

Cholesterol z pohledu preventivní kardiologie

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova, LF v Plzni

2. interní klinika, FN Plzeň

Tato přednáška vznikla za finanční podpory společnosti Amgen

[CZ-P-145-0518-064434](#)

Epidemie infarktu myokardu v USA

30. – 60. léta 20. st.

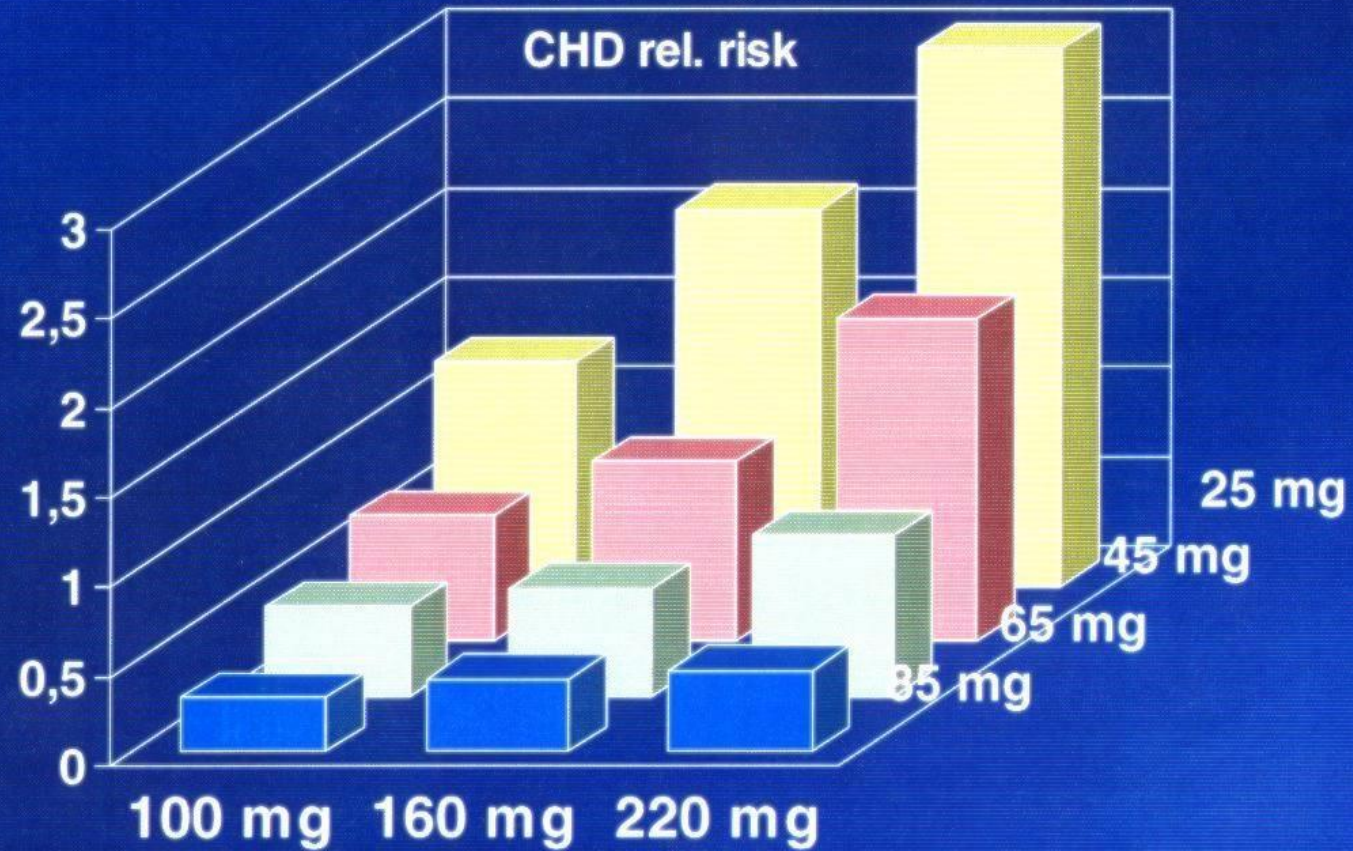
zdánlivě zdraví muži ve věku 40-50 let v USA umírají
na infarkt myokardu

Po 2. světové válce v USA

Framinghamská studie (1948) – National Heart Institute
(lékaři, epidemiologové, statistici)- definovány **rizikové
faktory** (krevní tlak, cholesterol, kouření)

Framingham: HDL vs LDL as a predictor of CHD risk

**Risk of CAD
over 4 yrs of
follow-up***



* Men aged 50-70

LDL- cholesterol

Kardiovaskulární epidemiologie

→ prevence; 60. léta 20. st.

Nestoři: G. Rose a H. Blackburn

Cardiovascular Survey Methods, 1968, SZO Ženeva

- **Kauzalita RF:** hypertenze, hypercholesterolémie, kouření
- Koronární nemoc je preventabilní → **preventivní kardiologie**
- **Obecný zdroj:** tučná nutrice – nasycené MK → ateroskleróza

OBJEV STATINŮ

1976 compactin (mevastatin)

1986 - lovastatin

90. léta – klinické studie

přelom v léčbě a prevenci aterosklerózy
a kardiovaskulárních nemocí



Akira Endo

Cholesterol Treatment Trialists (CTT)

Metaanalýza statin. studií; $n > 170\,000$ pacientů

↓ LDL-ch o 1 mmol/l sníží

riziko pro velké koron. příhody	o 23 %
koronární mortalitu	o 20 %
riziko CMP	o 17 %
celkovou mortalitu	o 10 %



Executive summary

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts)

Guy De Backer (Chairperson)^{a,*}, Ettore Ambrosioni^a, Knut Borch-Johnsen^{a,h}, Carlos Brotons^b, Renata Cifkova^c, Jean Dallongeville^c, Shah Ebrahim^e, Ole Faergeman^f, Ian Graham^g, Giuseppe Mancini^g, Volkert Manger Cats^h, Kristina Orth-Gomér^a, Joep Perk^a, Kalevi Pyörälä^g, José L. Rodicioⁱ, Susana Sans^a, Vedat Sansoy^c, Udo Sechtem^g, Sigmund Silber^a, Troels Thomsen^e, David Wood^g

Evropská doporučení prevence

1994 - the First Joint Task Force Recommendations – CAD (ICHS), Framinghamské skóre

Cchol Cchol 5-6 mmol/l, **farmaka** příl. u Cchol ≥ 6 + velmi vys. riziko,

Cchol ≥ 7 u vys. rizika, ≥ 8 u všech

1998 - the Second JTFR – CAD (ICHS), Framinghamské skóre

Cchol < 5 , LDL-ch < 3

2003 - the Third JTFR - KVO, SCORE chart risk!

Cchol < 5 , LDL-ch < 3 , u vysokého rizika $< 4,5$; LDL-ch $< 2,5$ mmol/l

2007 - the Forth JTFR

stejné cíle, možno snížit Cchol < 4 , LDL-ch < 2 mmol/l

Česká doporučení (ČSAT – 2007): bez přítomnosti KVO

u KVO – LDL-ch < 2 i k **1,5 mmol/l!**

Cílové hodnoty T-Ch a LDL-Ch – česká doporučení 2007

	Populace obecně	Bez KVO riziko $\geq 5\%$ DM2 DM1s MAU*	Přítomnost KVO
Celkový Ch	<5 mmol/l	<4,5 mmol/l	<4,0 mmol/l
LDL-Ch	<3 mmol/l	<2,5 mmol/l	<2 mmol/l**

** Pacienti s **velmi vysokým rizikem** by mohli profitovat z ještě většího snížení **LDL-Ch** až k 1,5 mmol/l

Optimální hodnoty HDL-Ch a TG

HDL-Ch	muži > 1 mmol/l	ženy > 1, 2 mmol/l
Triglyceridy	muži < 1,7 mmol/l	ženy < 1,7 mmol/l

- Koncentrace HDL-Ch > 1,6 mmol/l je naopak „negativním RF“
- Ovlivňují výši celkového KV rizika
- Vodítka při rozhodování o volbě léku

Cílové hodnoty non-HDL-Ch a apo B

	Populace obecně	Bez KVO riziko $\geq 5\%$ DM2 DM1s MAU	Přítomnost KVO
Non-HDL- Ch	<3,8 mmol/l	<3,3 mmol/l	<2,8 mmol/l
Apo B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l**

** Pacienti s **velmi vysokým rizikem** by mohli profitovat z ještě většího snížení apo B až k 0,75 g/l



European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[†]

Authors/Task Force Members: Joep Perk (Chairperson) (Sweden)*, Guy De Backer¹ (Belgium), Helmut Gohlke¹ (Germany), Ian Graham¹ (Ireland), Željko Reiner² (Croatia), Monique Verschuren¹ (The Netherlands), Christian Albus³ (Germany), Pascale Benlian¹ (France), Gudrun Boysen⁴ (Denmark), Renata Cifkova⁵ (Czech Republic), Christi Deaton¹ (UK), Shah Ebrahim¹ (UK), Miles Fisher⁶ (UK), Giuseppe Germano¹ (Italy), Richard Hobbs¹⁷ (UK), Arno Hoes⁷ (The Netherlands), Sehnaz Karadeniz⁸ (Turkey), Alessandro Mezzani¹ (Italy), Eva Prescott¹ (Denmark), Lars Ryden¹ (Sweden), Martin Scherer⁷ (Germany), Mikko Syväne⁹ (Finland), Wilma J.M. Scholte Op Reimer¹ (The Netherlands), Christiaan Vrints¹ (Belgium), David Wood¹ (UK), Jose Luis Zamorano¹ (Spain), Faiez Zannad¹ (France).

Other experts who contributed to parts of the guidelines: Marie Therese Cooney (Ireland).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen Bax (Chairman) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Per Anton Sirnes (CPG Review Coordinator) (Norway), Victor Aboyans (France), Eduardo Alegria Ezquerro (Spain), Colin Baigent (UK),

Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> at Stockholm University on May 30, 2012



2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Authors/Task Force Members: Alberico L. Catapano* (Chairperson) (Italy), Ian Graham* (Chairperson) (Ireland), Guy De Backer (Belgium), Olov Wiklund (Sweden), M. John Chapman (France), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (The Netherlands), Catriona S. Jennings (UK), Ulf Landmesser (Germany), Terje R. Pedersen (Norway), Željko Reiner (Croatia), Gabriele Riccardi (Italy), Marja-Riita Taskinen (Finland), Lale Tokgozoglu (Turkey), W. M. Monique Verschuren (The Netherlands), Charalambos Vlachopoulos (Greece), David A. Wood (UK), Jose Luis Zamorano (Spain)

Additional Contributor: Marie-Therese Cooney (Ireland)

Document Reviewers: Lina Badimon (CPG Review Coordinator) (Spain), Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Stefan Agewall (Norway), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Jan Borén (Sweden), Eric Bruckert (France), Alberto Cordero (Spain), Alberto Corsini (Italy), Pantaleo Giannuzzi (Italy),

Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on August 27, 2016

Evidence-based medicine: Třídý doporučení (Classess of recommendations), Úroveň důkazů (Levels of evidence)

STATINY – I/A

Evropská doporučení prevence

2012 - the Fifth JTF

LDL-ch u vysokého rizika < 2 ,

u velmi vysokého rizika $< 1,8$ mmol/l nebo \geq o 50 % snížit LDL-ch
(pokud se cíl nedaří dosáhnout)

Perk J et al. European Heart Journal 2012; 33: 1635–1701

2016 - the Sixth JTFR

LDL-ch u vysokého rizika $< 2,5$ a alespoň o 50 %

u velmi vysokého rizika $< 1,8$ a alespoň o 50 %

Catapano AL et al. Lipid Guidelines Eur Heart J 2016; 37: 2999-3058.

Primární cílové hodnoty T-Ch a LDL-Ch

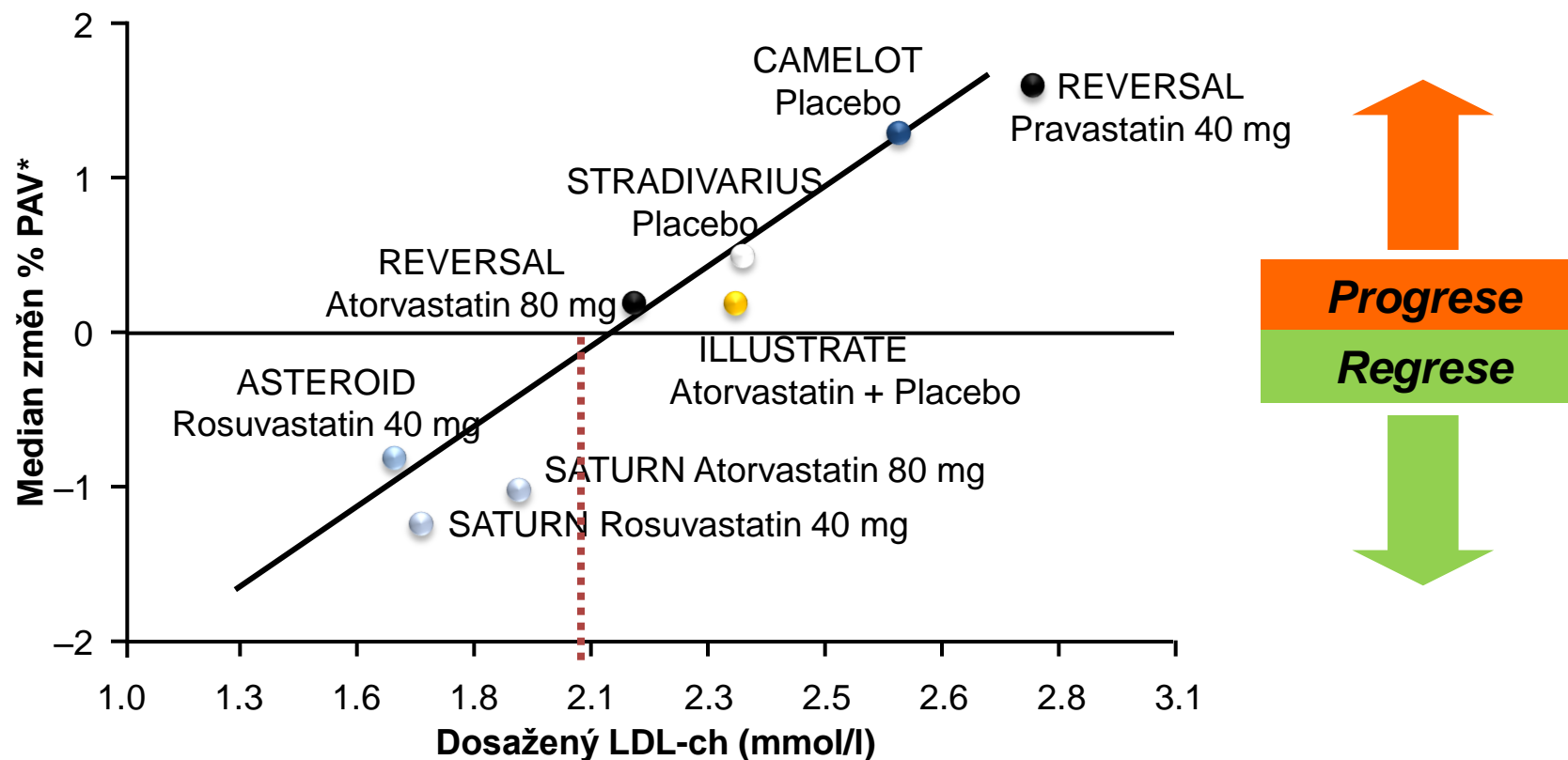
	Populace obecně	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Celkový Ch (mmol/l)	<5	<4,5	<4,0
LDL-Ch (mmol/l)	<3	<2,5	<1,8

nebo \geq o 50 % snížit LDL (pokud se cíl nedaří dosáhnout)

Primární cílové hodnoty T-Ch a LDL-Ch

	Populace obecně	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Celkový Ch (mmol/l)	<5	<4,5	<4,0
LDL-Ch (mmol/l)	<3	<2,5	<1,8
snížení nejméně o 50 % pokud je výchozí LDL-ch <div> <div>2,6 – 5,2</div> <div>1,8 – 3,5</div> </div>			

Vztah mezi dosaženým LDL-ch a změnami procentuálního objemu ateromu (PAV)



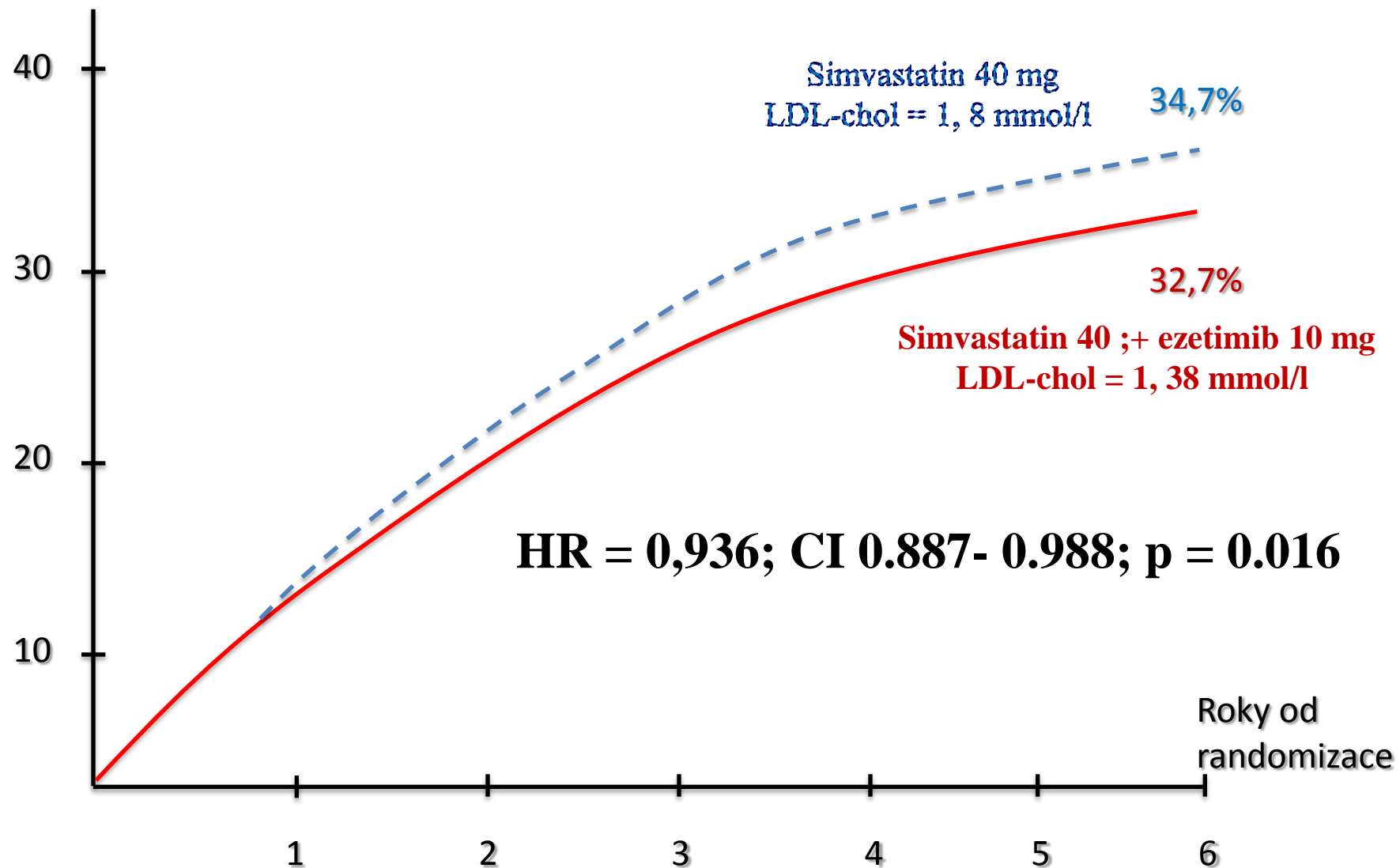
Summary of trials employing IVUS to measure changes in atheroma burden.
Adapted from Puri R, et al. Eur Heart J. 2013;34:1818–1825.

Duální inhibice

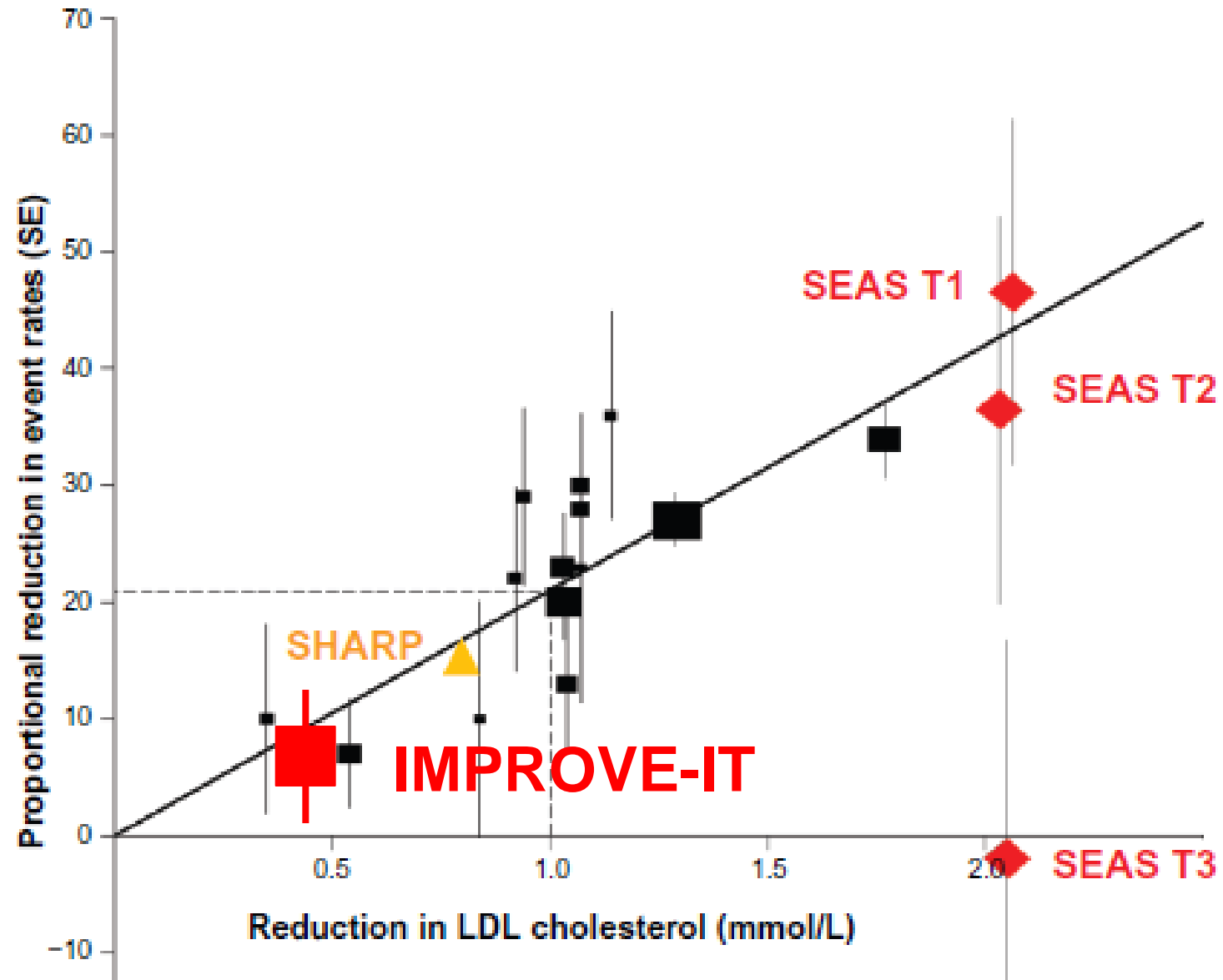


Primární cíle sledování ve studii IMPROVE - IT

Počet příhod v %



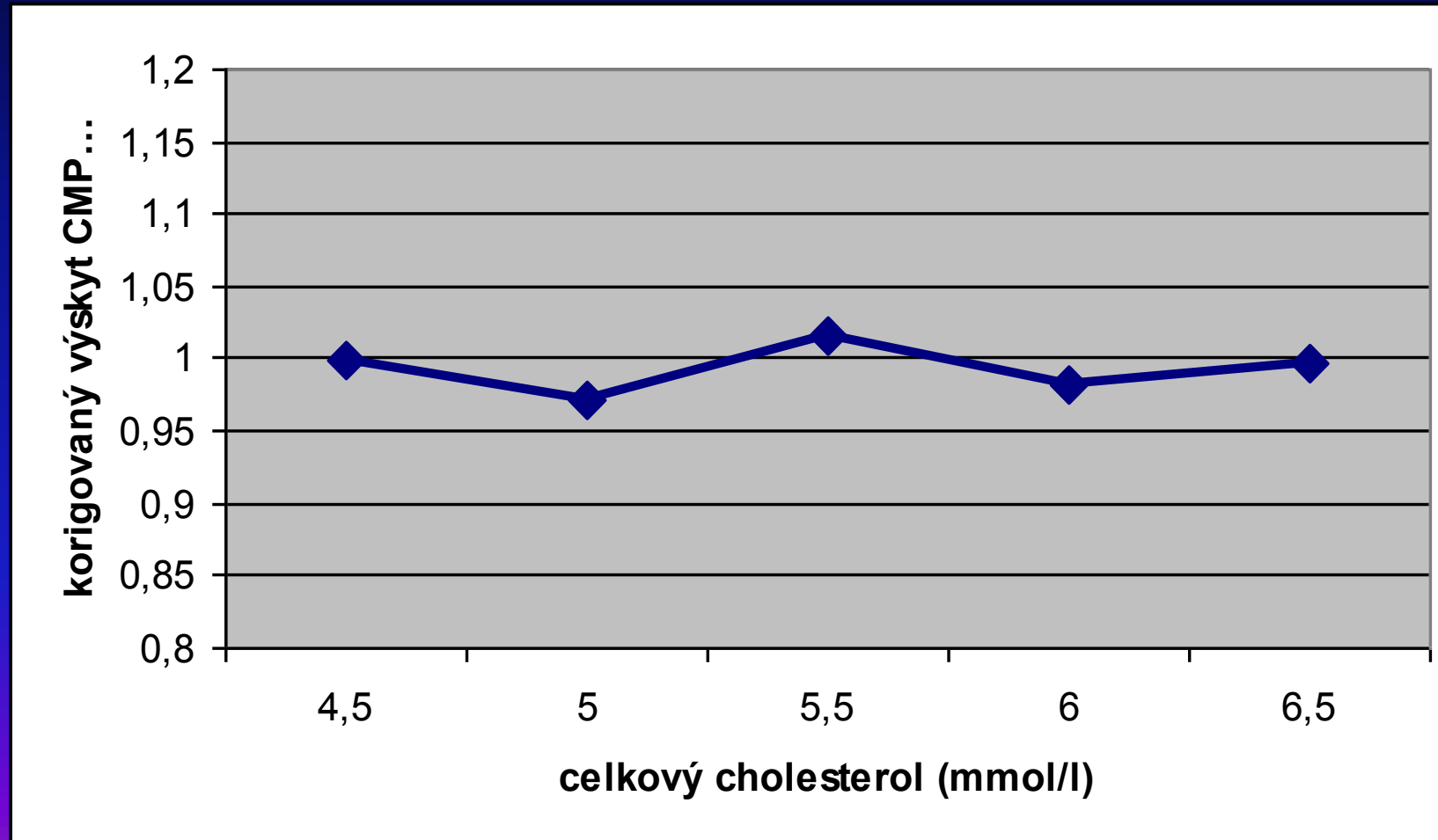
Vztah redukce LDL-chol a redukce KV příhod



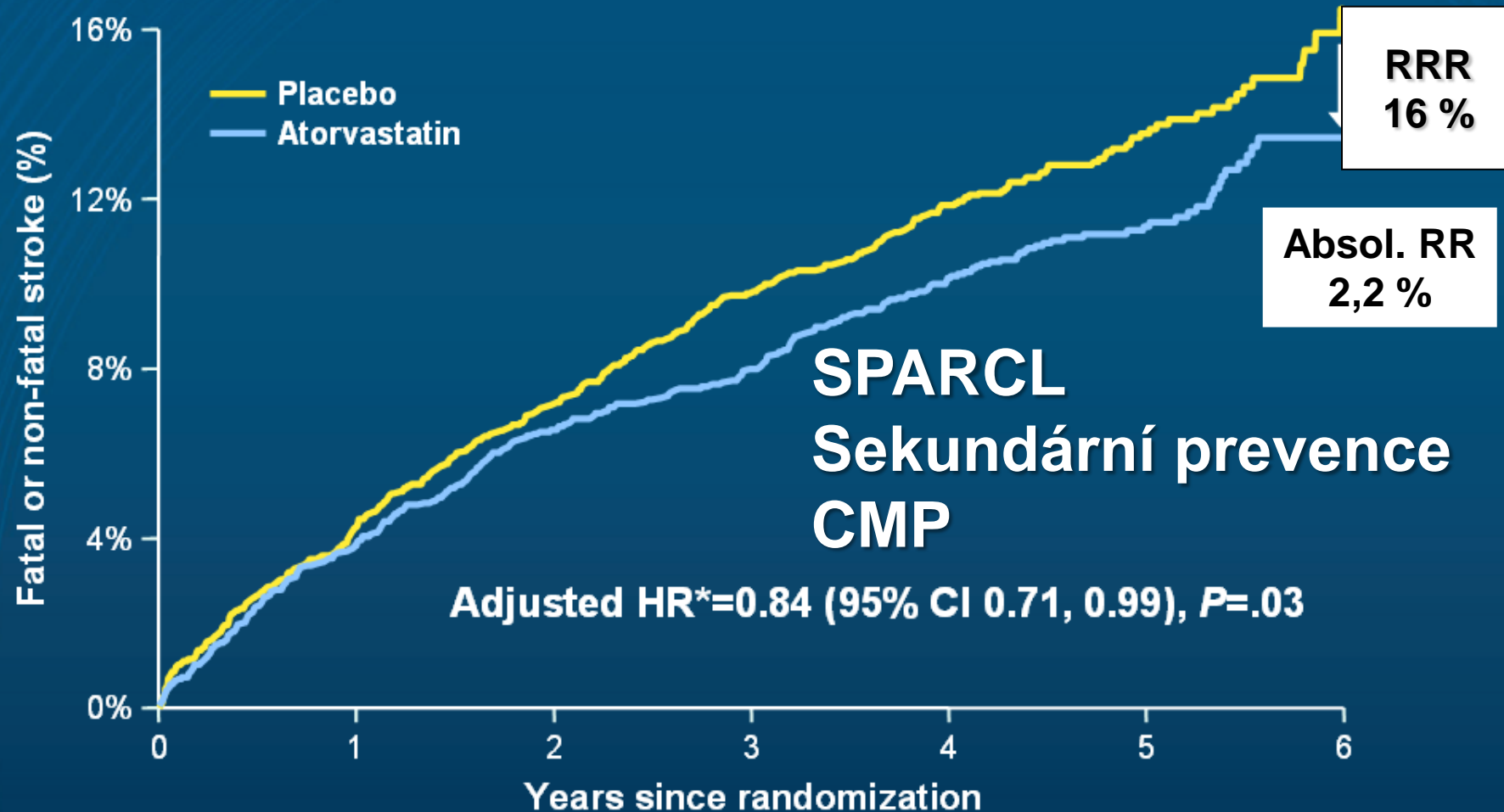
Pokud nedosahujeme cílových hodnot LDL-ch při léčbě statinem

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

Cévní mozkové příhody a hladina cholesterolu



Primary Endpoint: Time to Fatal or Non-Fatal Stroke

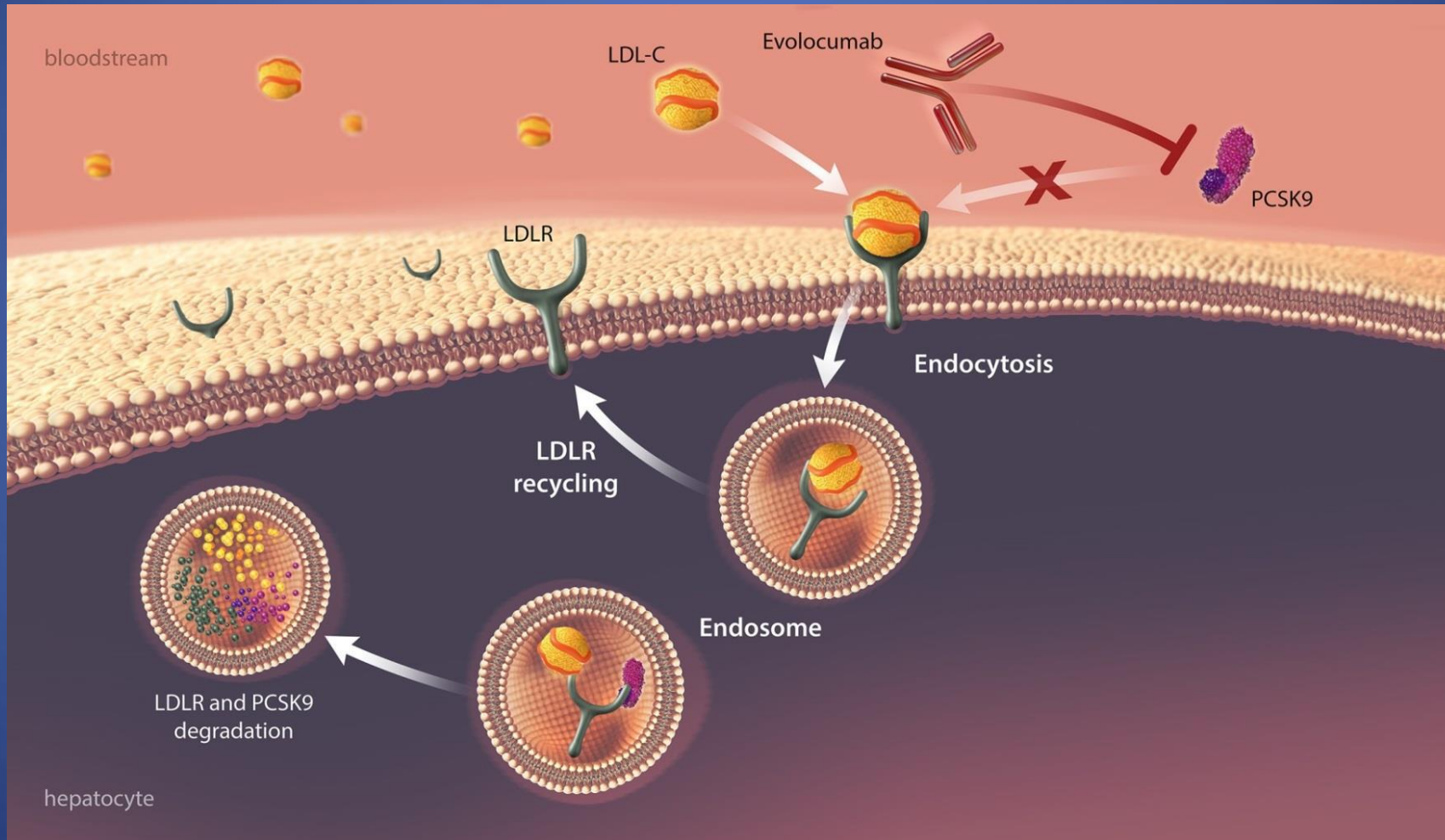


* Treatment effect from Cox proportional hazards models with pre-specified adjustment for geographical region, entry event, time since entry event, gender, and baseline age.

RR, risk reduction; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

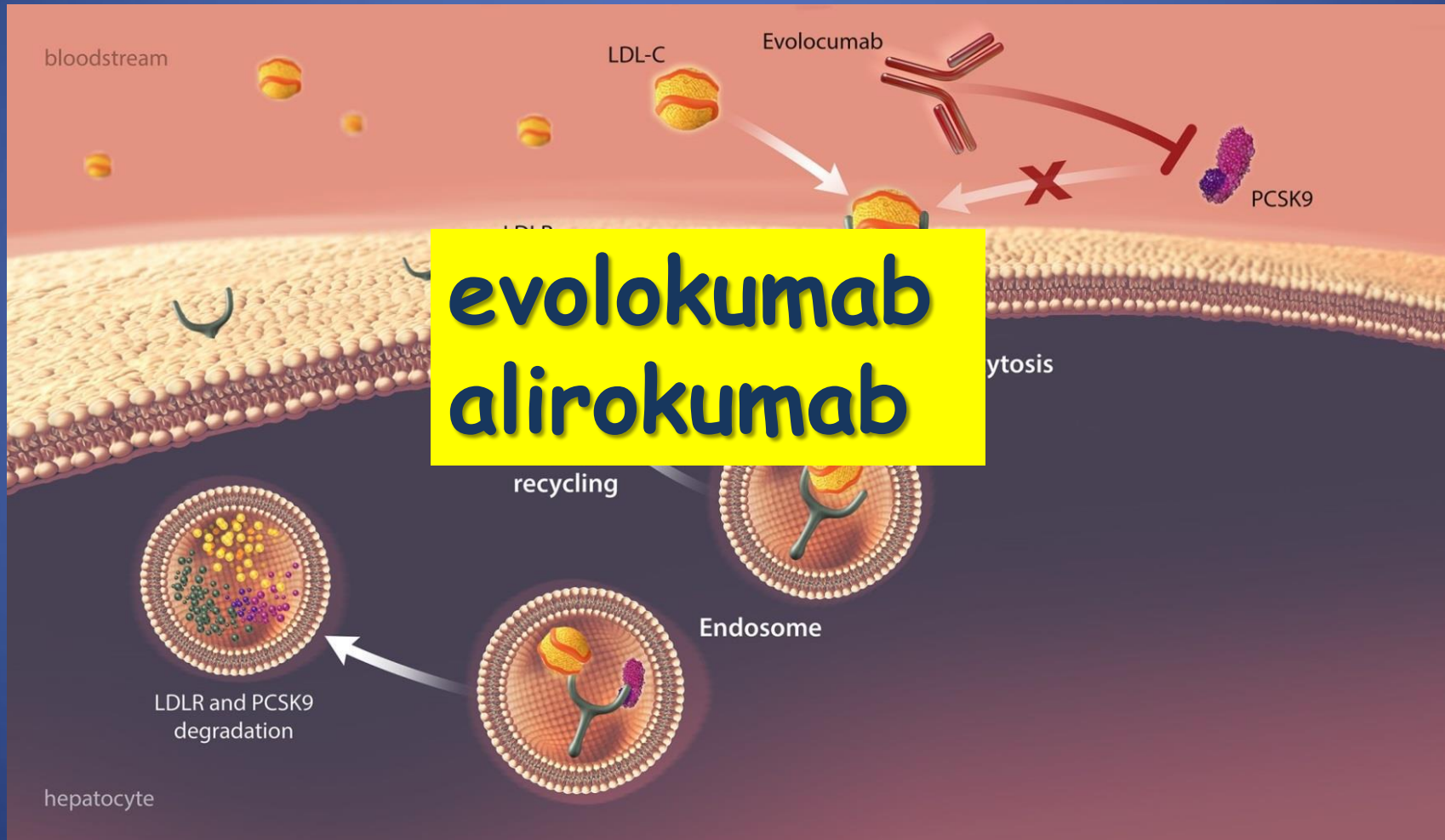
The SPARCL Investigators. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.

Protilátky proti proproteinové konvertáze subtilisinu - kexinu 9 (PCSK 9)



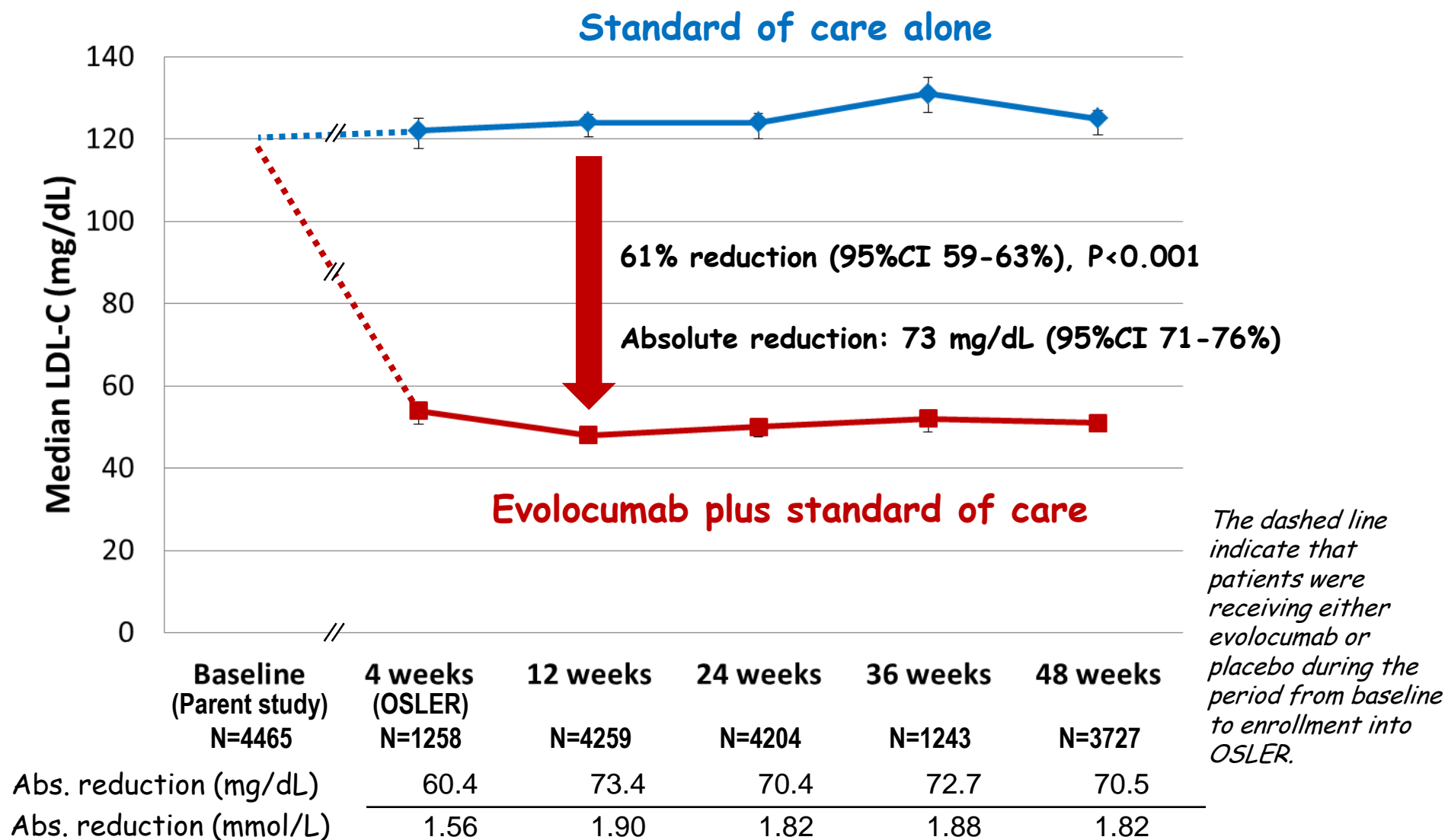
Upraveno dle Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2009;106:9820-9825.
SPC Repatha, březen 2018. SPC Praluent, 2017.

Protilátky proti proproteinové konvertáze subtilisinu - kexinu 9 (PCSK 9)



Upraveno dle Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2009;106:9820-9825.
SPC Repatha, březen 2018. SPC Praluent, 2017.

Snížení LDL cholesterolu - evolokumab



Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedno předplněné pero obsahuje evolocumabum 140 mg v 1 ml roztoku.

Léková forma: Injekční roztok.

Terapeutické indikace: Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie

u dospělých jako přídatek k dietě a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo, 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.

Účinek přípravku Repatha na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl dosud stanoven.

Dávkování a způsob podání: Přípravek Repatha se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném vyškolení, případně vyškolenou osobou k podávání tohoto přípravku.

Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých: Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. *Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů*

ve věku 12 let a starších: Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou

420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Porucha funkce ledvin: Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nebyli studováni a u této skupiny pacientů lze přípravek Repatha používat s opatrností. Porucha funkce jater: Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. Suchý přírodní kaučuk: Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: S přípravkem Repatha nebyly provedené žádné formální lékové studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Repatha byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem.

Při použití kombinace statinu a přípravku Repatha není nutná úprava dávky statinu.

Fertilita, těhotenství a kojení: Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka.

Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v hlavních klinických kontrolovaných studiích u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (4,8 %), infekce horních cest dýchacích (3,2 %), bolest zad (3,1 %), artralgie (2,2 %), chřipka (2,3 %) a nauzea (2,1 %). Bezpečnostní profil u populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií odpovídal profilu prokázanému u populace pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 měsíce.

Držitel rozhodnutí o registraci: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko

Registrační číslo EU/1/15/1016/003

Datum revize textu: březen 2018

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

SC-CZ-AMG145-00035

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1

Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz