

# Sekundární prevence, co je nejdůležitější a na co zapomínáme ?

Prof. MUDr. Michal Vrablík, PhD.

III. interní klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

*Symposium Sanofi na XXXI. Výročném sjezdu ČKS 15.5.2023  
„Sekundární prevence po AKS: Co můžeme zlepšit?“*

# Doporučení bychom měli...

Doporučení pro... | Guidelines

## Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu 2022

(2022 Summary of recommendations for long-term secondary prevention after myocardial infarction)

Petr Ošťádal<sup>a</sup>, Miloš Táborský<sup>b</sup>, Aleš Linhart<sup>c</sup>, Michal Vrablík<sup>d</sup>, Richard Češka<sup>d</sup>,  
Renata Cífková<sup>c,e</sup>, Eva Králíková<sup>f,g</sup>, Věra Adámková<sup>h</sup>, Martin Prázný<sup>d</sup>,  
Zorjan Jojko<sup>ch</sup>

10

Souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po IM

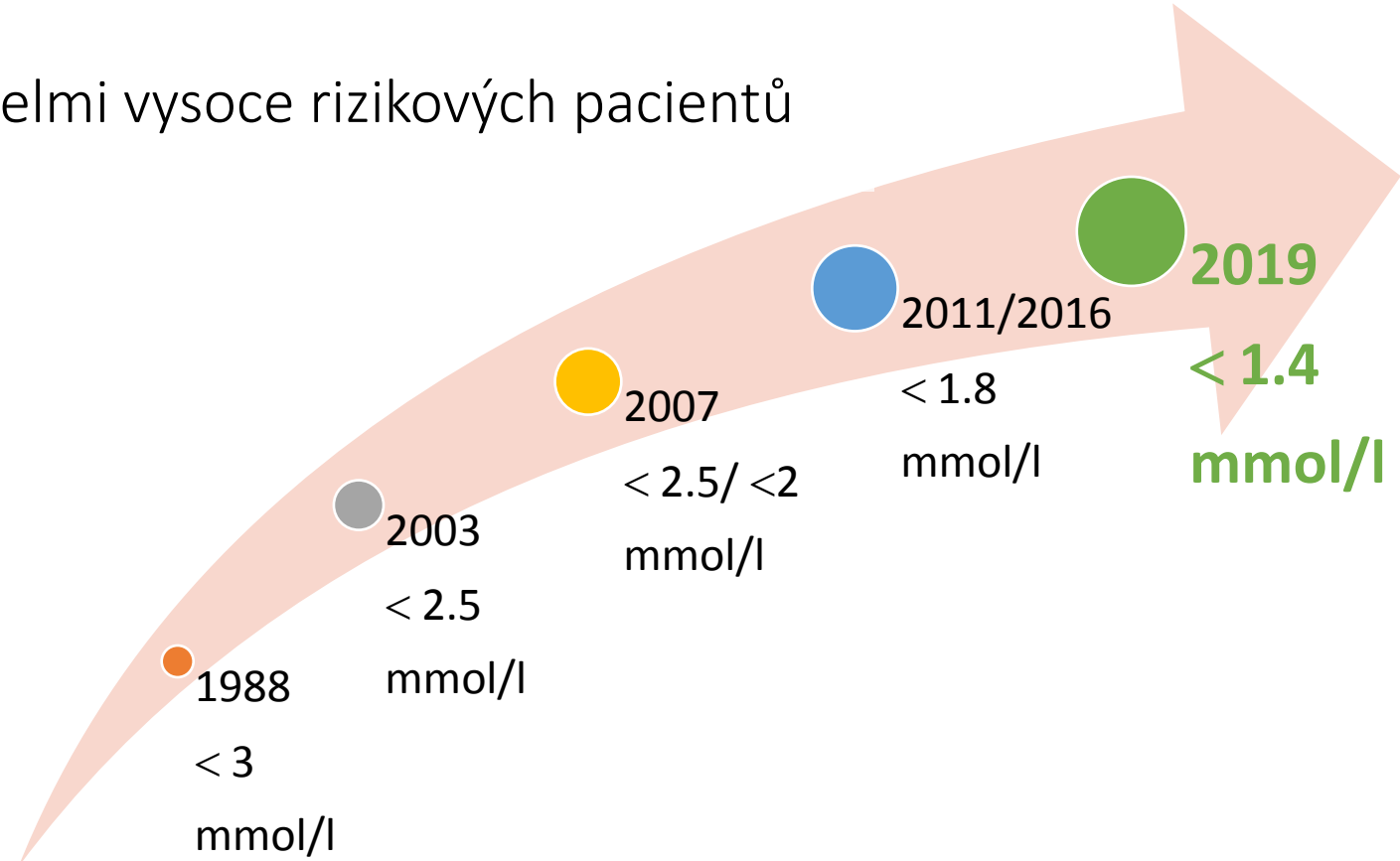
Tabulka 1 – Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u velmi vysoce rizikových pacientů s akutními koronárními syndromy<sup>7</sup>

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
U všech pacientů s AKS bez kontraindikace a bez potvrzené intolerance statinů v anamnéze se doporučuje zahájit nebo pokračovat ve vysoké dávce statinu co nejdříve, bez ohledu na počáteční hodnoty LDL-C.	I	A
Hodnoty lipidů by měly být zkontrolovány 4–6 týdnů po AKS, k ověření snížení LDL-C alespoň o 50 % oproti výchozím hodnotám a dosažení cílové koncentrace LDL-C < 1,4 mmol/l. Současně by měla být posouzena tolerance a bezpečnost léčby a eventuálně upravena dávka statinu.	IIa	C
Pokud není dosaženo cílové hodnoty LDL-C po 4–6 týdnech při maximální tolerované dávce statinu, doporučuje se kombinace s ezetimibem.	I	B
Pokud není cílové hodnoty LDL-C dosaženo ani po 4–6 týdnech navzdory maximální tolerované terapii statiny a ezetimibem, doporučuje se přidat inhibitor PCSK9.	I	B
U pacientů s potvrzenou intolerancí statinu nebo u pacientů, u nichž je statin kontraindikován, by mělo být zváženo nasazení ezetimibu.	IIa	C
U pacientů s AKS, u nichž není dosaženo cílové hodnoty LDL-C, přestože již užívají maximálně tolerovanou dávku statinu a ezetimibu, by mělo být zváženo přidání inhibitoru PCSK9.	IIa	C

AKS – akutní koronární syndrom; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě (low-density lipoprotein cholesterol); PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9. Třídy doporučení: I – je doporučeno, IIa – mělo by být zváženo, IIb – může být zváženo, III – není doporučeno. Úrovně důkazů: A – data pocházejí z více randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz, B – data pocházejí z jedné randomizované klinické studie nebo velkých nerandomizovaných studií, C – shoda názorů odborníků a/nebo malé studie, retrospektivní studie, registry.

# ... a nové důkazy také

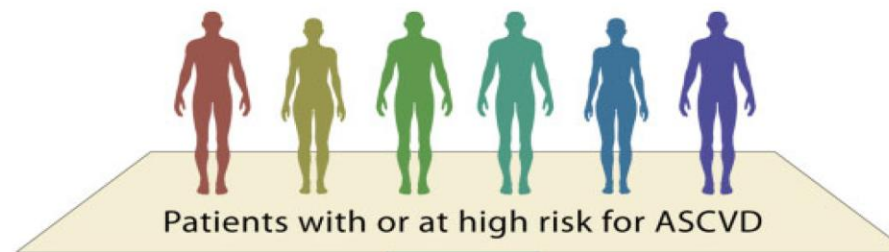
Vývoj cílových hodnot LDL-C u velmi vysoce rizikových pacientů podle doporučených postupů



Wood D et al. *Atherosclerosis* 140 (1998) 199–270  
De Backer et al. *European Heart Journal* (2003) 24, 1601–1610  
Graham I et al. *European Heart Journal* (2007) 28, 2375–2414  
Reiner Z et al. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818  
Mach F et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 111188  
Catapano AL. *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058

# Jak ještě snížit KV riziko...

## Zdroje reziduálního rizika ASKVO a možnosti jeho ovlivnění

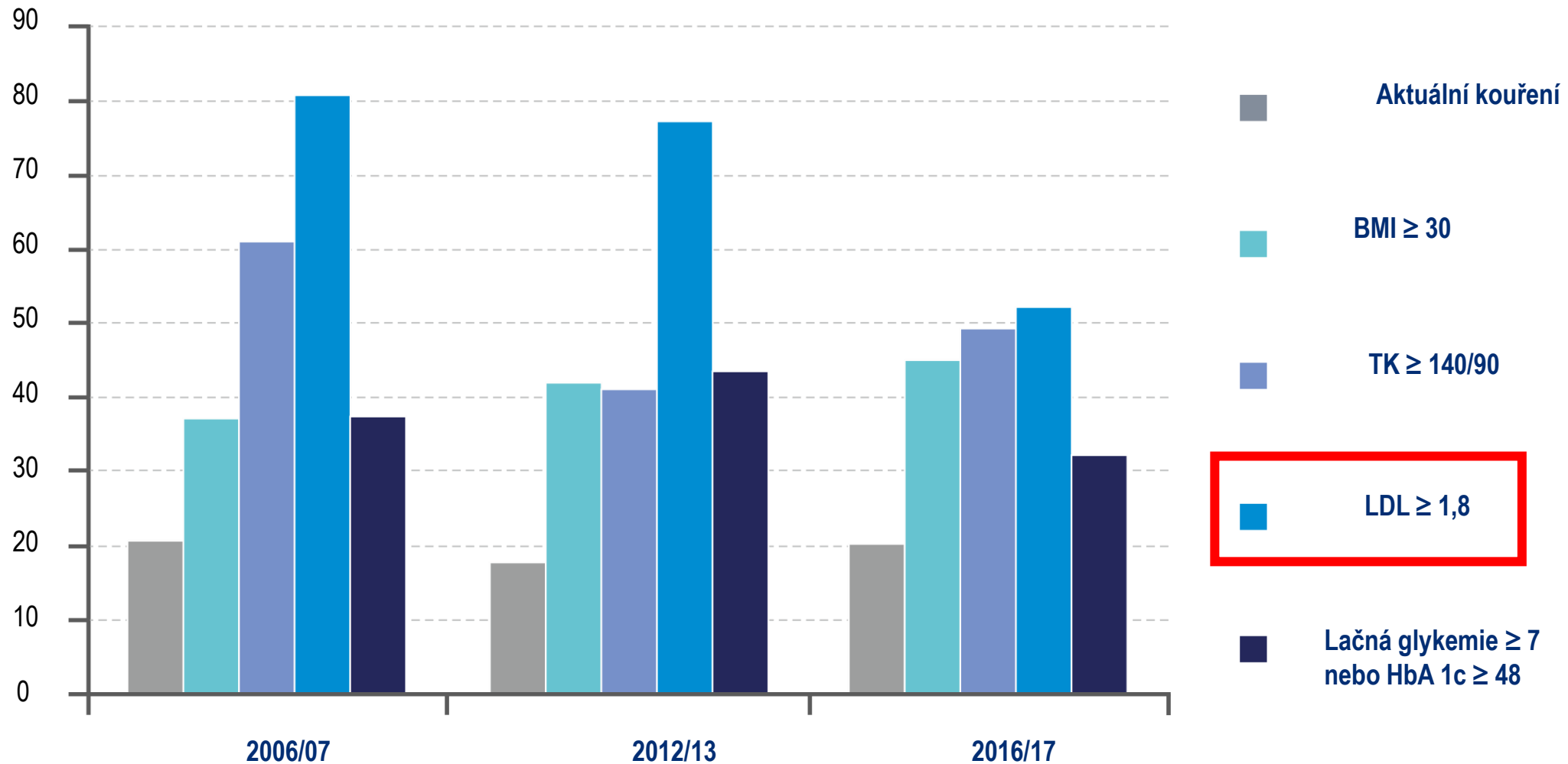


Despite contemporary evidence-based therapies\*, residual risk of ASCVD events persists

Biological Issue	Residual Cholesterol Risk	Residual Inflammatory Risk	Residual Thrombotic Risk	Residual Triglyceride Risk	Residual Lp(a) Risk	Residual Diabetes Risk
Critical Biomarker	LDL-C $\geq$ 100 mg/dL	hsCRP $\geq$ 2mg/L	No simple biomarker	TG $\geq$ 150mg/dL	Lp(a) $\geq$ 50mg/dL	HbA1c Fasting glucose
Potential Intervention	Targeted LDL/Apo B Reduction	Targeted Inflammation Reduction	Targeted Antithrombotic Reduction	Targeted Triglyceride Reduction	Targeted Lp(a) Reduction	SGLT2 Inhibitors GLP-1 Agonists
Randomized Trial Evidence	IMPROVE-IT FOURIER SPIRE ODYSSEY	CANTOS COLCOT LoDoCo2 OASIS-9	PEGASUS COMPASS THEMIS	REDUCE-IT PROMINENT	Planned	EMPA-REG CANVAS DECLARE CREDENCE LEADER SUSTAIN-6 REWIND


# Kde je největší rezerva ?

## Kontrola hlavních rizikových faktorů ve studiích Euroaspire III - V



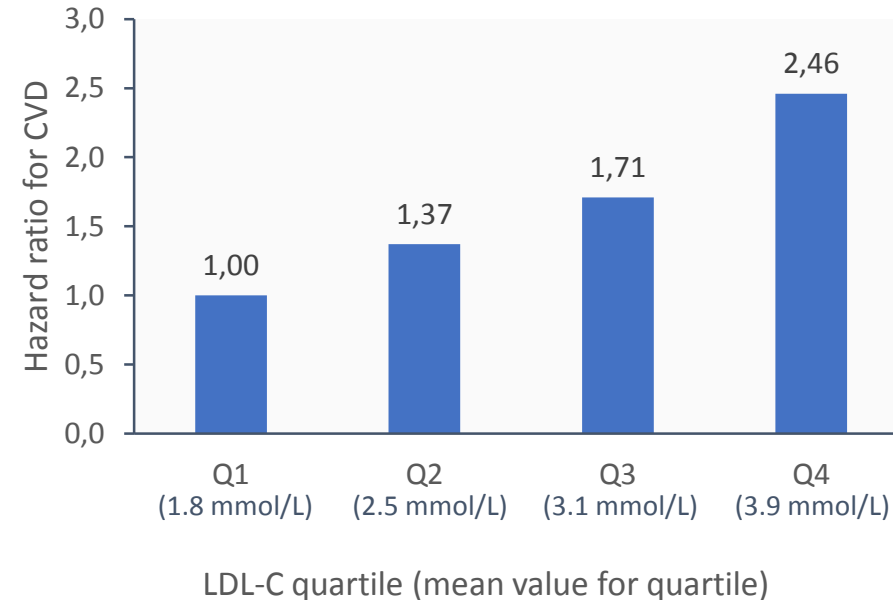
# LDL- C zůstává základním modifikovatelným rizikem ICHS i u DM

**LDL-C is the strongest independent predictor of CHD followed by HDL-C<sup>1</sup>**



Variable	P value
LDL-C	< 0.0001
HDL-C	0.0001
HbA1c	0.0022
SBP	0.0065
Smoking	0.056

**CVD risk appears to increase linearly from an LDL-C quartile average of 1.8 mmol/L<sup>2</sup>**



The 1998 UK Prospective Diabetes Study evaluated risk factors for CHD in 2,693 white patients with T2DM and no evidence of atheroma-related disease for a median follow-up duration of 7.9 years.<sup>1</sup> The Strong Heart Study published in 2000 evaluated CVD risk in 4,549 Native Americans with DM aged 45–74 years (average follow-up 4.8 years).<sup>2</sup>

CHD = coronary heart disease; CVD = cardiovascular disease; HbA1c = glycated hemoglobin; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SBP = systolic blood pressure; UK = United Kingdom.

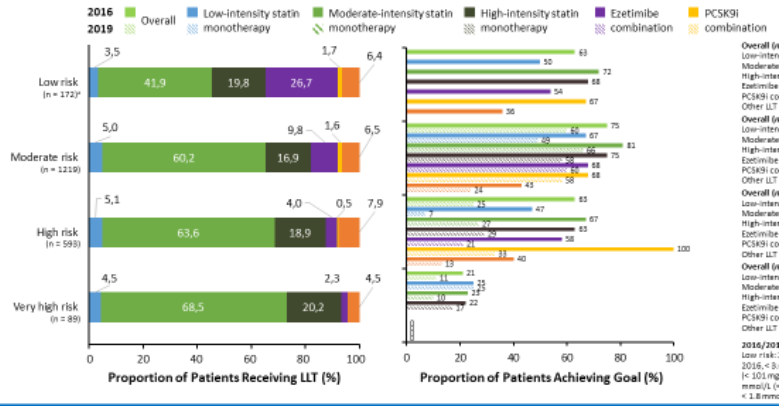
1. Turner RC, et al. *BMJ*. 1998;316:823-828. 2. Howard BV, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:830-835.



# Domácí data nejsou povzbudivá...

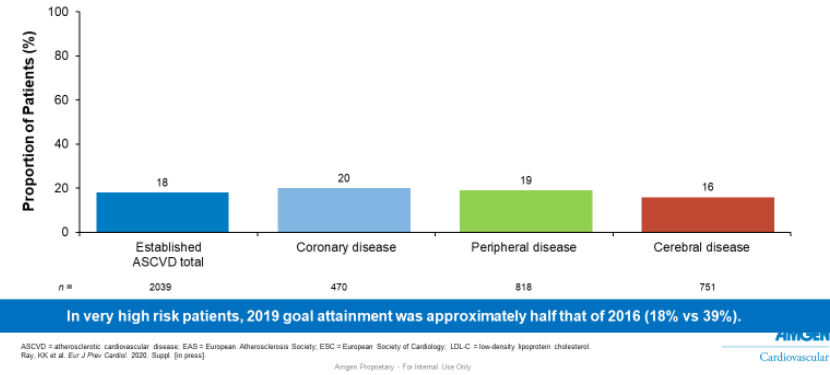
## Studie DA VINCI <sup>3</sup>

75 % osob s nízkým rizikem (primární prevence) mělo LDL-C < 3,0 mmol/l  
60 % této kohorty mělo LDL-C < 2, 5 mmol/l

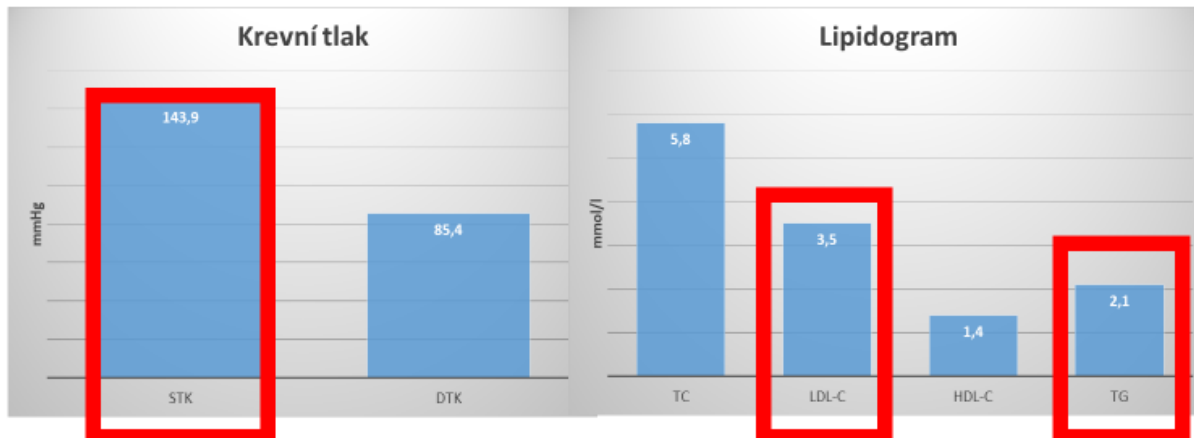


## Among Patients with Established ASCVD, 18% Achieved the 2019 ESC/EAS Very-High Risk Goal of LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL)

1

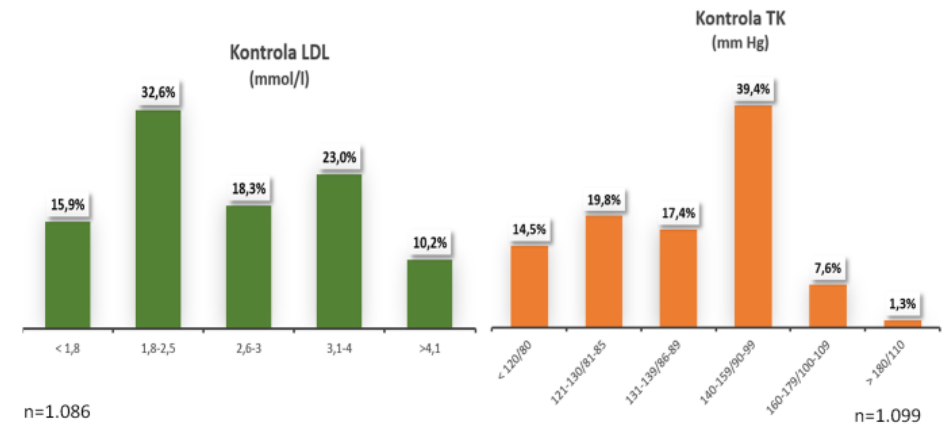


Studie LIPITENCLIDE: 3769 pacientů s nekontrolovanou HT nebo DLP, 3-11/2019, kontrola hlavních RF<sup>2</sup>



## Studie LIPICONTROL: pacienti po KV příhodě a kontrola LDL-C a TK

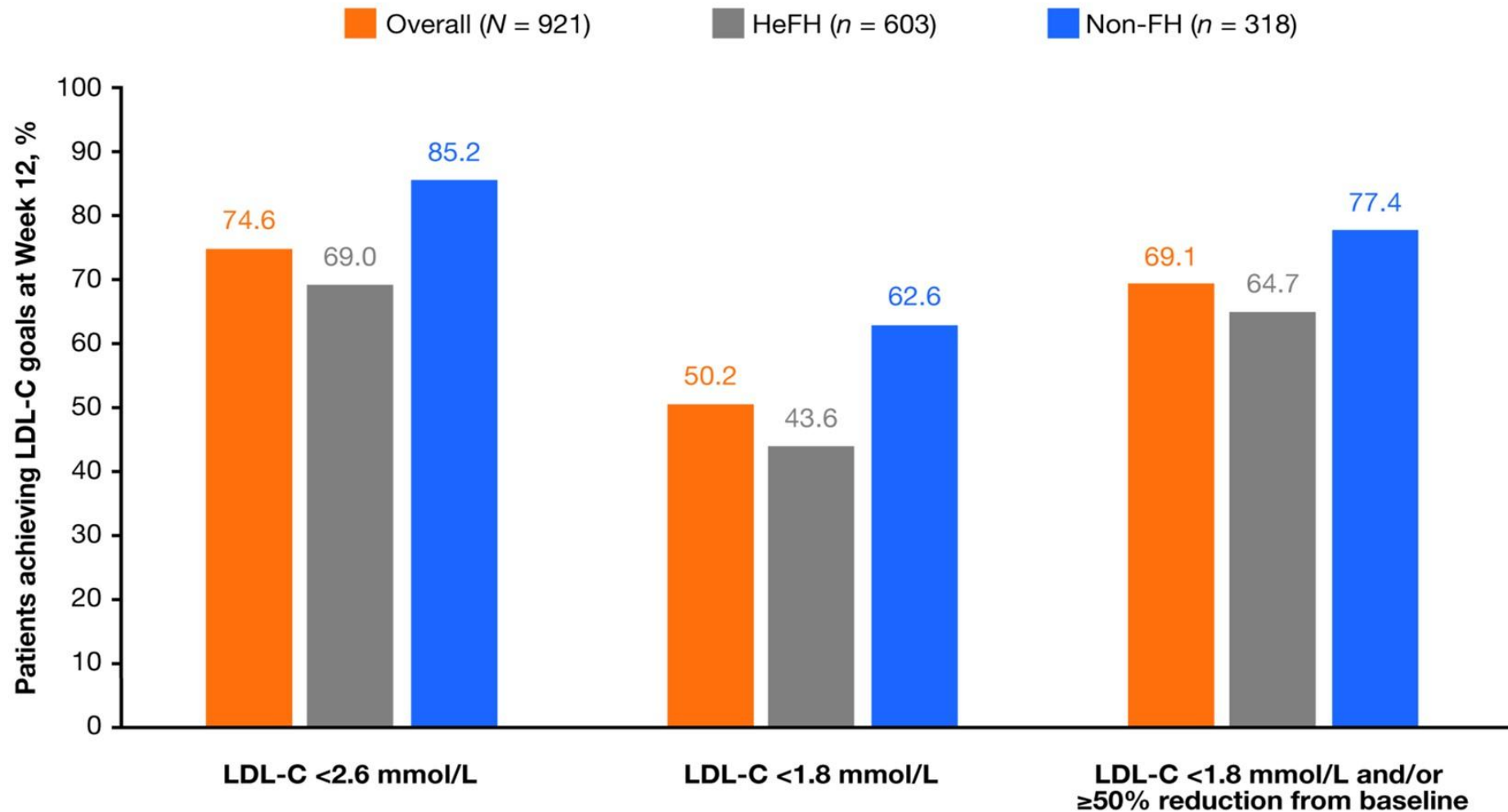
31,7 % pacientů po KV příhodě



- Šatný M, Vrablík M. *AtheroRev* 2020; 5(3): 185-190
- Šatný M et al. *AtheroRev* 2020; 5(2): 117-123
- Ray K, *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020; zwaa047

# Máme možnosti cílových hodnot LDL-C dosáhnout

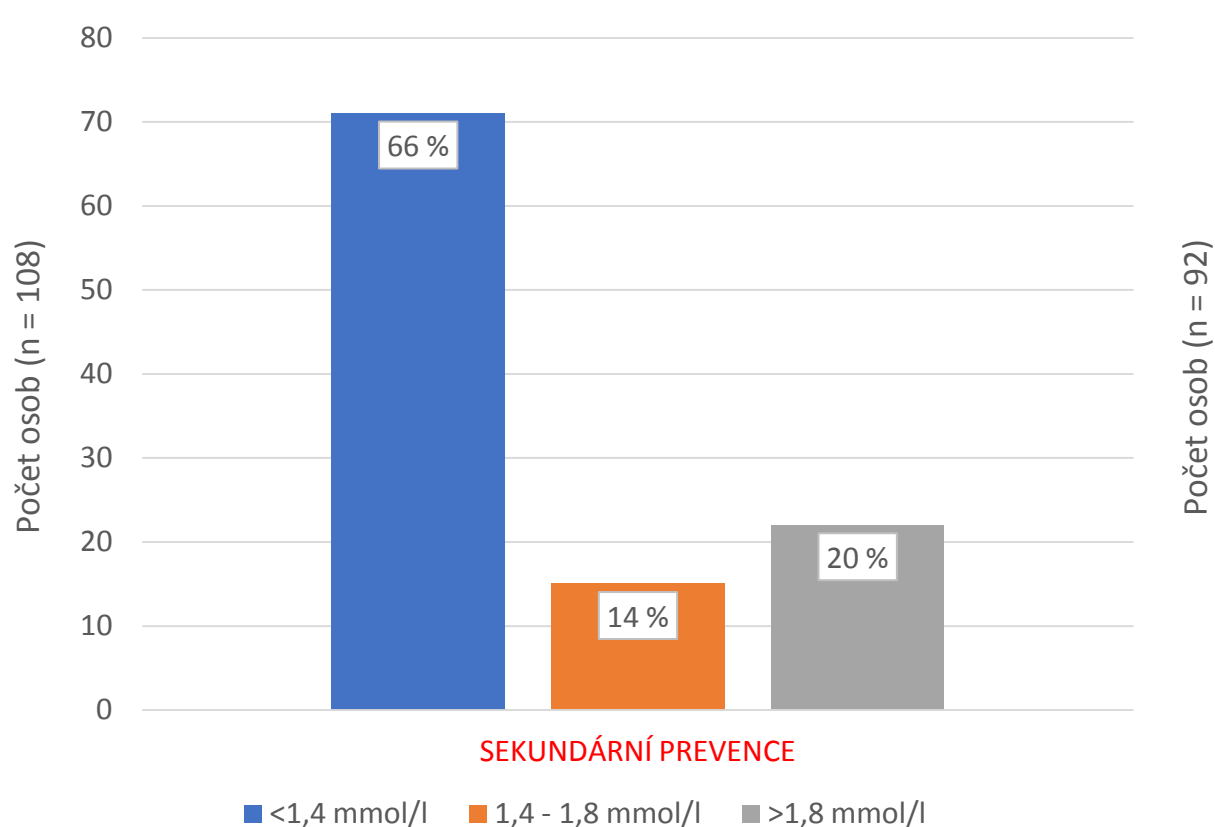
Inhibice PCSK9 alirocumabem ve studii APPRISE





# Umíme to také...

Dosahování cílových hodnot v kohortě 314 pacient



Altschmiedová T, Todorovová V, Češka R. PCSK9 inhibitors in real-world practice. Analysis of data from 314 patients and 2 years of experience in a Center of the Preventive Cardiology.

- Příprava k publikaci



## Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50years. Part II. Clinical Characteristics

Tereza Altschmiedova, Veronika Todorovova\*, Michal Vrablik and Richard Ceska

Third Department of Medicine - Department of Endocrinology and Metabolism of the First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czechia

**Introduction:** Patients with familial hypercholesterolemia (FH) are at increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

**Aim of study:** To perform a retrospective analysis of data to assess the effects of individual lipoproteins and other risk factors (RFs) on the development of ASCVD and to compare these parameters in individuals with versus without ASCVD.

**Patients and methods:** Our study group included a total of 1,236 patients with FH (395 men and 841 women with a mean age of  $44.8 \pm 16.7$  years) attending a single lipid clinic. The diagnosis of FH was established using the Dutch Lipid Clinic Network score (DLCN). Among the 1236 FH patients, 1,008 of them [854 suspected with LDL receptor-mediated FH and 154 with familial defective apolipoprotein B-100 (FDB)] were genetically analysed. Their RFs were assessed based on the patients' clinical characteristics.

**Results:** While patients with ASCVD had higher baseline LDL-C, TC, TG and Lp(a) compared with patients without this diagnosis, this ratio was just the opposite by the follow-up. The highest statistically significant differences were seen in the baseline levels of Lp(a) and, quite surprisingly, TG. Except for Lp(a), the levels of all lipid parameters declined significantly over time. While the incidence of diabetes and arterial hypertension was not higher in our group compared with the general population, these patients were at a more significant risk of ASCVD.

**Conclusion:** Familial hypercholesterolemia is a major RF for the development of ASCVD. While our analysis confirmed the important role of LDL-C, it also corroborated a strong correlation between ASCVD and other lipid parameters, and Lp(a) and TG in particular. Familial hypercholesterolemia is not the only RF and, to reduce cardiovascular risk of their patients, physicians have to search for other potential RFs. Patients diagnosed to have FH benefit from attending a specialized lipid clinic perse.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, Lp(a), ASCVD, RWD

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Alpo Juhani Vuorio,  
University of Helsinki, Finland

#### Reviewed by:

Martin Bogsrud,  
Oslo University Hospital, Norway  
Shun Ishibashi,  
Jichi Medical University, Japan

#### \*Correspondence:

Veronika Todorovova  
veronika.todorovova@vfn.cz

#### Specialty section:

This article was submitted to  
Genetics of Common and Rare  
Diseases,  
a section of the journal  
Frontiers in Genetics

Received: 05 January 2022

Accepted: 02 February 2022

Published: 14 March 2022

#### Citation:

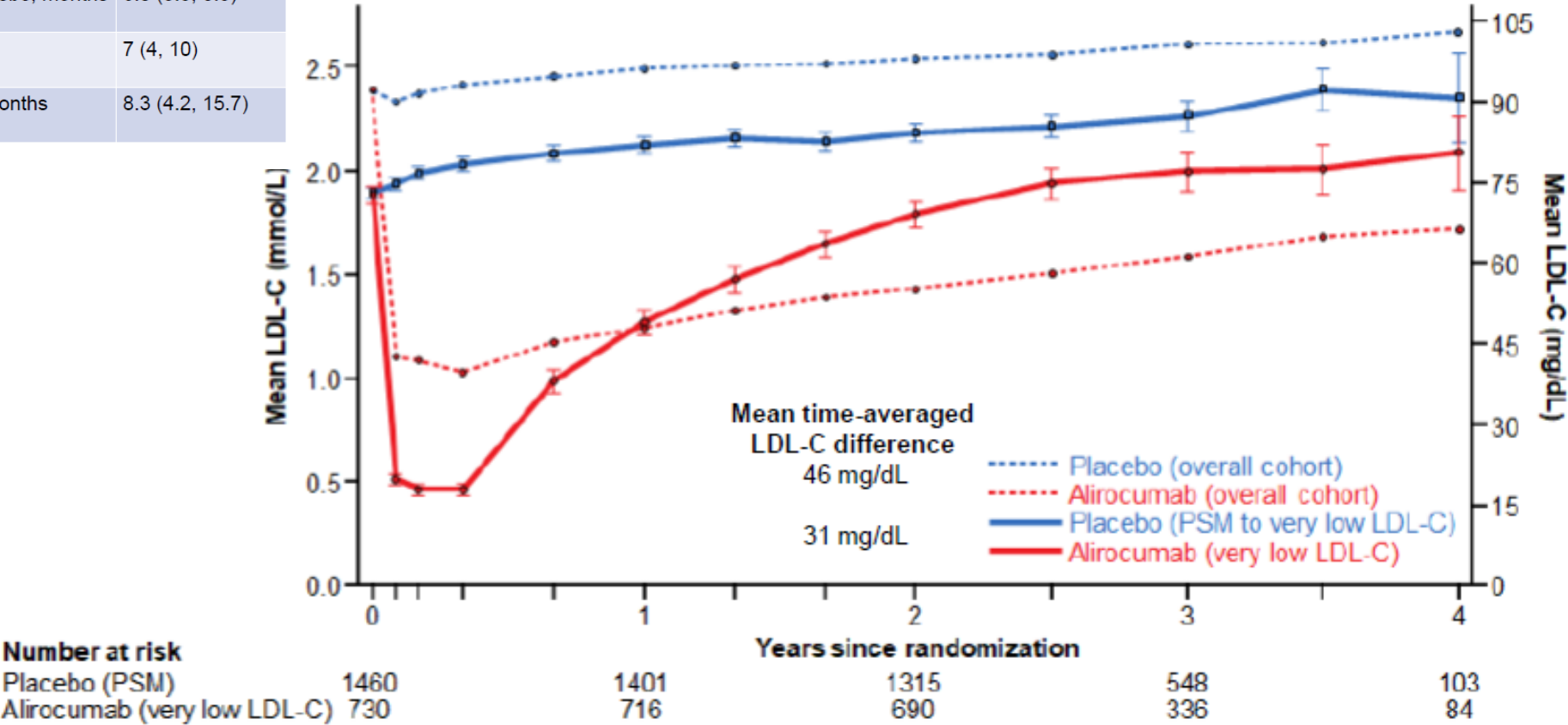
Altschmiedova T, Todorovova V,  
Vrablik M and Ceska R (2022) Familial  
Hypercholesterolemia: Real-World  
Data of 1236 Patients Attending a  
Czech Lipid Clinic. A Retrospective  
Analysis of Experience in More than  
50 years. Part II.  
Clinical Characteristics.  
Front. Genet. 13:849267.  
doi: 10.3389/fgene.2022.849267



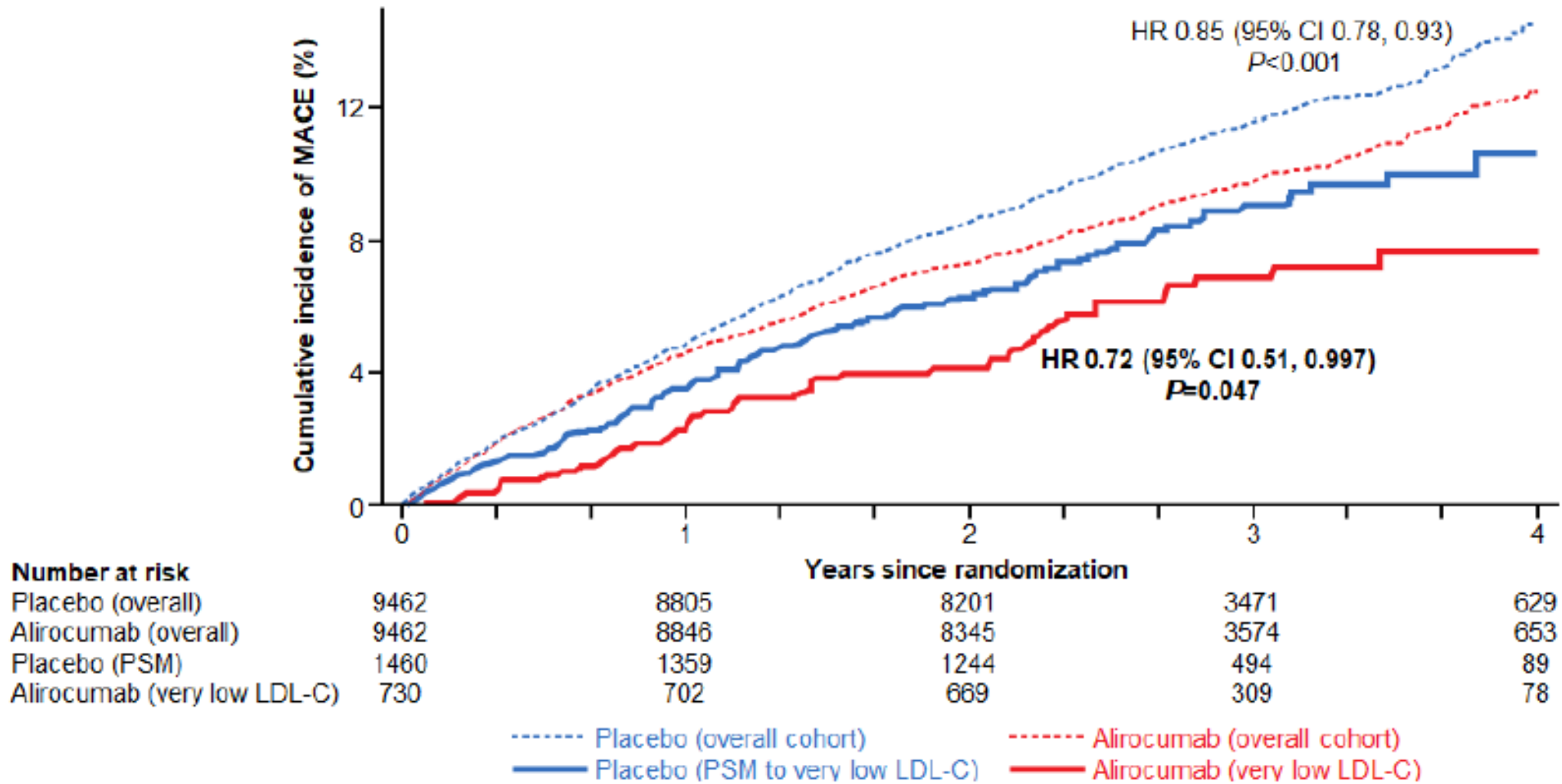
# Post-hoc analýza ODYSSEY Outcomes

## Kohorta 730 pacientů s velmi nízkým LDL-C

Metric	
Time with LDL-C <15 mg/dL before substitution with placebo, months	6.0 (3.3, 8.3)
Minimum achieved LDL-C, mg/dL	7 (4, 10)
Time from randomization to substitution with placebo*, months	8.3 (4.2, 15.7)

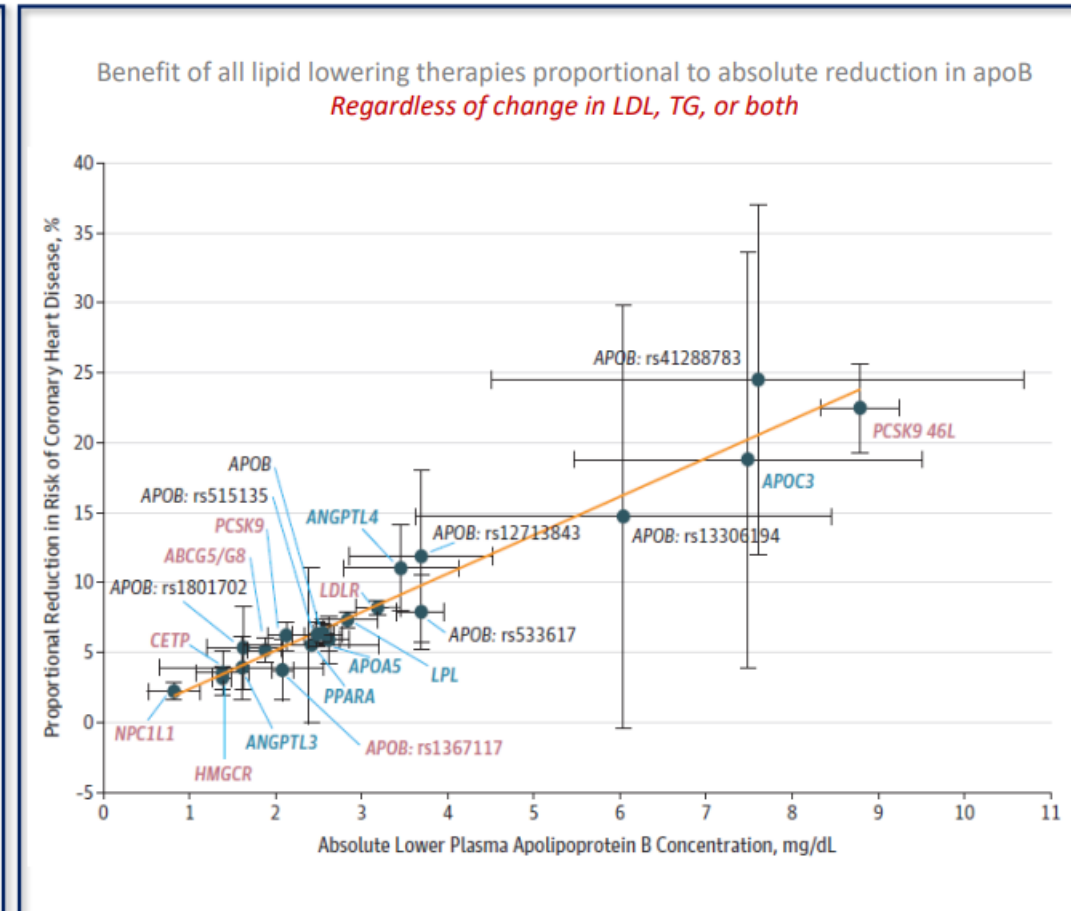
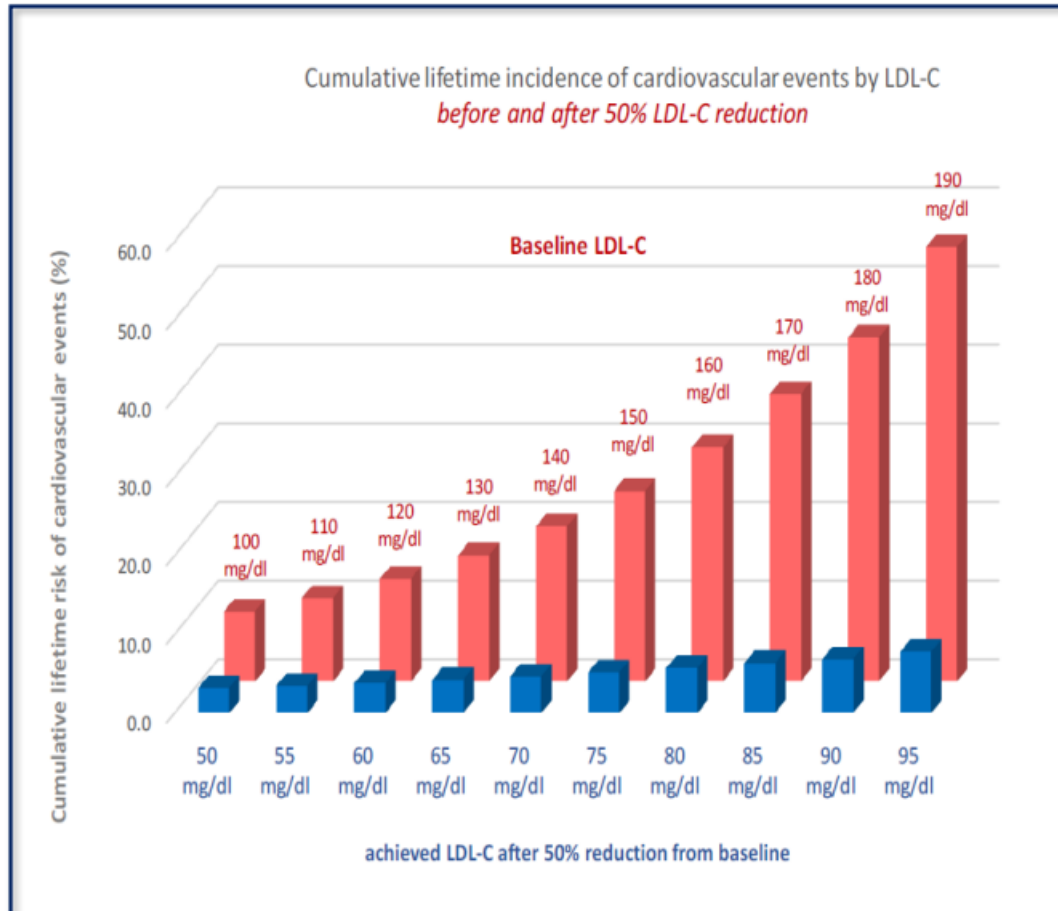


# Kumulativní incidence MACE



# Absolutní redukce celoživotního rizika při 50 % snížení LDL-C

- Benefit je úměrný absolutní redukci LDL-C nezávisle na mechanismu, který vede k zvýšení katabolismu via LDLR
- Benefit je úměrný poklesu apoB pro všechny terapie nezávisle na změně LDL-C nebo TG koncentrací



# Závěr

Snížení LDL-C přináší prognostický benefit ve smyslu redukce rizika aterosklerotických cévních příhod

Doporučení určují léčebné cíle i strategii jejich dosahování

Kombinace hypolipidemické léčby s PCSK9i dovedou k cílovým hodnotám většinu léčených

Rychlá a setrvalá redukce koncentrací aterogenních lipidů pomocí PCSK9i vede ke stabilizaci aterosklerotických lézí a rychle snižuje riziko koronární příhody



#### Zkrácená informace o přípravku

▼ 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 přípravku :** Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku, nebo 300 mg ve 2ml roztoku. **Indikace:** *Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidémie:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. *Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka alirocumabu je 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávaná subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat buď jednu injekci s obsahem 300 mg nebo následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Zkušenost s alirocumabem u pediatrické populace je limitována 18 pacienty ve věku 8 až 17 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH). Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem u dospělých nebyl zjištěn žádný nový bezpečnostní nálezh. U pediatrických pacientů mladších 8 let nebyly studie s alirocumabem provedeny. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. Každé předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Alirokumab má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba alirocumabem musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** Alirokumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice alirocumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání alirocumabu se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alirocumabem. Není známo, zda se alirocumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutně rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání alirocumabu. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Alirokumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** *Časté:* známky a příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, reakce v místě injekce (erytém/zčervenání, svědění, otoky, bolest/citlivost); *Vzácné:* hypersenzitivita, hypersenzitivní vaskulitida, kopřivka, mummální ekzém. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávat v chladničce (2 °C–8 °C). Chránit před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** Praluent 75mg 3 roky, Praluent 150 mg, 300mg 2 roky. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 16.12.2022

Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, které jej účtují jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi ní a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je Praluent 75 mg injekční roztok, Praluent 150 mg a Praluent 300mg injekční roztok v předplněném peru plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Soubra údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.