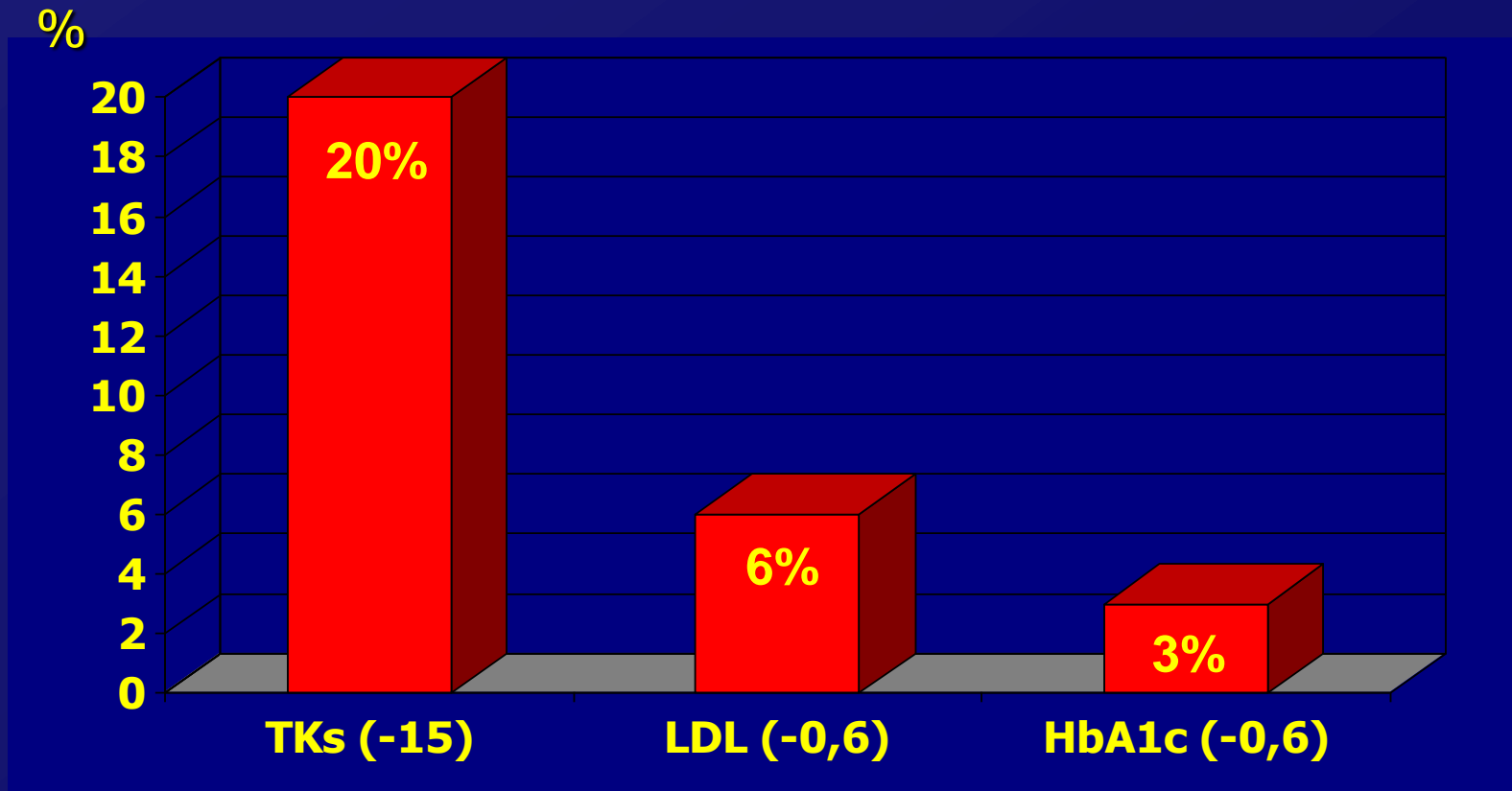
Snížení o 10%

Zábrana KV příhod



Snížení o 10%

Zábrana KV příhod



Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



ELSEVIER



Review

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)^{☆,☆☆}

Authors/Task Force Members: Alberico L. Catapano (EAS Chairperson) (Italy)^{*},
Željko Reiner (ESC Chairperson) (Croatia)^{**}, Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland),
Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway),
Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey),
Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy),
Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK)



Česká doporučení

Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011

V. Soška^{1,2}, H. Vaverková³, M. Vrablík⁴, V. Bláha⁵, R. Cifková⁶, T. Freiberger⁷, P. Kraml⁸, J. Piňha⁹, H. Rosolová¹⁰, T. Štulc¹¹, Z. Urbanová¹²

- ¹ Oddělení klinické biochemie, Mezinárodní centrum klinického výzkumu a FN v sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
- ² III. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN v sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
- ³ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednostka prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.
- ⁴ III. interní klinika I. Lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednostka prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
- ⁵ III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednostka prof. MUDr. Luboš Sobothka, CSc.
- ⁶ Centrum kardiaskulární prevence I. Lékařské fakulty UK a Thomayerovy nemocnice Praha, vedoucí centra prof. MUDr. Renata Cifková, CSc.
- ⁷ Centrum kardiaskulární a transplantční chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA, FETCS
- ⁸ III. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednostka prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
- ⁹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM Praha, vedoucí MUDr. Jan Piňha, CSc.
- ¹⁰ III. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Píseň, přednostka prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
- ¹² Klinika dětského a dorostového lékařství I. Lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednostka prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.

Souhrn: Toto stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) k posledním evropským doporučením pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií shrnuje nejdůležitější aspekty a novinky v této problematice v následujících oblastech: stratifikace kardiaskulárního rizika, indikace pro vyšetření sérových lipidů a lipoproteinů a jejich cílové hodnoty, rozbor možnosti nefarmakologické i farmakologické léčby poruch lipidového metabolismu a také doporučení pro laboratorní monitorování pacientů, léčebných hypotézy. Stanovisko se vyznačuje i aktuálními otázkami managementu dyslipidemií v každodenní praxi, např. k léčbě dyslipidemií ve specifických skupinách pacientů. Toto stanovisko nenahrazuje publikované doporučené postupy, ale upozorňuje na to, co se změnilo ve srovnání s předcházejícími doporučeními ČSAT pro léčbu dyslipidemií z roku 2007.

Klíčová slova: dyslipidemie – stratifikace rizika – LDL-cholesterol – statiny – fibráty – niacin – ezetimib – pryskyřice

Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011

Summary: This position statement of the Executive Committee of the Czech Society for Atherosclerosis (CSAT) summarizes the most important aspects and novelties of the latest European guidelines for the management of dyslipidemia. In particular the position statement comments on: cardiovascular risk stratification, indications for plasma lipid and lipoprotein levels assessment as well as target lipid values, evaluation of current options for both lifestyle and pharmacological treatment of lipid metabolism disorders and, also, recommendation for laboratory monitoring of patients treated with lipid lowering agents. The statement deals with actual concepts of management of dyslipidemia in everyday practice, e.g. therapy of dyslipidemia in special patients' groups. This statement does not replace the latest guidelines but focuses on the changes from the former guidelines for dyslipidemia management, published by CSAT in 2007.

Keywords: dyslipidemia – risk stratification – LDL-cholesterol – statins – fibrates – niacin – ezetimibe – resins

Úvod

Tento komentář k posledním Evropským doporučením pro léčbu dyslipidemií [1] si klade za cíl informovat ve stručné formě o tom, co je nového a/nebo co se změnilo v přístupu k nemocným s dyslipidemií od roku 2007, kdy byla publikována poslední česká „Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti“, vypracovaná výborem české společnosti pro aterosklerózu [2]. Komentář není přehledem originálního textu, ani ho nenahrazuje; jeho součástí nejsou také

žádné tabulky a schémata z originální publikace, na které však v případě potřeby odkazuje. Nová doporučení pro management dyslipidemií (DLP) jsou integrovaná součástí doporučení pro prevenci kardiaskulárních (KV) onemocnění. Veškeré navrhované postupy v diagnostice či léčbě DLP jsou v nich rozděleny do 4 úrovní (říd) v závislosti na tom, jaké existují důkazy o jejich prospěšnosti (tab. 1 a 2 originálního textu). V tabu doporučených je pak podle toho pro konkrétní postup dů-

sledně používána vždy jedna z následujících formulací: a) je doporučeno (řída I); b) má být zváženo (řída IIa); c) může být za určitých podmínek zváženo (řída IIb); d) není doporučeno (řída III). **Posuzování celkového kardiaskulárního rizika** Základním krokem v rozhodování o postupu u konkrétního pacienta zůstává kategorizace individuálního rizika. Způsob odhadu rizika je nezmě-

Rostlinné steroly a stanoly: zatím samy v doji pro obohacování diety s cílem snížení hl cholesterolu a KV rizika

MUDr. Jan PIŇHA, CSc.,¹ doc. MUDr. Michal Vrablík, PhD.²

¹ Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
² III. interní klinika I. LF UK a VFN

Citace

Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz agel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Chapman MJ.

European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plnagement of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis.

Změna diety a zvýšení pohybové aktivity, tzv. režimová opatření, patří k obecným doporučením pro udržení dobrého zdravotního stavu a představují iniciální fázi léčby prakticky všech chronických onemocnění. V prevenci a léčbě aterosklerózy byly provedeny desítky experimentálních, epidemiolo-

lem vzájemně protichůdných účinků vyvážené a racionální stravy na cévní systém také dále pouť pozornost odborníků i laické veřejnosti. Diskuse často nekonečně jednoznačné a orientace v problematice je složitá. V distribuční síti tak dnes můžeme najít velké množství nejrůznějších „účinných“ prostředků k ovliv-

nění aterosklerózy u odborné veřejnosti přeludalo st jíci nejdůležitějšího z hlediska celkového zdravotního stavu a rizika onemocnění. Následující text připravila pracovní skupina jmenovaná výborem ČSAT ke konsenzu EAS týkající se homozygotní formy familiární hypercholesterolemie. Plný text tohoto konsenzu v anglickém jazyce lze nalézt na webových stránkách EAS (www.eas.society.org) a je snadno dostupný také prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.ahero.cz).

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (hoFH) je vzácně autosomálně dědičné onemocnění charakterizované výrazně zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a výrazně akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi.

Epidemiologie homozygotní formy FH

Odhadovaná prevalence hoFH v populaci činí 1:1 000 000 se značnými regionálními rozdíly. Populační screening provedený v Holandsku (G Dánsku udal, že prevalence onemocnění může být až 1:100 000) je vzácně autosomálně dědičné onemocnění charakterizované výrazně zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a výrazně akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi.

Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society kotázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie

M. Vrablík¹, R. Česka², V. Bláha³, T. Freiberger³, V. Soška^{4,5}, pracovní skupina České společnosti pro aterosklerózu

- ¹ III. interní klinika I. LF UK a VFN v Praze
- ² Geriatrická a metabolická klinika fakultní nemocnice a lékařské fakulty v Hradci Králové
- ³ Centrum kardiaskulární a transplantční chirurgie, Brno
- ⁴ Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice v Sv. Anny v Brně
- ⁵ Katedra laboratorních metod, LF MU, Brno

Evropská společnost pro aterosklerózu (European Atherosclerosis Society, EAS) organizuje od roku 2011 panelu expertů, kteří se vyjadřují k jednotlivým tématům souvisejícím s patogenezi aterosklerózy a možnostmi jejího ovlivnění. Vzniká tak postupně série dokumentů formulovaných rádko jako guidelines, ale jako konsenzus rozsáhlých mezinárodních skupin expertů. S ohledem na jejich význam pro klinickou praxi se Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) rozhodla připravit souhrn těchto dokumentů s komentáři k národním specifickým odlišnostem. Následující text připravila pracovní skupina jmenovaná výborem ČSAT ke konsenzu EAS týkající se homozygotní formy familiární hypercholesterolemie. Plný text tohoto konsenzu v anglickém jazyce lze nalézt na webových stránkách EAS (www.eas.society.org) a je snadno dostupný také prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.ahero.cz).

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (hoFH) je vzácně autosomálně dědičné onemocnění charakterizované výrazně zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a výrazně akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi.

Etiologie hoFH

HoFH má heterogenní genetickou podstatu. Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL-receptor, které mají také nejčastější fenotypové projevy. Dalšími příčinami hoFH mohou být mutace v genu pro apolipoprotein B (apoB) nebo proprotein konverzní subunitě leucin 9 (PCSK9). Do skupiny hoFH je řazen i autosomálně recesivní hypercholesterolemie způsobená defektními alelami genu pro LDL-receptor adaptovaný protein 1 (LDLRAP1). V případě, že je nemocný s hoFH nositelem identických mutací v obou allelech postižené genu hovoříme o homozygotní formě FH. Častější formou hoFH jsou alely heterozygotní, u nichž lze identifikovat na každé alele postižený genu jinou mutaci. Za dvojitě homozygoty označujeme nemocné nesoucí mutace ve dvou z výše

popsaných genů zodpovědných za rozvoj FH. Na základě genetických odchylek dochází ke snížení vazebné afinity LDL-receptoru, která se u homozygotní FH pohybuje mezi 0–25 % normálních hodnot.

Klinický obraz hoFH

Genetická heterogenita hoFH vede k velké fenotypové variabilitě. Nejčastější fenotypové projevy mají nemocní, kteří

veškerou sílu protein LDL-receptoru – tzv. receptor negativní hoFH, relativně lehké postižení a lepší odpověď na léčbu mají nemocní s mutacemi vedoucími k tvorbě poškozeného LDL-receptorového proteinu – tzv. receptor defektní hoFH.

Původní předpoklad, že hladiny LDL-cholesterolu (LDL-ch) u hoFH přesahují prakticky vždy 13 mmol/l nebyly potvrzeny genetickým studiem z poslední doby. Ty identifikovaly i nemocné s homozygotní FH s hladinami LDL-ch do 10 mmol/l. Na druhé straně fenotyp homozygotní FH mají i někteří nemocní s genotypově heterozygotními formami onemocnění (hoFH). Předpokládá se, že tyto pacienti s těžkou hoFH mají další genetické faktory zvyšující jejich hladiny LDL-ch do pásma běžného pro hoFH. Navíc ani nejčastějšími metodami se dnes nedá odhalit genetickou podstatu onemocnění u všech nemocných. Proto je diagnóza

Tab. 1. Diagnostická kritéria homozygotní familiární hypercholesterolemie (hoFH)
Potvrzení přítomnosti dvou mutovaných alel v genech lokusech pro LDL-receptor, PCSK9, apolipoprotein-B a/nebo LDLRAP1
nebo
Hladina LDL-ch před léčbou > 13 mmol/l či hladina LDL-ch při léčbě > 8 mmol/l spolu s:
Kožními nebo slizničními xantomy nebo xantelasy
nebo
Zvýšením hladin LDL-ch na úroveň nadřadnou u hoFH u obou rodičů

Rizikové kategorie

- **Velmi vysoké riziko**

- Manifestní KVO
 - Revaskularizace, po IM, AP, po TIA, iCMP
 - Subklinická ateroskleróza (zobrazovací metoda)
- DM 2. typu s dalšími RF a DM 1. typu s MAU
- CKD 3 a více
- SCORE > 10%

- **Vysoké riziko**

- Významné zvýšení izolovaného RF (FH, těžká arteriální hypertenze)
- DM 2. typu (bez dalších RF)
- SCORE 5-10%

- **Středně zvýšené riziko**

- SCORE 1-5%
 - Modifikace MetSy, RA, kombinovanou DLP, dalšími RF

- **Nízké riziko**

- SCORE < 1%

Cílové hodnoty sérových lipidů podle rizika dle EAS/ESC 2011

	Nízké riziko	Středně zvýšené riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
TC (mmol/l)	-	-	-	-
LDLc (mmol/l)	-	< 3,0	< 2,5	< 1,8 nebo snížení o 50%
Non- HDLc (mmol/l)	-	-	< 3,3	< 2,6
TG (mmol/l)	< 1,7			
apoB (g/l)	-	-	< 1	< 0,8

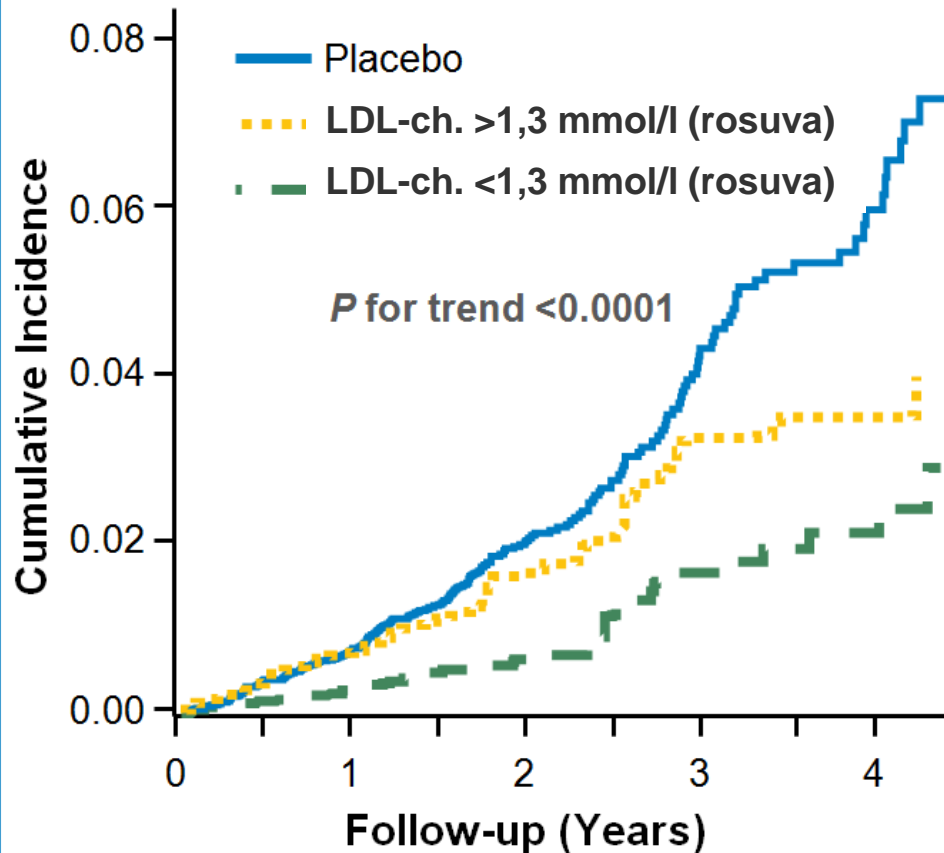
Cílové hodnoty LDL-ch.

	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko *
LDL-Ch	< 2,5 mmol/l	< 1,8 mmol/l (nebo ↓ o 50 %)

* KVO; subklinická AS; DM s orgánovým postižením/dalšími RF; SCORE \geq 10 %; CKD s GF < 0,5 ml/s

JUPITER PP, Rosuvastatin 20 ms x placebo

Time to occurrence of major CV events

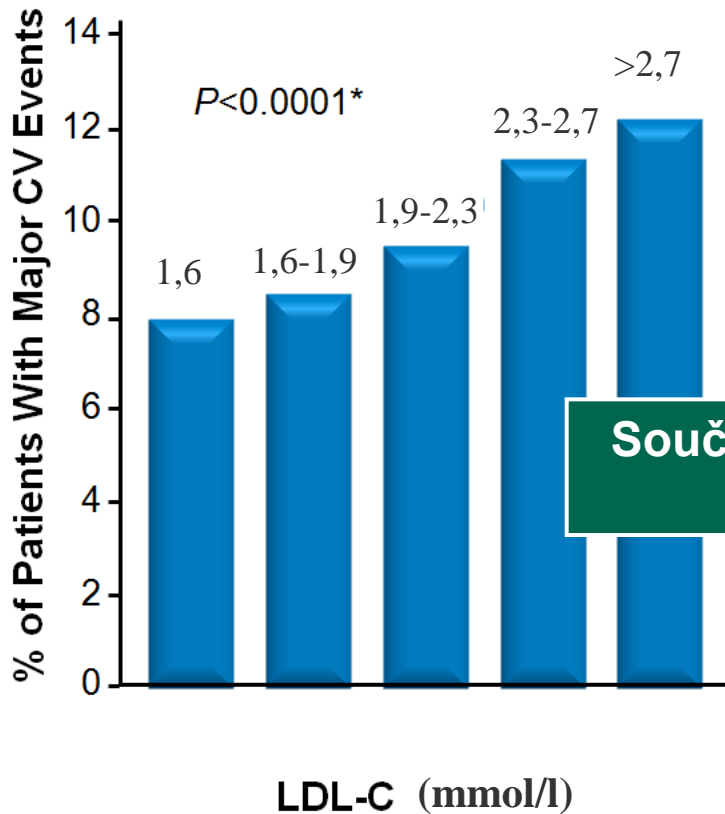


SP, Atorvastatin 10 ms x Atorvastain 80 mg

SP, Pravastatin 40 ms x Atorvastatin 80 mg

TNT

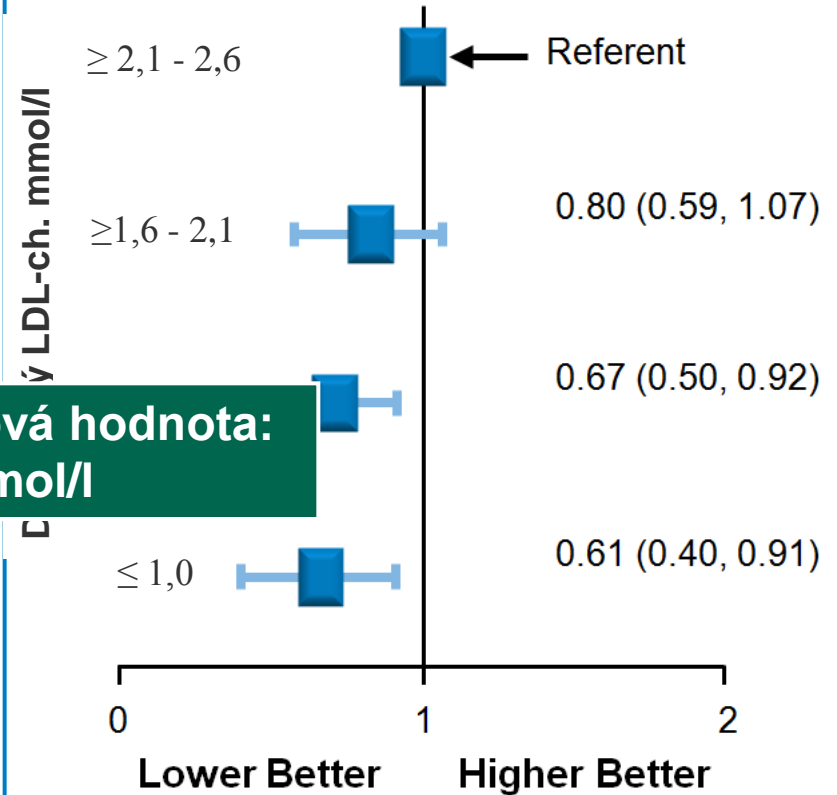
Rate of major CV events



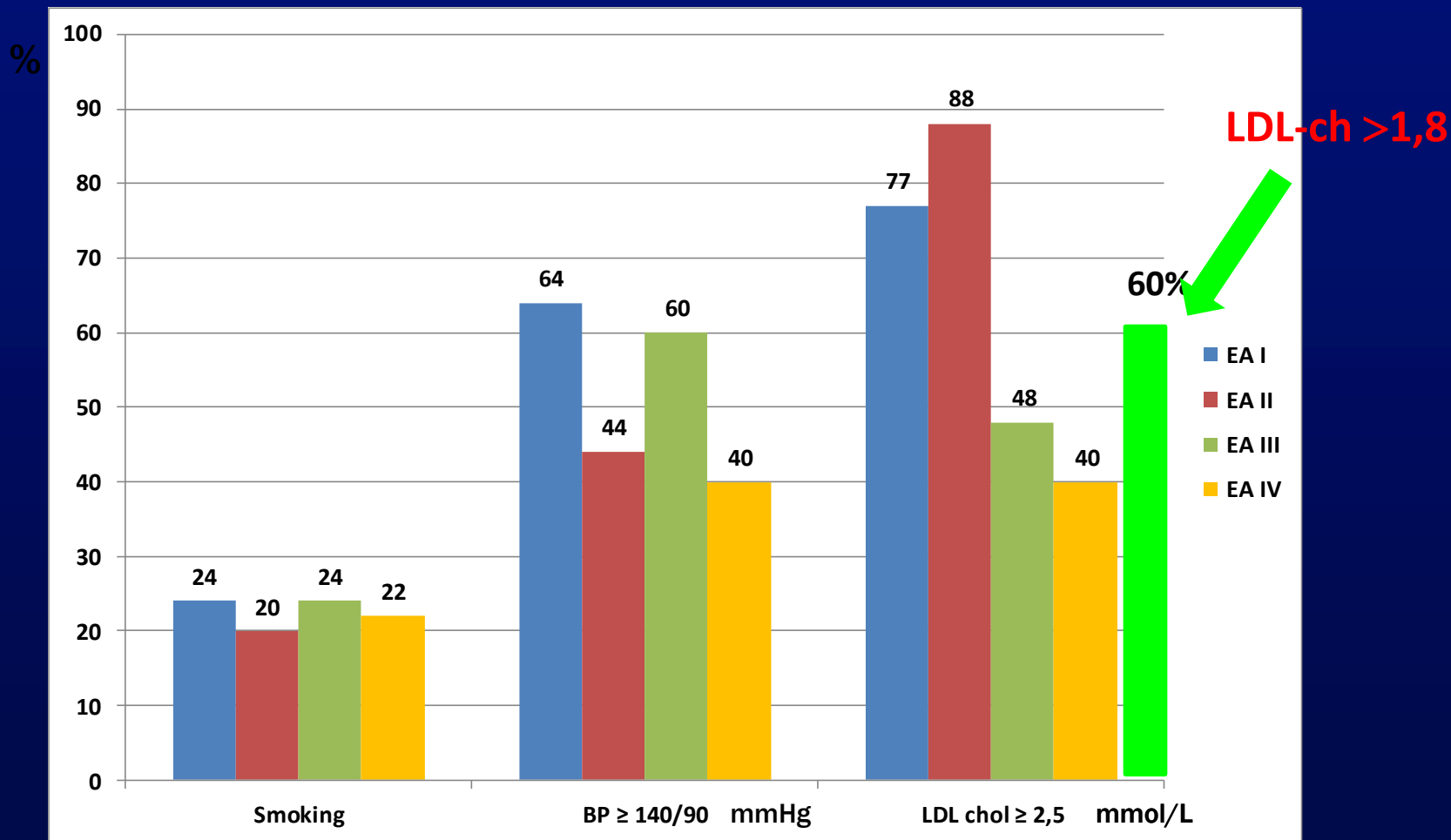
*P value for trend across LDL-C

PROVE-IT

Hazard ratio of primary endpoint



Kontrola standardních rizikových faktorů v posledních 16 letech u české části pacientů se stabilní ICHS v EUROASPIRE I-IV

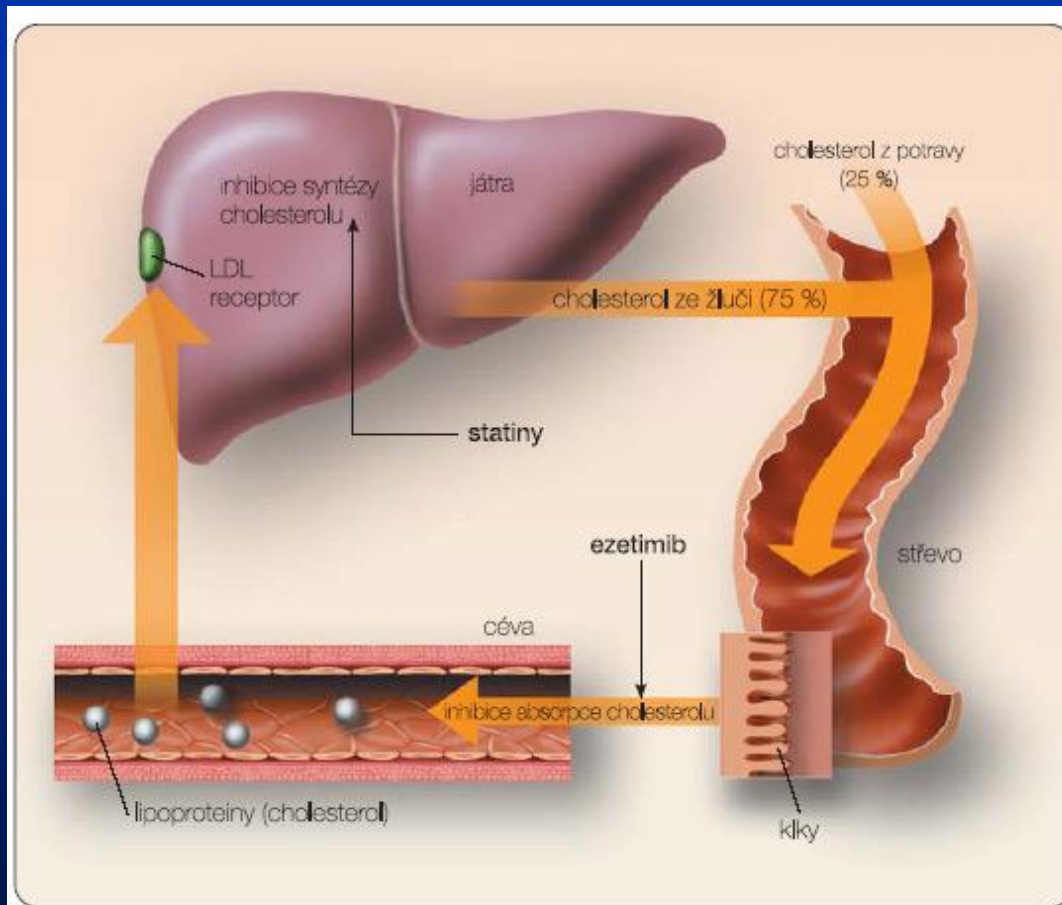


Farmakologická léčba

Doporučení pro farmakologickou léčbu hypercholesterolemie

Doporučení	třída ^a	úroveň ^b
Pro dosažení cílových hodnot použijte statin až do nejvyšší doporučené dávky nebo nejvyšší tolerované dávky.	I	A
V případě nesnášenlivosti statinu by se mělo zvážit podávání sekvestrantů žlučových kyselin nebo kyseliny nikotinové.	IIa	B
V případě nesnášenlivosti statinu je možno také <u>zvážit podávání inhibitoru absorpce cholesterolu</u> , a to buď samostatně nebo v kombinaci se sekvestranty žlučových kyselin nebo kyselinou nikotinovou.	IIb	C
Není-li dosaženo cílové hodnoty, je možno zvážit kombinaci statinu s <u>inhibitorem absorpce cholesterolu</u> , případně sekvestrantem žlučových kyselin nebo kyselinou nikotinovou.	IIb	C

EZETIMIB



Obr. 2 Cholesterol pochází ze dvou zdrojů: ze syntézy v játrech a z absorpce ze střeva. Do střeva se cholesterol dostává jednak z potravy, jednak ze žluče v rámci enterohepatálního cyklu.

Blokuje přenašeč sterolů, protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je nezbytný pro absorpci cholesterolu.

Heartwire > Conference News

IMPROVE-IT: 'Modest' Benefit When Adding Ezetimibe to Statins in Post-ACS Patients

Michael O'Riordan

November 21, 2014

MEETING COVERAGE 11.17.2014

AHA: IMPROVE-IT Proves Ezetimibe Benefit

— Statins are good at reducing cholesterol, but a statin plus ezetimibe is even better.



Design studie



Pacienti stabilizovaní po akutním koronárním syndromu ACS ≤ 10 dní:
LDL-C 50–125*mg/dL 1,29 mmol/l-3,23 mmol/l
(50–100 mg/dL 1,29 mmol/l-2,58 mmol/l pokud byl již pacient léčen Rx)

N=18,144

Standardní Medikace & Intervenční léčba

**Simvastatin
40 mg**

*Možná titrace k
Simva 80 mg
pokud LDL-C >
179mg/dl /2,00mmol/l*

**Ezetimibe / Simvastatin
10 / 40 mg**

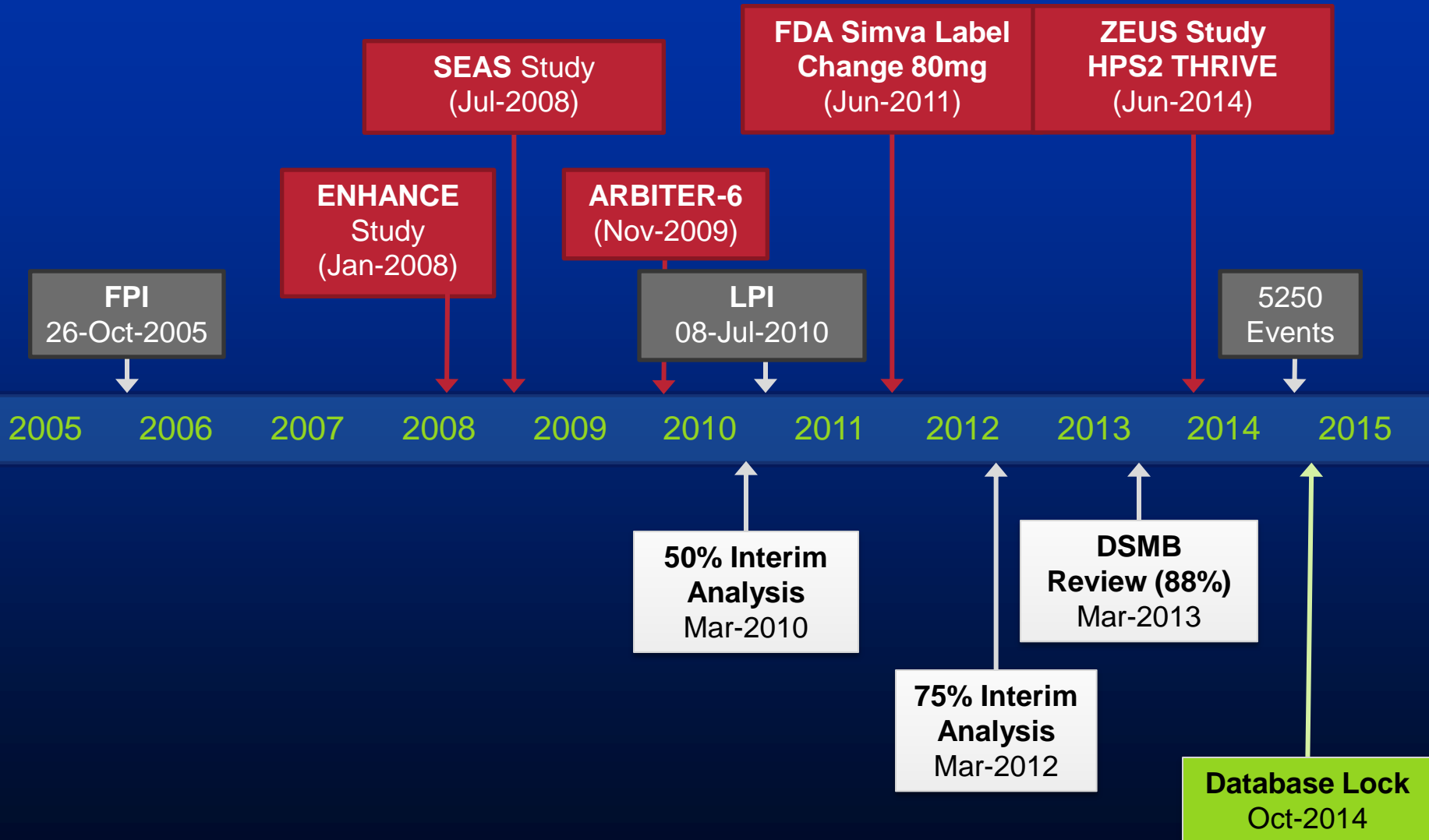
Follow-up Visit 30 den každé 4 měsíce

*90% síla k prokázání
rozdílu ~9%*

Trvání: Minimum 2 ½-roky follow-up (minimálně 5250 příhod)

Primární Endpoint: úmrtí KV, IM, hospitalizace pro nestabilní AP, Coronární revaskularizaci (≥ 30 dní po randomizaci) nebo CMP

Klíčové momenty



LDL-C a změny hodnot lipidů

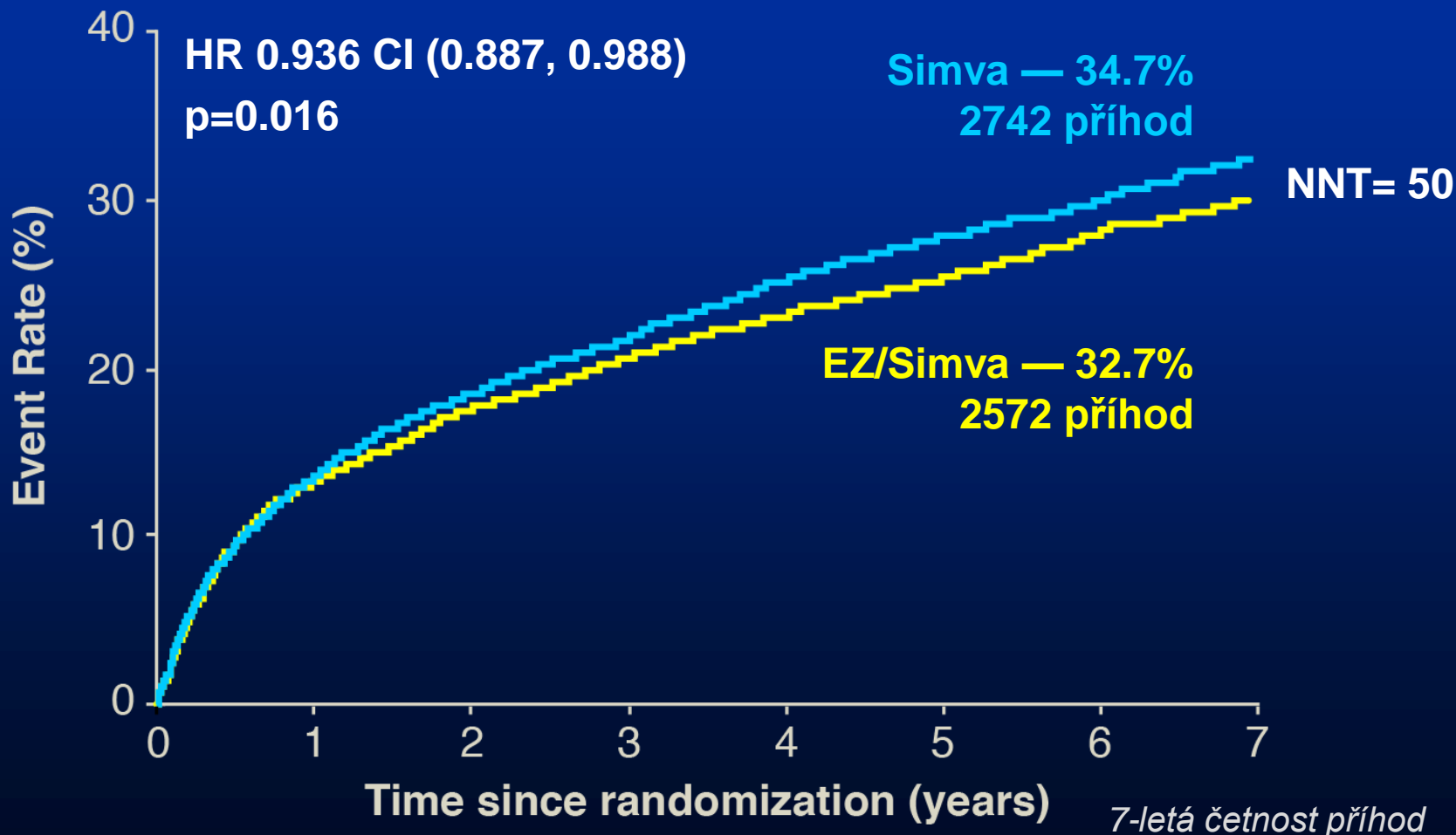


1 Yr Mean	LDL-C	TC	TG	HDL	hsCRP
Simva mg/dl	69.9	145.1	137.1	48.1	3.8
mmol/l	1,79	3,75	3,54	1,24	
EZ/Simva mg/dl	53.2	125.8	120.4	48.7	3.3
mmol/l	1,39	3,25	3,11	1,26	
Δ mg/dL	-16.7	-19.3	-16.7	+0.6	-0.5
Δ mmol/l	-0,43	-0,49	-0,43	0,015	

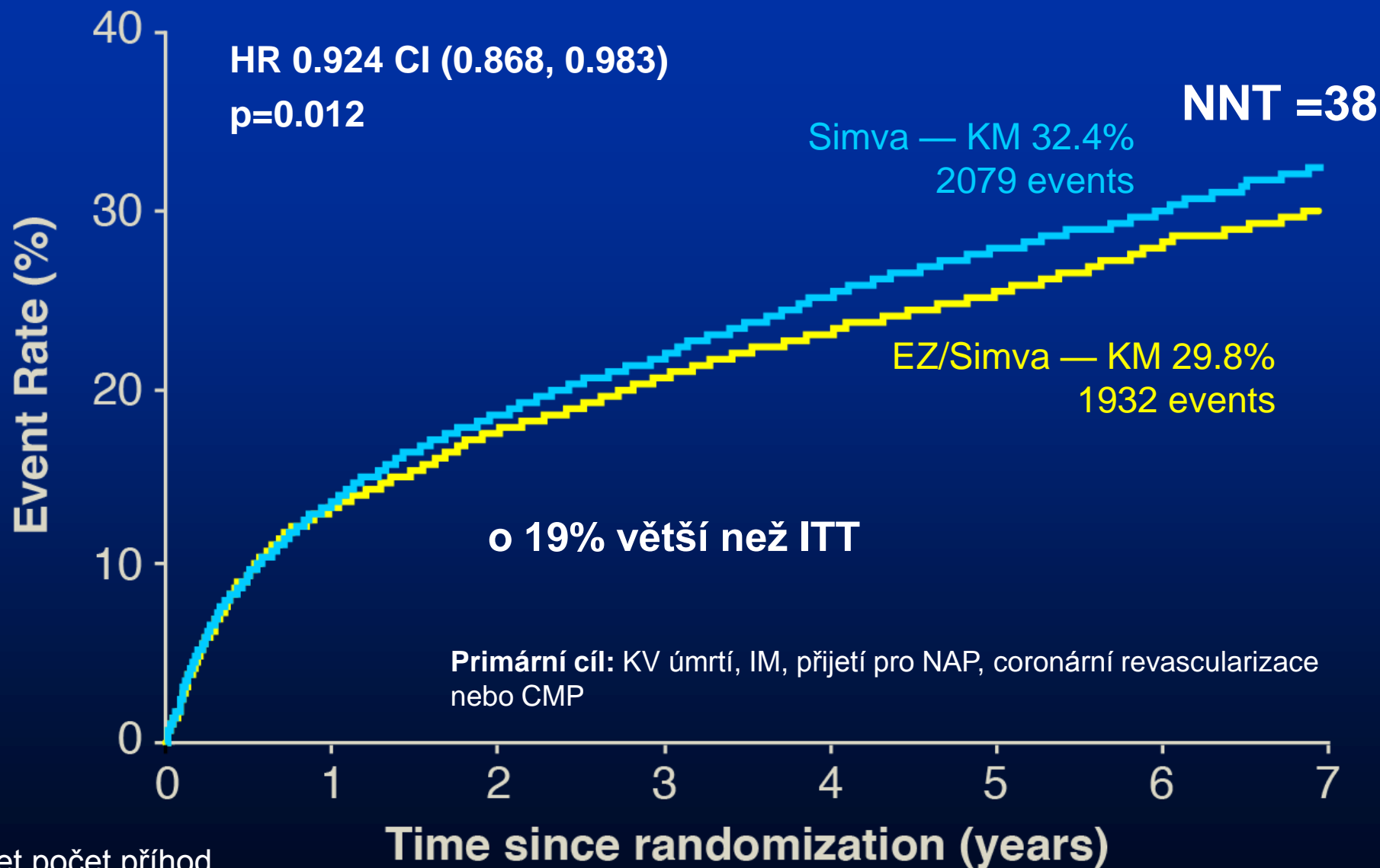
Primární endpoint — ITT intent to treat



Úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilní AP vyžadující hospitalizaci, koronární revaskularizace (≥ 30 d), CMP



Primární cíl On Treatment



Hlavní podskupiny - ITT



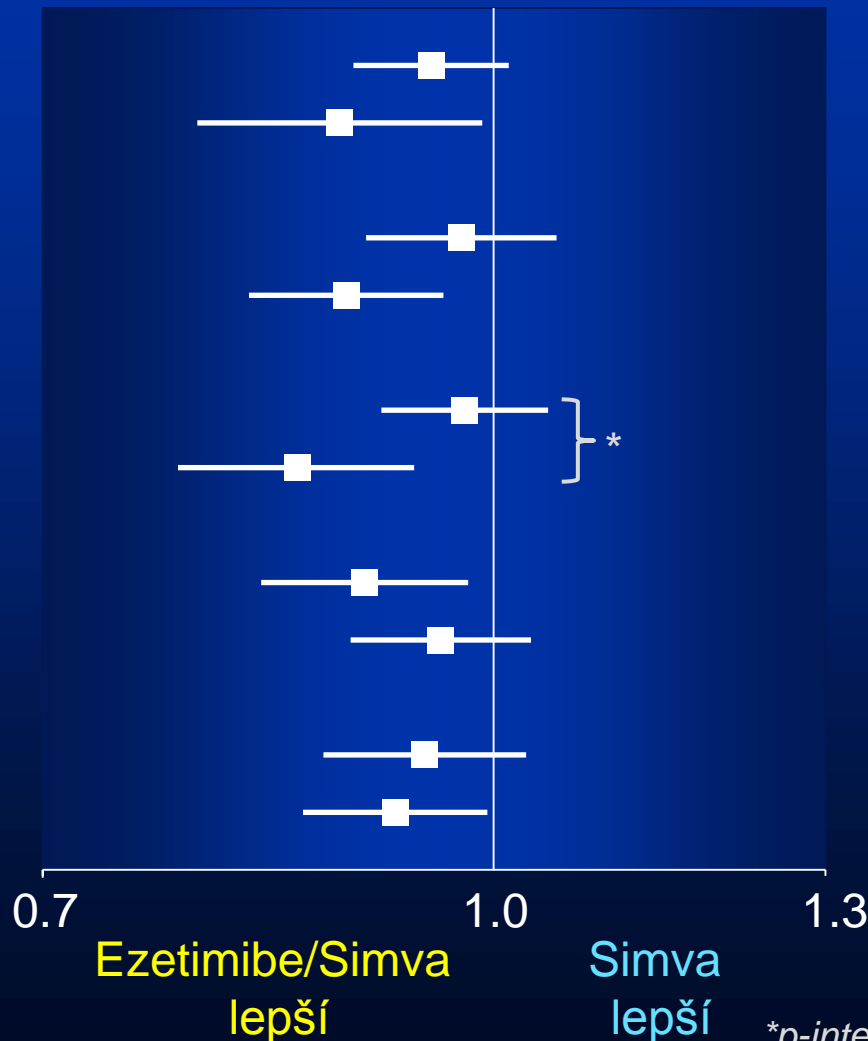
muži
ženy

věk < 65 let
věk ≥ 65 let

Neměli diabetes
Měli diabetes

Prior LLT
No prior LLT

LDL-C > 95 mg/dl
LDL-C ≤ 95 mg/d
=2,45mmol/l



Simva[†] EZ/Simva[†]

34.9 33.3

34.0 31.0

30.8 29.9

39.9 36.4

30.8 30.2

45.5 40.0

43.4 40.7

30.0 28.6

31.2 29.6

38.4 36.0

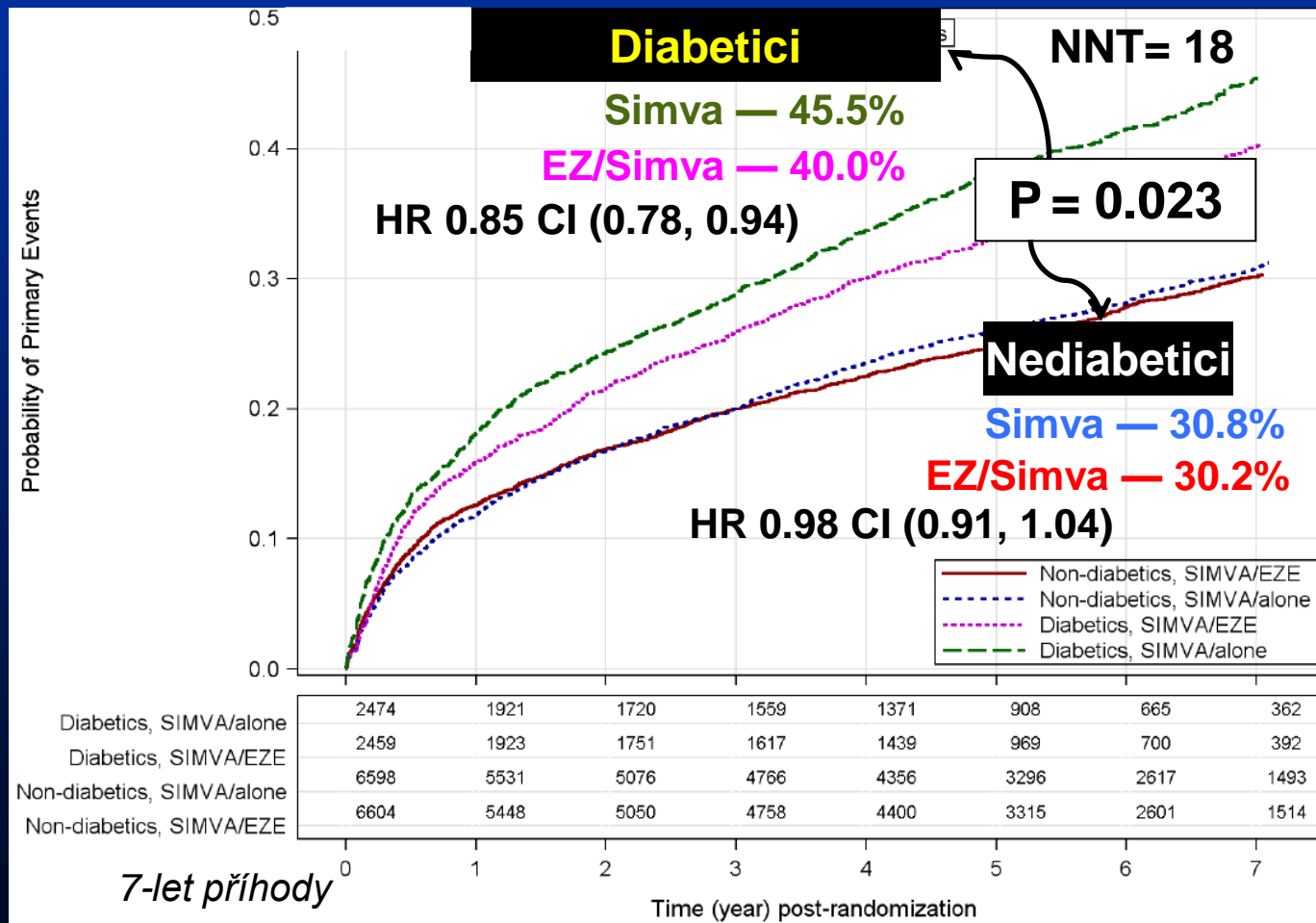
†7-let
počet příhod

*p-interaction = 0.023, otherwise > 0.05

Primární cíl — ITT



Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující rehospitalizaci, coronární revascularizace (≥30 dní) nebo CMP



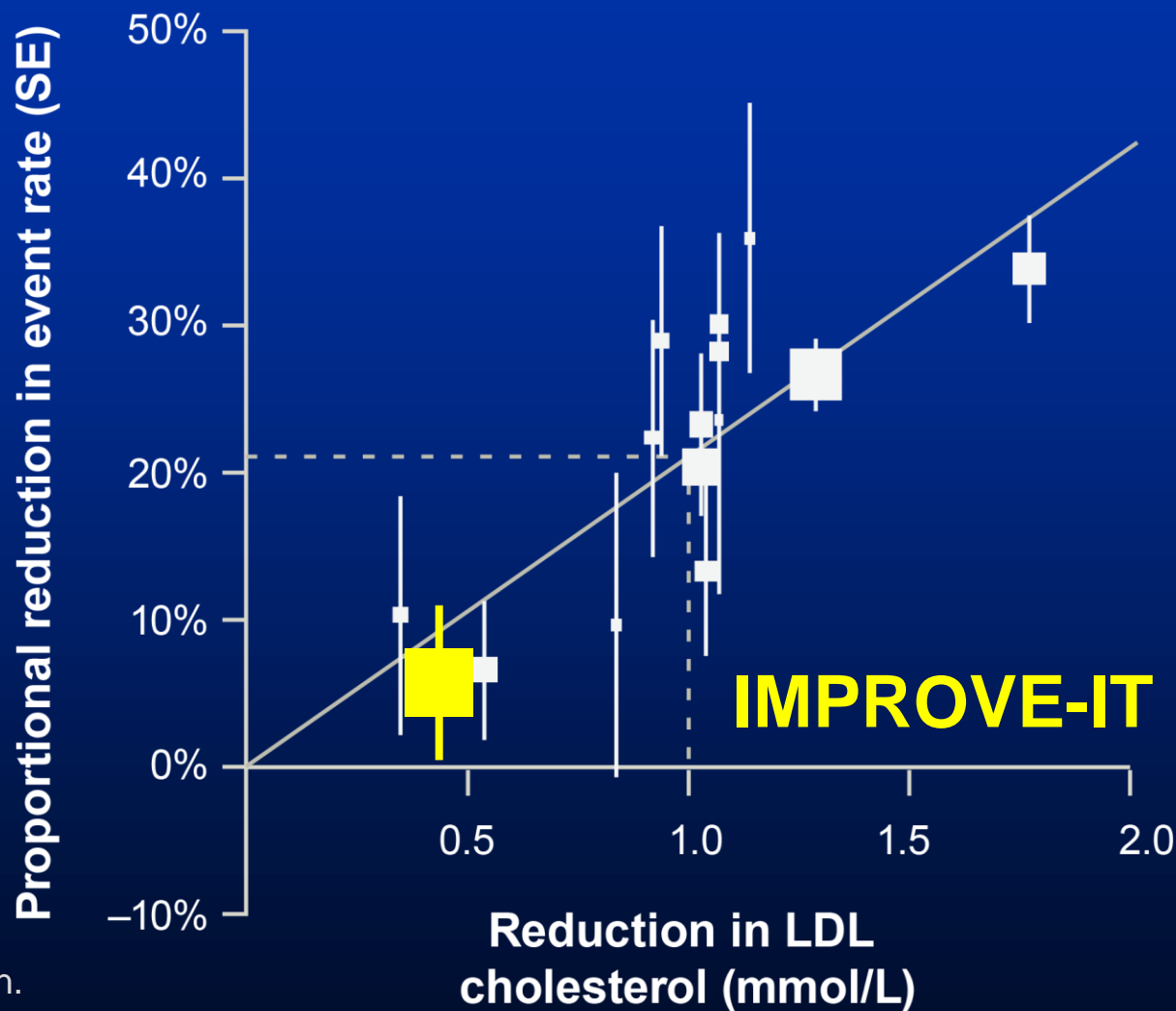
Jednotlivé kardiovaskulární cíle



		HR	Simva*	EZ/Simva*	P _{int}
Celková mortalita	No DM	0.98	12.9	12.6	0.84
	DM	1.00	21.8	23.5	
Kardiovaskulární mortalita	No DM	1.03	5.3	5.3	0.57
	DM	0.96	11.2	11.7	
Úmrtí na ICHS	No DM	1.00	4.3	4.2	0.45
	DM	0.91	10.1	10.1	
Infarkt myokardu	No DM	0.93	12.7	12.0	0.028
	DM	0.76	20.8	16.4	
CMP	No DM	0.93	4.0	3.8	0.15
	DM	0.73	7.1	5.3	
Ischemická CMP	No DM	0.91	3.4	3.2	0.031
	DM	0.61	6.5	3.8	
Coronární revaskularizace ≥ 30 dní	No DM	0.96	21.5	20.6	0.51
	DM	0.92	29.1	25.4	
Nestabilní angina pectoris	No DM	1.07	1.6	1.8	0.94
	DM	1.04	2.7	2.8	
Kardiovaskulární úmrtí/IM/CMP	No DM	0.96	18.0	17.2	0.016
	DM	0.80	29.9	25.3	

*7-let příhody (%)

IMPROVE-IT vs. CTT: Ezetimibe vs. Statin Benefit



CTT Collaboration.
Lancet 2005; 366:1267-78;
Lancet 2010;376:1670-81.

IMPROVE-IT: První velká klinická studie prokazující přínos pro pacienta léčeného jinak než statiny, pokud je tato léčba (ezetimib) přidána ke statinu :

- ✔ **ANO:** ezetimibe non-statin snížil LDL-C a tím snížil výskyt KV příhod
- ✔ **ANO:** čím nižší, tím lepší platí
(LDL-C 53 vs. 70 mg/dL = 1,37 vs. 1,80 mmol/l dosaženo v prvním roce léčby)
- ✔ **ANO:** potvrzen bezpečnostní profil ezetimibu
- ✔ **ANO: Potvrzena LDL hypotéza-** Snížení LDL cholesterolu s sebou nese snížení vzniku KV příhod
Výsledky ovlivní zřejmě změnu guidelines

Závěr: Diabetes mellitus

Ve studii IMPROVE-IT

- Pacienti s DM měli větší relativní i absolutní prospěch z přidání ezetimibu ke statinu
- Větší prospěch u diabetiků byl dán především snížením IM a ischemické CMP
- Rozdíly nejsou vysvětlitelné změnami LDL, HDL, TG nebo hs-CRP
- Bezpečnostní profil je stejný pro DM i non DM
- Výsledky podporují intenzivní snižování lipidů u diabetiků

Děkuji za pozornost

