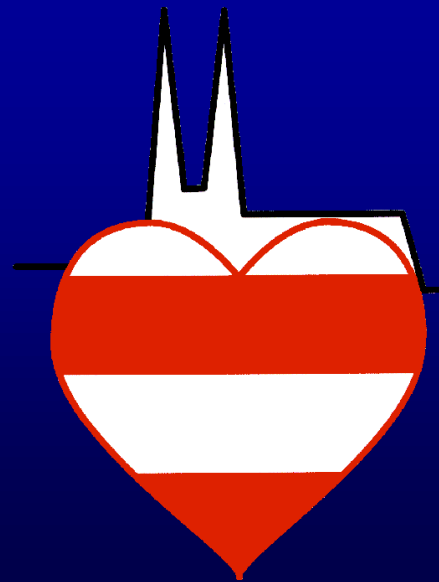
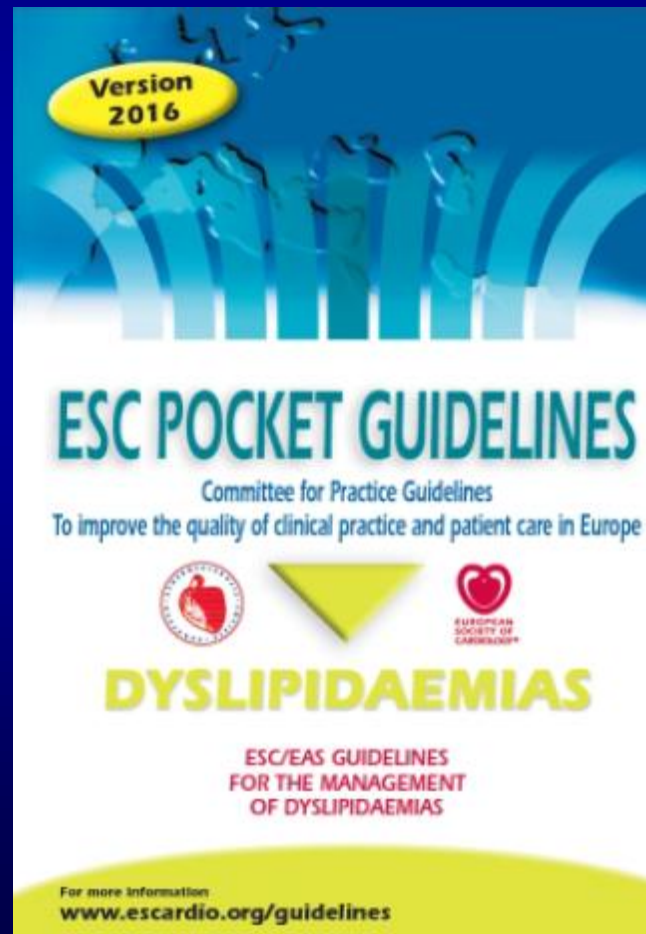


# Jak snířovat cholesterol ?

**řpínar J.**  
**Brno**



# Jak snížovat cholesterol ?



# ESC Pocket Guidelines Application

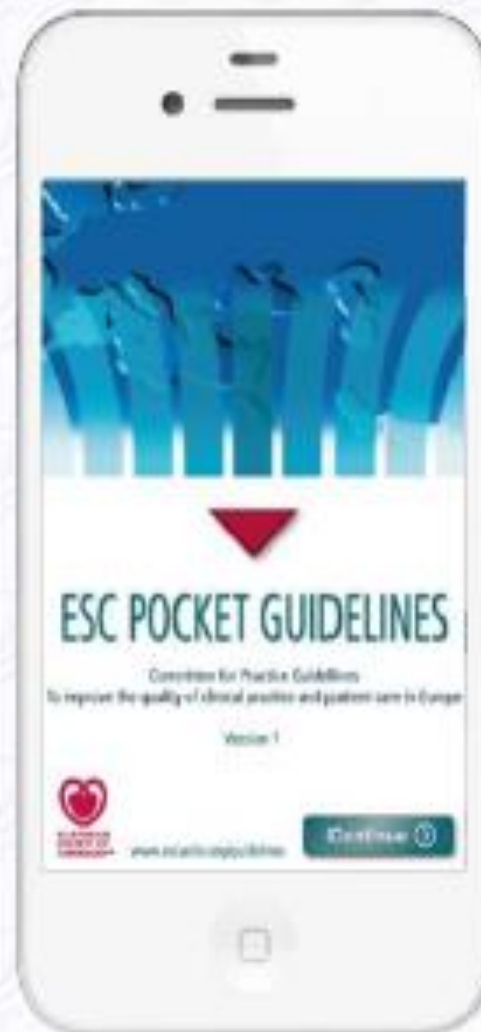


Free for all users  
world wide

ANDROID APP ON  
Google play

Available on the  
App Store

amazon



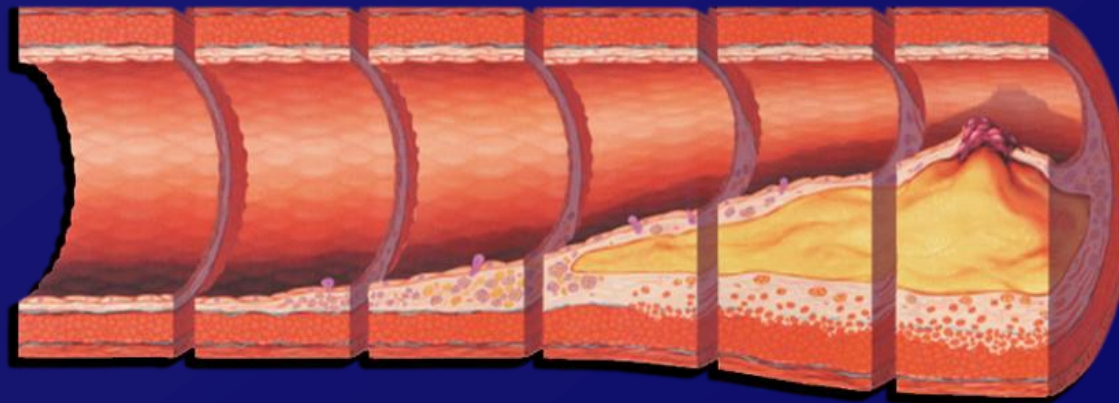
# Rizikové faktory ischemické choroby srdeční

## Neovlivnitelné RF

## Hlavní ovlivnitelné RF

## Vedlejší ovlivnitelné RF

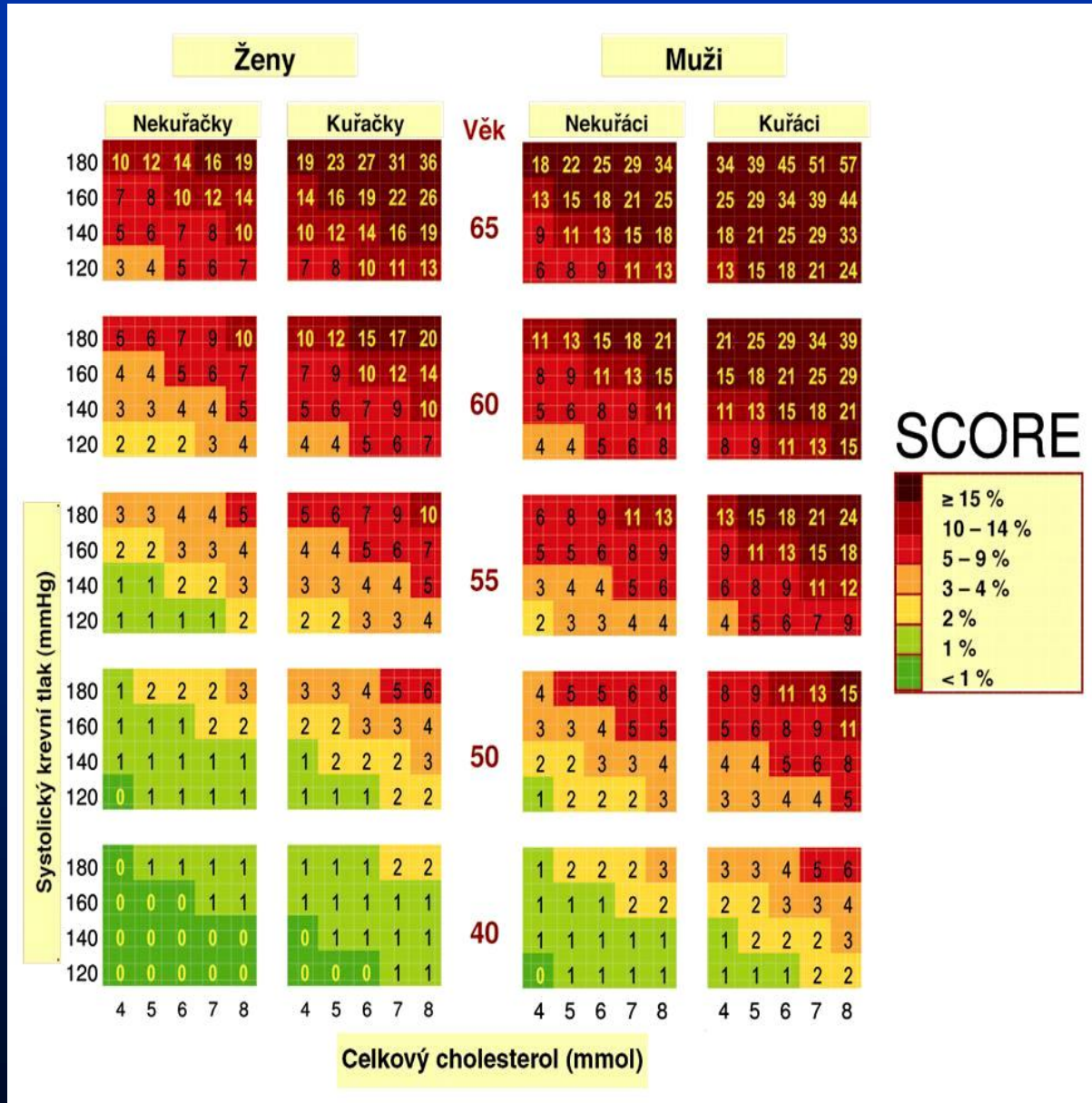
Věk	Hyperlipoproteinemie	Diabetes mellitus
Pohlaví	Krevní tlak	Obezita
Rodinná zátěž	Kouření	Tělesná inaktivita
		Homocystein
		Stres
		CRP - zánět
		Další - stopové prvky
		...



RF = rizikové faktory.

Špinar J.: Ischemická choroba srdeční, Grada 2003

# Desetileté riziko úmrtí na KVO



DM  
Muži 2x  
Ženy 4x

# Relativní desetileté riziko úmrtí na KVO

Systolic blood pressure (mmHg)

Non-smoker

180	3	3	4	5	6
160	2	3	3	4	4
140	1	2	2	2	3
120	1	1	1	2	2
	4	5	6	7	8

Smoker

180	6	7	8	10	12
160	4	5	6	7	8
140	3	3	4	5	6
120	2	2	3	3	4
	4	5	6	7	8

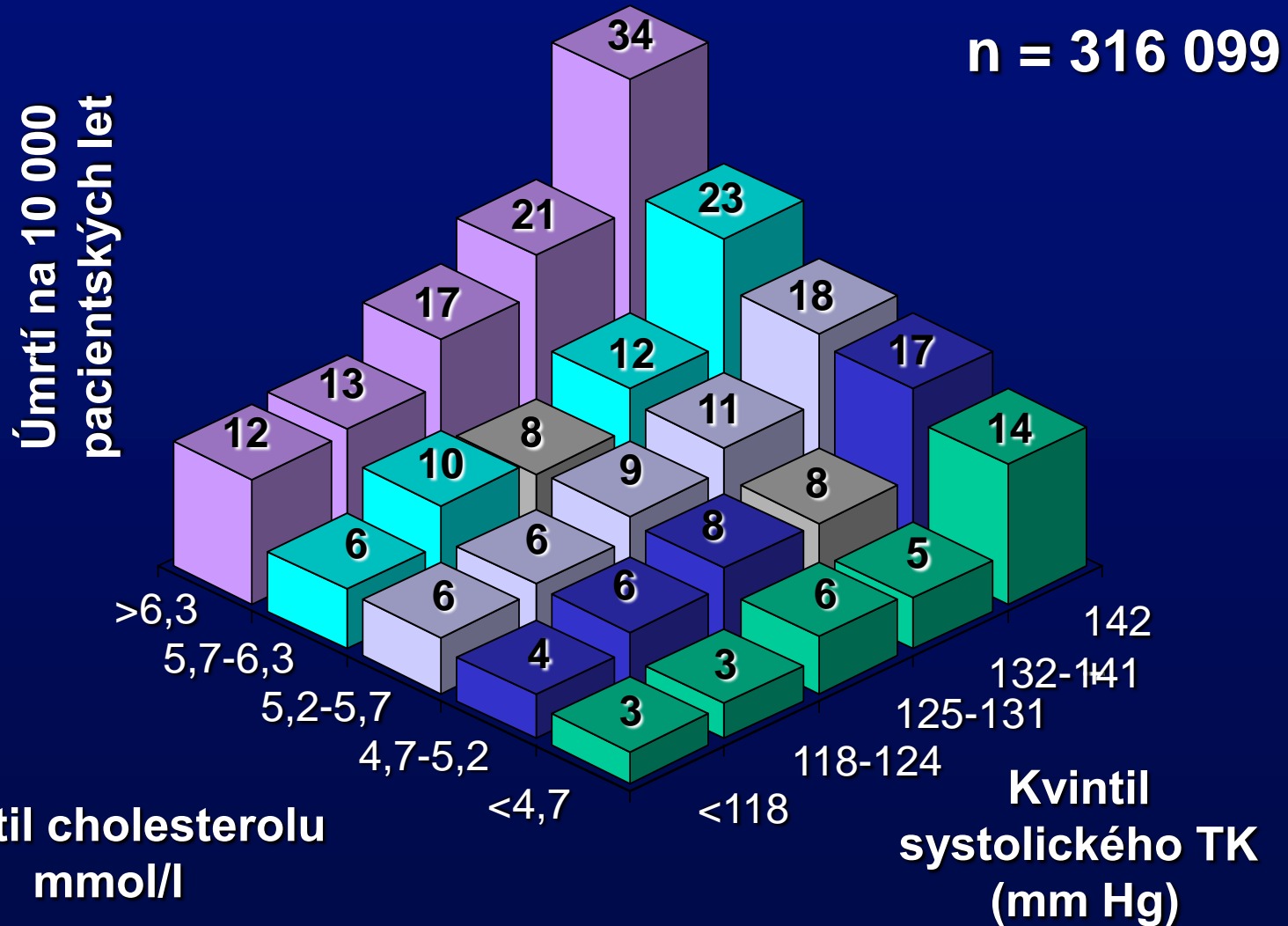
Cholesterol (mmol/L)

# HYPERTENZE, KOUŘENÍ a DYSLIPIDEMIE NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY ÚMRTÍ

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



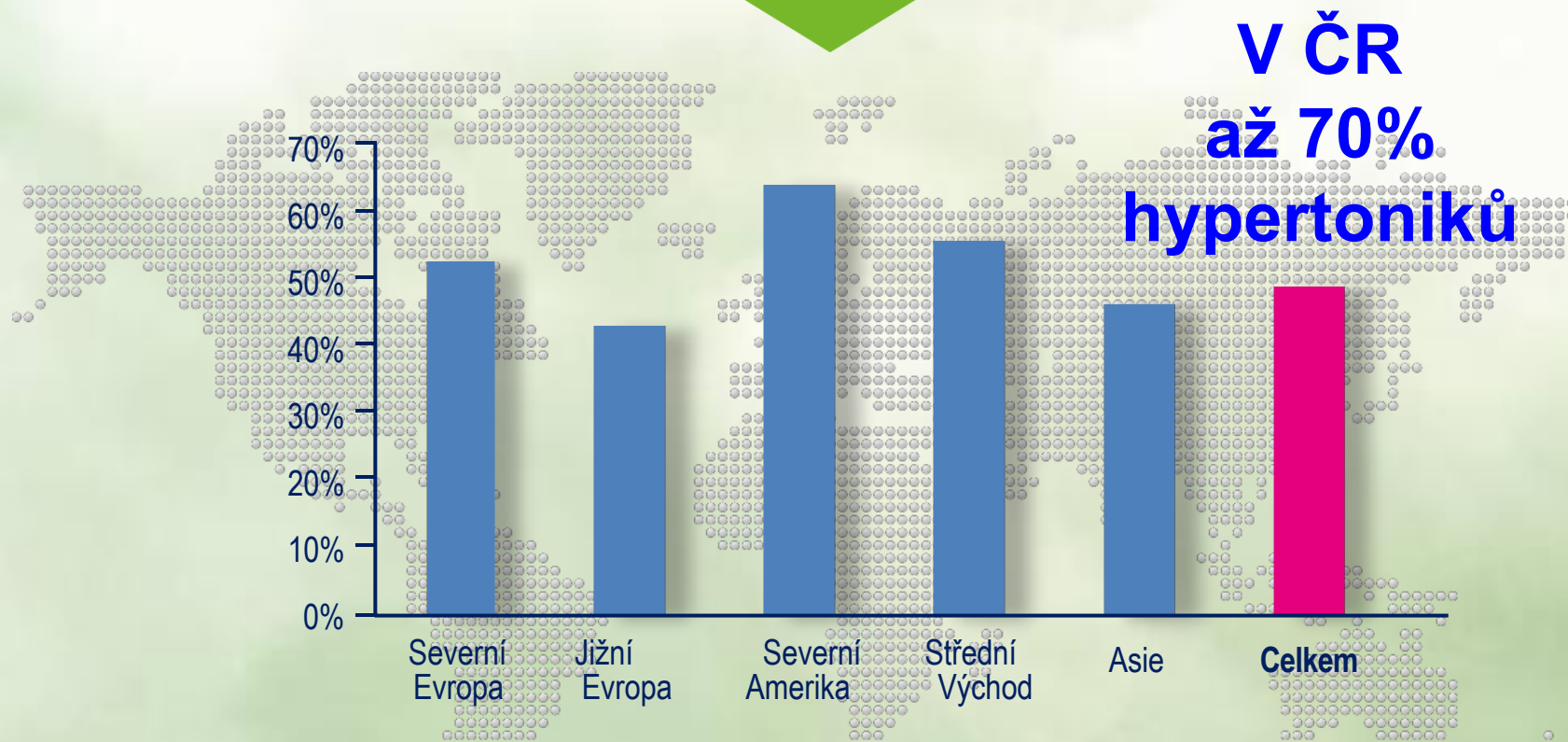
# Aditivní efekt cholesterolu a systolického TK na riziko úmrtí na ICHS



Neaton et al. *Arch Intern Med.* 1992;152:56-64.



# Nejméně každý druhý hypertonik trpí také dyslipidemií



## Prevalence hypercholesterolémie u pacientů s hypertenzí

Data from the cross-sectional i-SEARCH study, including 17 092 outpatients receiving antihypertensive treatment from 26 countries.

# Cíle léčby

## hyperlipoproteinemií 2003

Cílová hodnota cholesterolu

Cílová hodnota LDL cholesterolu

Cílová hodnota triglyceridů

Cílová hodnota HDL cholesterolu

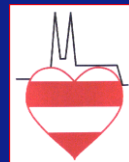
< 5 mmol/l

< 3 mmol/l

< 2 mmol/l

> 1 mmol/l

Běžná klinická praxe





## **2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**

**The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)**

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

**Authors/Task Force Members: Massimo F. Piepoli\* (Chairperson) (Italy), Arno W. Hoes\* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan Agewall (Norway)<sup>1</sup>,**

**Table 5 Risk categories**

<b>Very high-risk</b>	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery.</li> <li>• DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension.</li> <li>• Severe CKD (GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥10%.</li> </ul>
<b>High-risk</b>	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.</li> <li>• Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk).</li> <li>• Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥5% and &lt;10%.</li> </ul>
<b>Moderate risk</b>	SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.
<b>Low-risk</b>	SCORE <1%.

**Table 6 Risk factor goals and target levels for important cardiovascular risk factors**

<b>Smoking</b>	No exposure to tobacco in any form.
<b>Diet</b>	Low in saturated fat with a focus on wholegrain products, vegetables, fruit and fish.
<b>Physical activity</b>	At least 150 minutes a week of moderate aerobic PA (30 minutes for 5 days/week) or 75 minutes a week of vigorous aerobic PA (15 minutes for 5 days/week) or a combination thereof.
<b>Body weight</b>	BMI 20–25 kg/m <sup>2</sup> . Waist circumference <94 cm (men) or <80 cm (women).
<b>Blood pressure</b>	<140/90 mmHg <sup>a</sup>
<b>Lipids<sup>b</sup></b> LDL <sup>c</sup> is the primary target	<p><b>Very high-risk</b> &lt;1.8 mmol/L (&lt;70 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL)<sup>d</sup></p> <p><b>High-risk</b> &lt;2.6 mmol/L (&lt;100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.1 mmol/L (100 and 200 mg/dL)</p> <p><b>Low to moderate risk</b> &lt;3.0 mmol/L (&lt;115 mg/dL).</p>
HDL-C	No target but >1.0 mmol/L (>40 mg/dL) in men and >1.2 mmol/L (>45 mg/dL) in women indicate lower risk.
Triglycerides	No target but <1.7 mmol/L (<150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
<b>Diabetes</b>	HbA1c <7%. (<53 mmol/mol)

# 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%

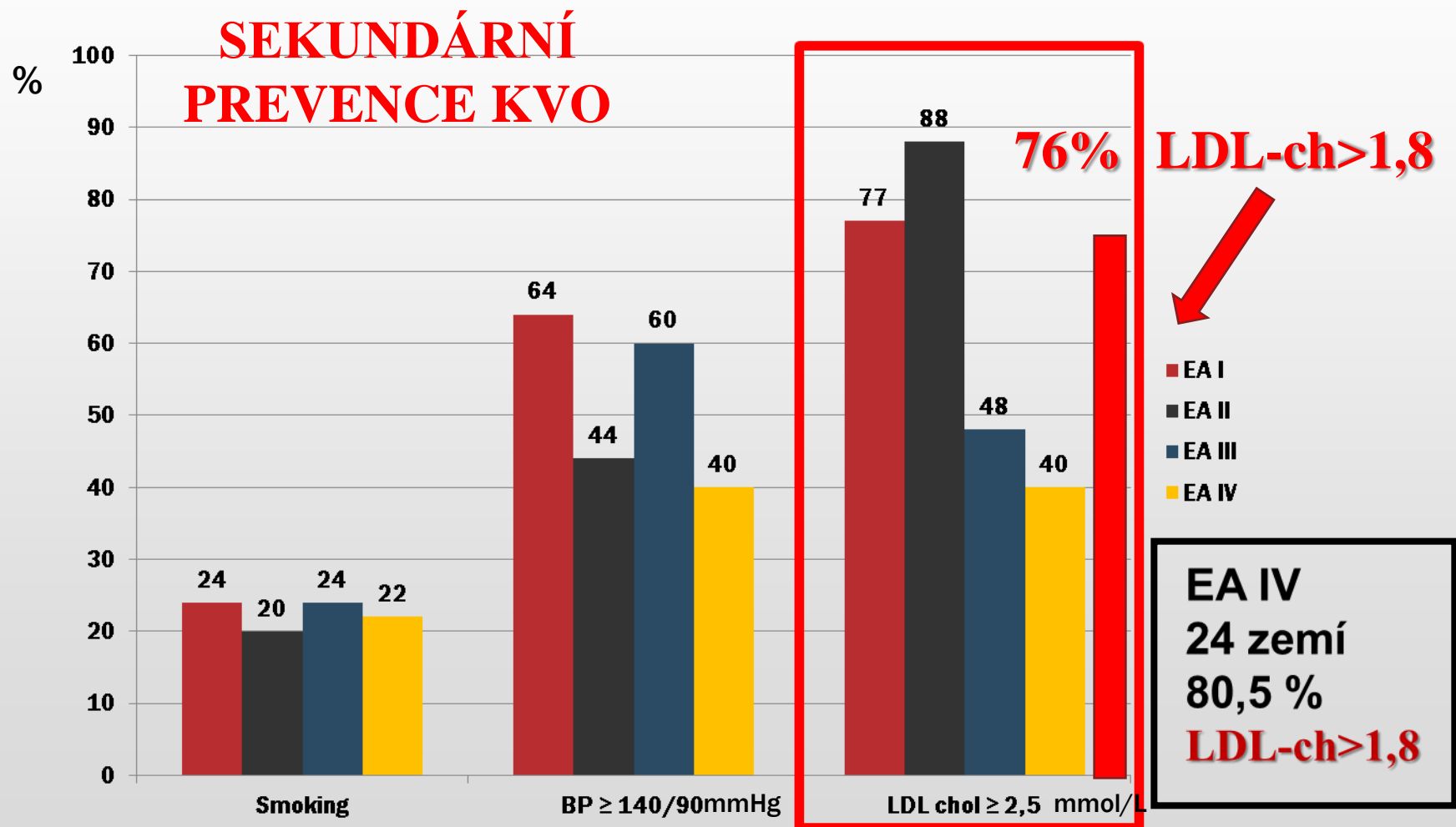
# Cílové hodnoty LDL-ch.

	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko *
LDL-Ch	<b>&lt; 2,6 mmol/l</b>	<b>&lt; 1,8 mmol/l</b> (nebo ↓ o 50 %)

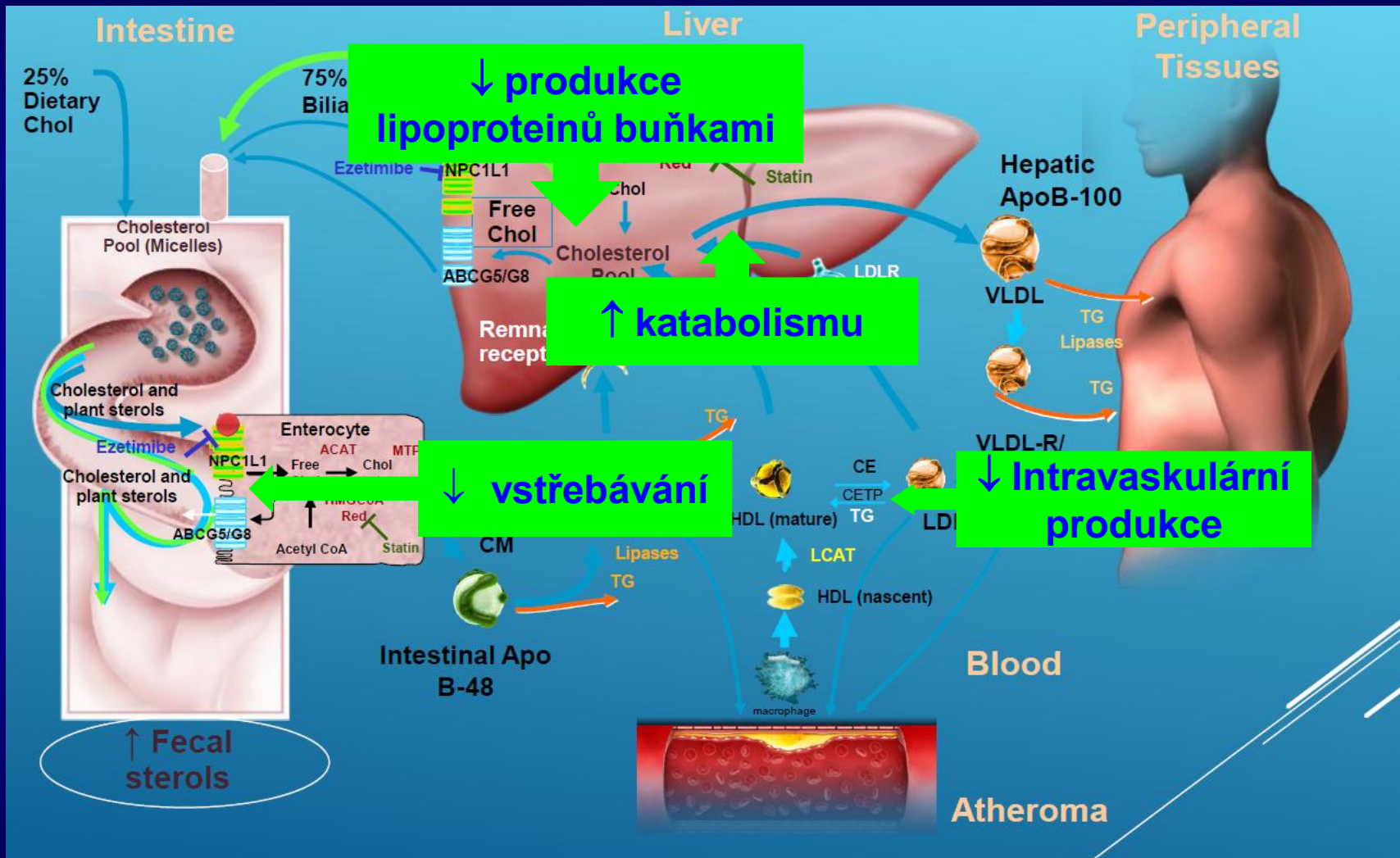
\* KVO; subklinická AS; DM s orgánovým postižením/dalšími RF; SCORE 5-10 %; CKD s GF < 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

Nízké riziko – Score < 5% - LDL-Ch < 3,0 mmol/l

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



# Kudy k nízkému LDL-cholesterolu ?





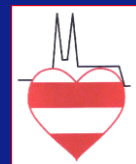
# Kudy k nízkému LDL-c?

*...na cestě ke snížení LDL-c záleží*

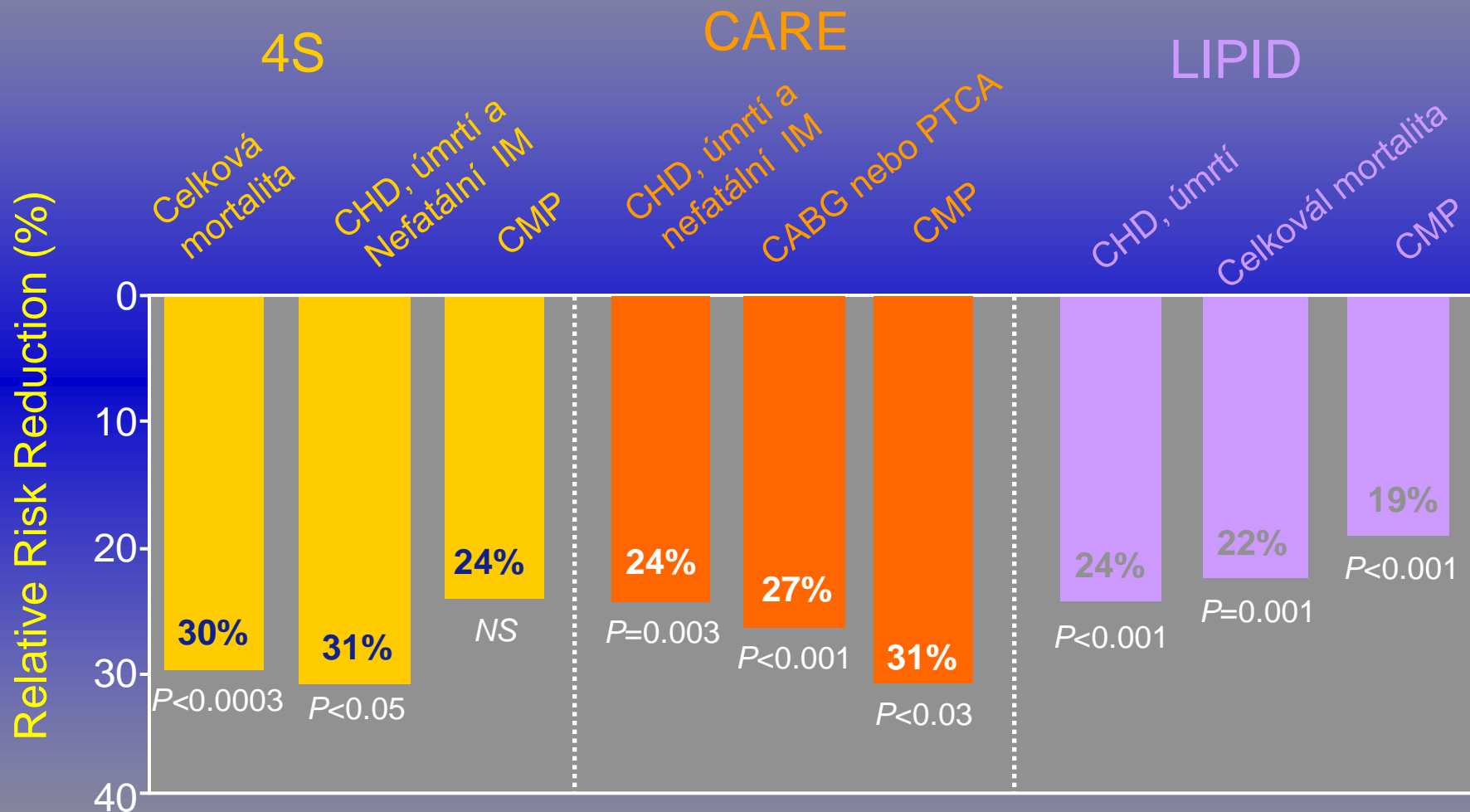
Mechanismus	Možnosti	Výhody	Hlavní nevýhody
↓ <b>Vstřebávání</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pryskyřice</li><li>• Rostlinné steroly/stanoly</li><li>• Ezetimib</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ toxicita</li><li>• ↑ fekální exkrece chol.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ tolerance</li><li>• ↓ účinnost</li></ul>
↑ <b>Katabolismus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Statiny</li><li>• PCSK9 inhibitory</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ účinnost</li><li>• Bezpečnost</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NÚ (statiny málo!)</li><li>• Krátká doba zkušeností (PCSK9 i)</li></ul>
↓ <b>Produkce v hepato/enterocyty</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibráty</li><li>• MTP inhibitory</li><li>• Antisense terapie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ účinnost</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hromadění lp v místě vzniku (steatóza- fibróza)</li></ul>
↓ <b>Produkce v intravaskulárně</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CETP inhibitory</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ účinnost</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Změna kvality lp</li><li>• Bez antiaterogenního efektu</li></ul>

# Vývoj studií se statiny

- Sekundárně preventivní
  - 4S, CARE, LIPID ...
    - srdeční selhání
- Primárně preventivní
  - WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS
  - ...
  - rizikový
- Proti PTCA - AVERT



# Snížení příhod při léčbě statiny - sekundární prevence



Pedersen et al. *Lancet* 1994;344:1383-9.

Sacks et al. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.

LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

# Volba léčebného postupu podle rizika a 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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

# Volba léčebného postupu podle rizika a LDL-c ...když režimová opatření nestačí...

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	Statin, statin, statin, statin, statin, statin,
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Statin, statin,		
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Statin, statin,				
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Statin, statin,				
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

# Design studie



Pacienti stabilizovaní po akutním koronárním syndromu ACS  $\leq 10$  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

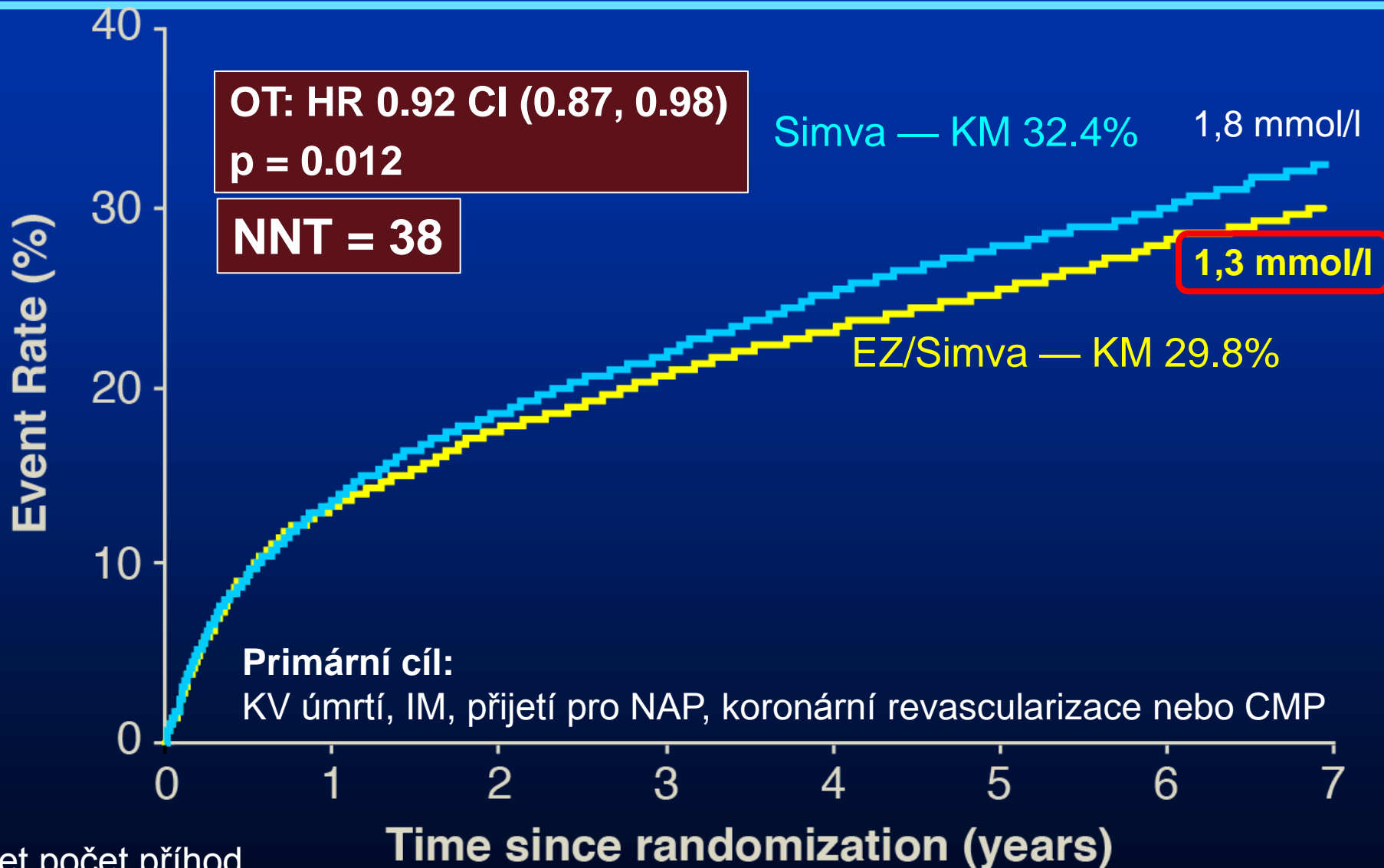
*90% síla k prokázání  
rozdílu~9%*

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

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

# 18 144 pacientů po AKS ≤ 10 dní

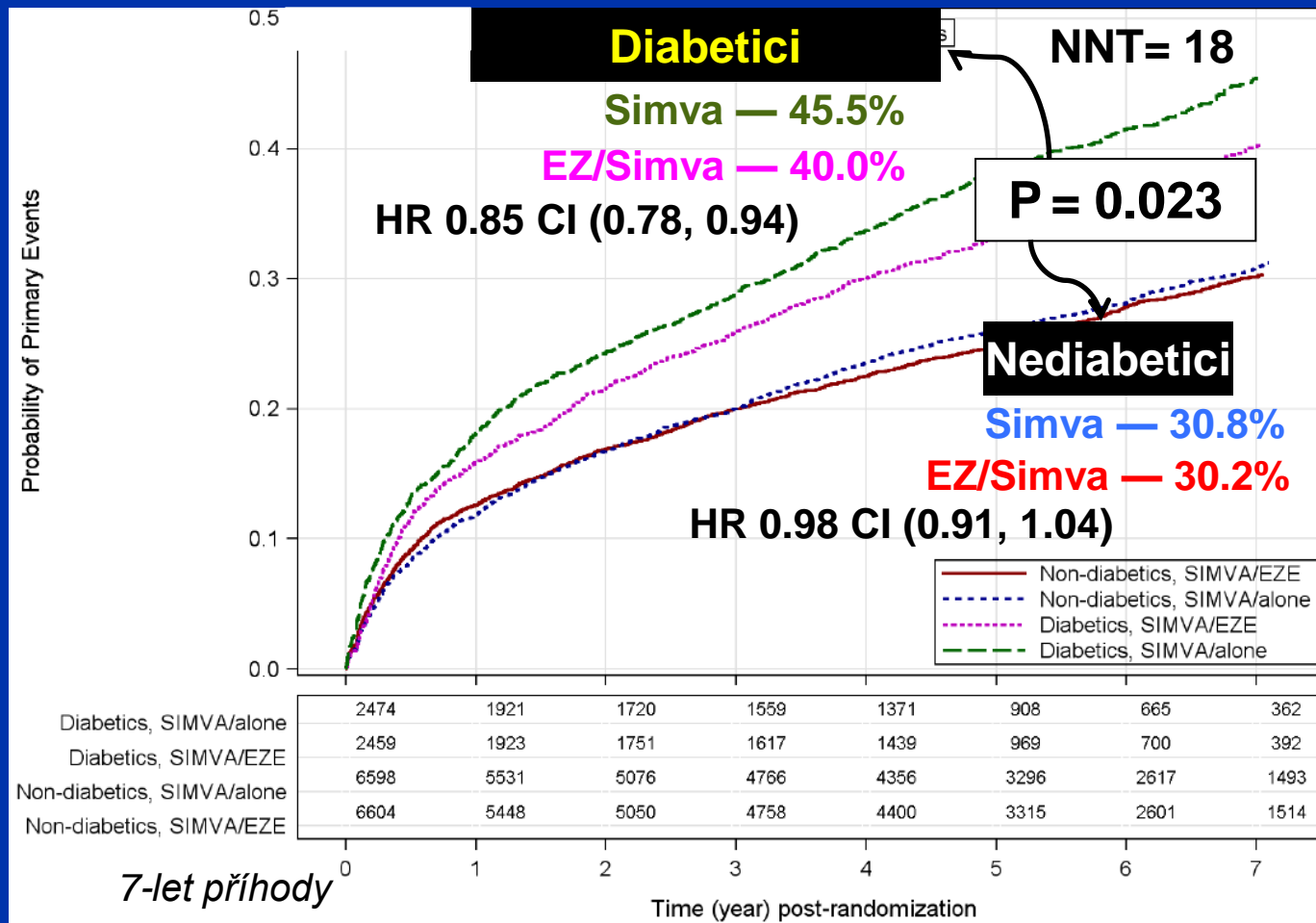
## Primární cíl - OT



# Primární cíl — ITT



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





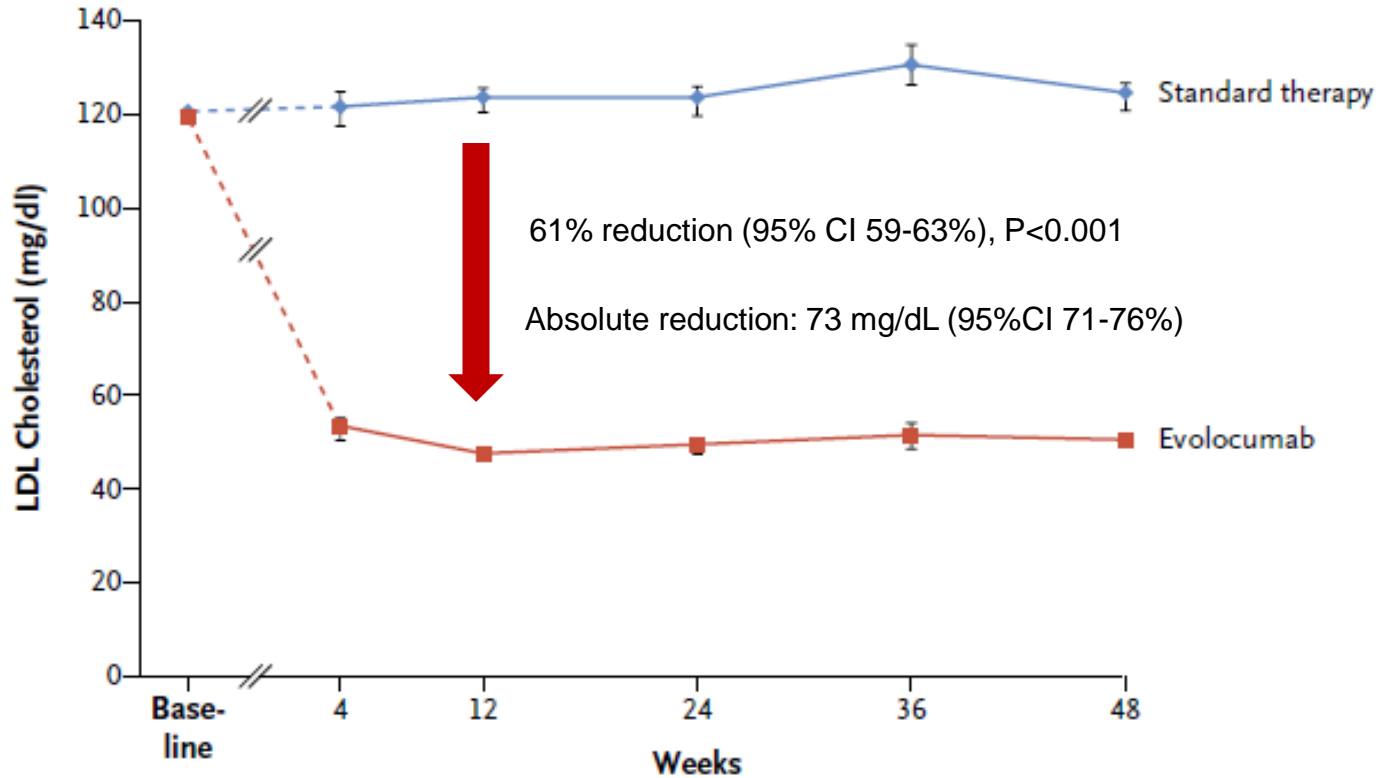
# Inhibitory PCSK9 - historie

---

- 2003 objevena monoklonální protilátka PCSK9
- 2005 klinický výzkum na zvířatech
- 2009 preklinický výzkum
- 2010 první podání člověku
- 2012 výsledky klinické studie II. fáze
- 2013 výsledky klinické studie III. Fáze
- 2016 ukončení studie FOURIER

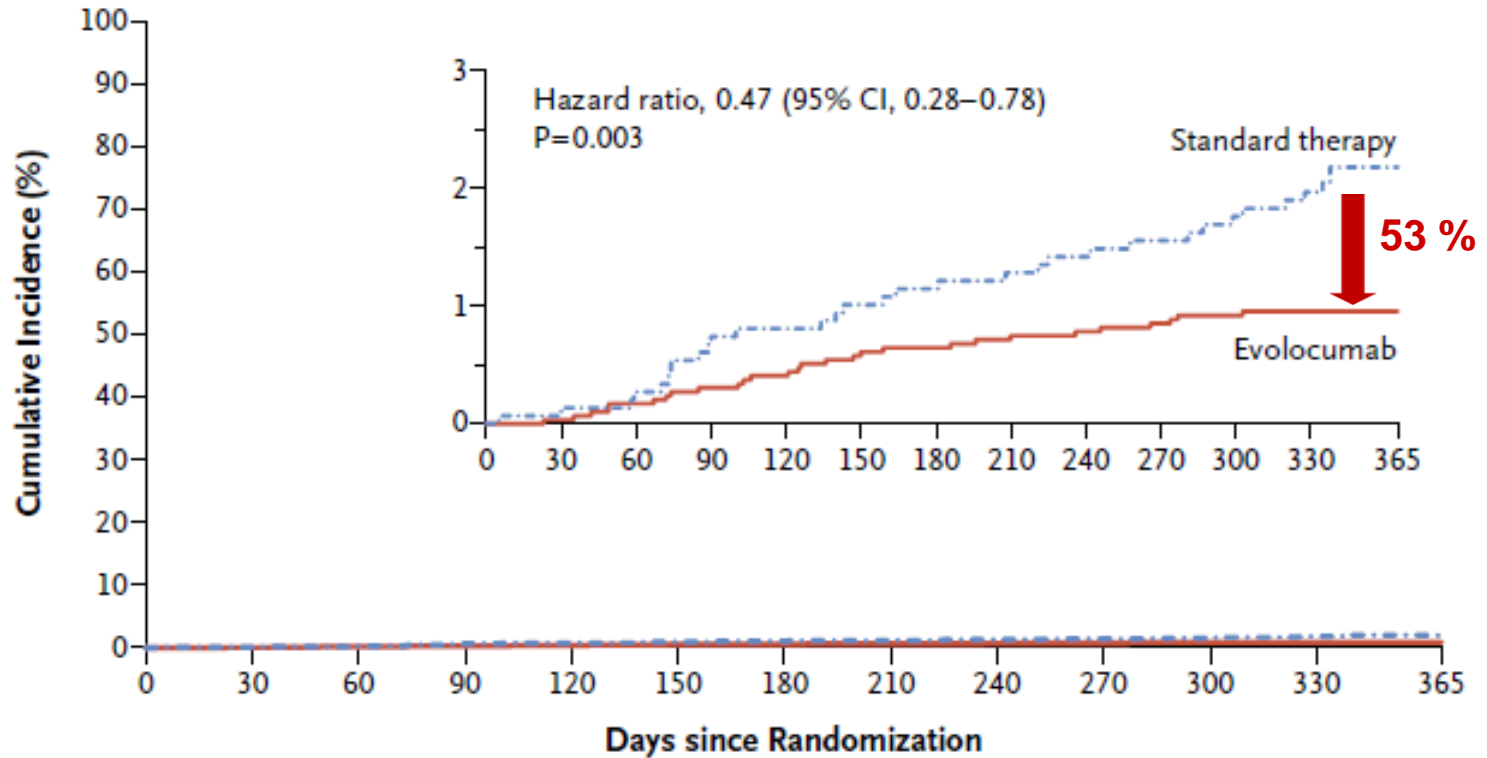


# LDL-cholesterol



No. at Risk						
Standard therapy	1489	394	1388	1376	402	1219
Evolocumab	2976	864	2871	2828	841	2508
Absolute reduction (mg/dl)		60.4	73.4	70.4	72.7	70.5
Percentage reduction		45.3	60.9	58.8	54.0	58.4
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

# Incidence KV příhod



## No. at Risk

Standard therapy	1489	1486	1481	1473	1467	1463	1458	1454	1447	1438	1428	1361	407
Evolocumab	2976	2970	2962	2949	2938	2930	2920	2910	2901	2885	2871	2778	843

Složený endpoint: úmrtí, IM, NAP → hosp., koronár. revaskularizace, CMP, TIA, CHF → hosp.

# Results of the GLAGOV Trial

## Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound

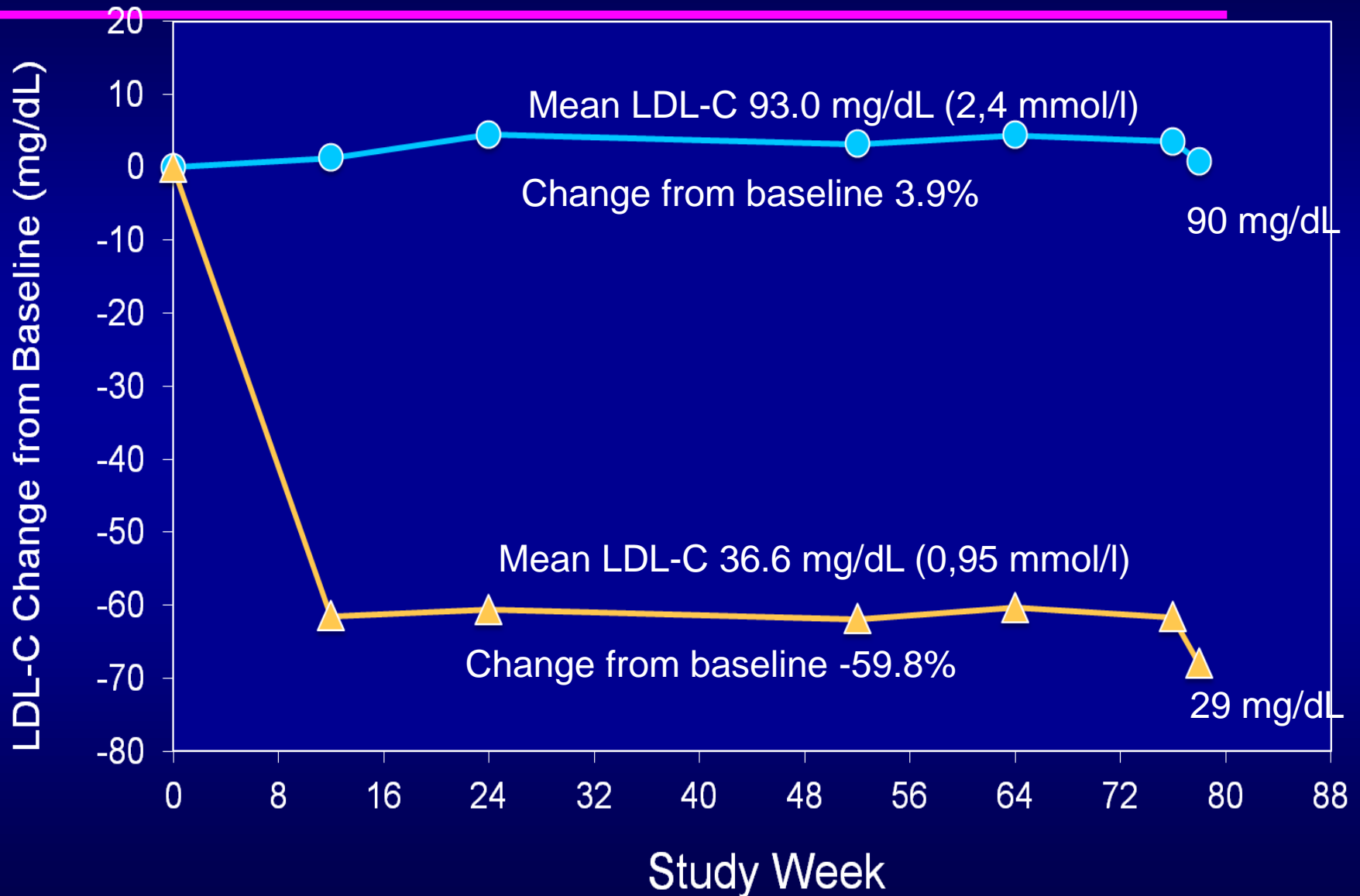
Steven E. Nissen MD  
Stephen J. Nicholls MBBS PhD

JAMA | Original Investigation

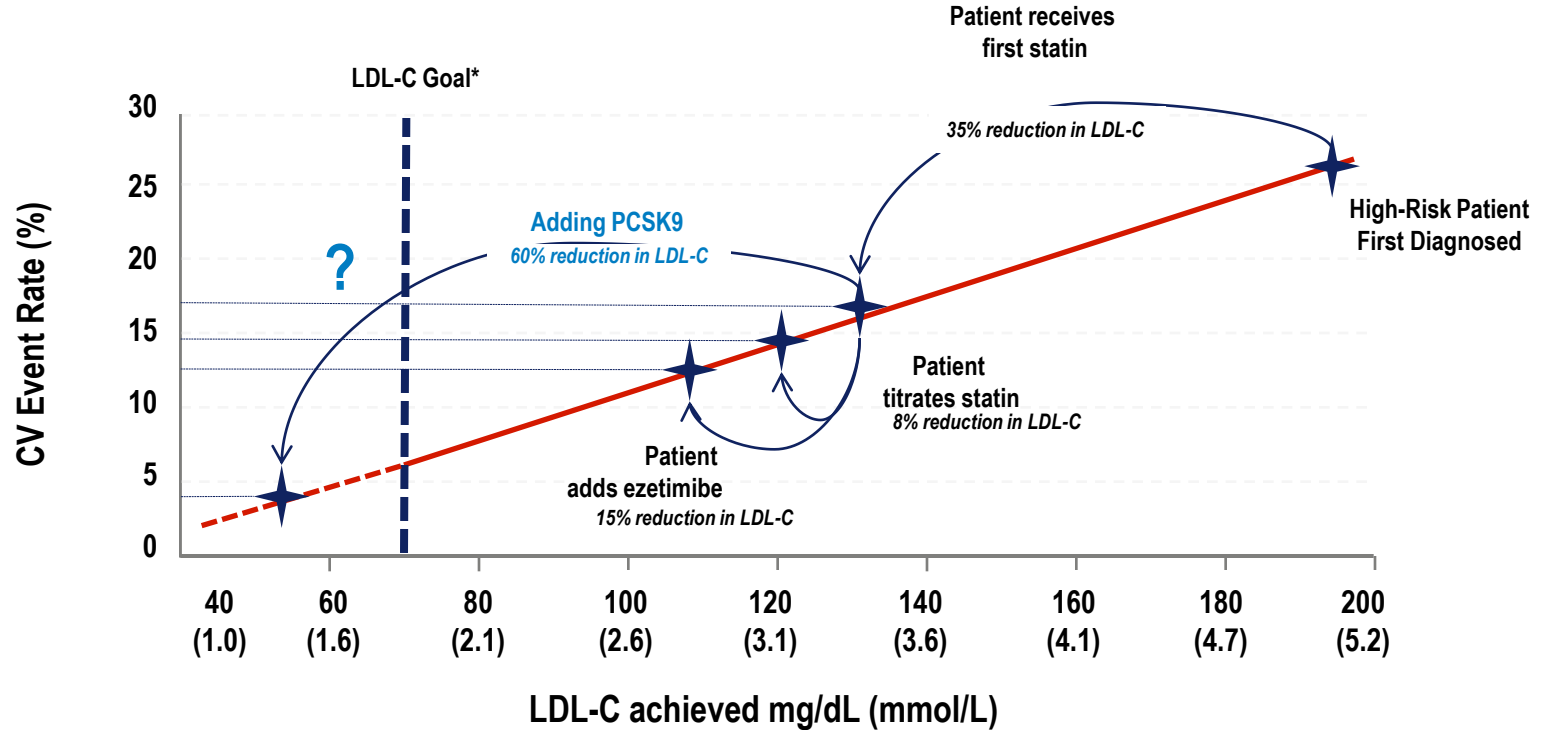
## Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients The GLAGOV Randomized Clinical Trial

Stephen J. Nicholls, MBBS, PhD; Rishi Puri, MBBS, PhD; Todd Anderson, MD; Christie M. Ballantyne, MD; Leslie Cho, MD; John J. P. Kasteklein, MD, PhD; Wolfgang Koenig, MD; Ransi Somaratne, MD; Helina Kassahun, MD; Jingyuan Yang, PhD; Scott M. Wasserman, MD; Robert Scott, MD; Imre Ungi, MD, PhD; Jakub Podolec, MD, PhD; Antonius Oude Ophuis, MD, PhD; Jan H. Cornel, MD, PhD; Marilyn Borgman, RN, BSN; Danielle M. Brennan, MS; Steven E. Nissen, MD

# Percent Change in LDL-C During Treatment

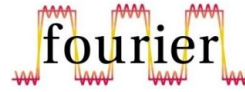


# Mohou PCSK9 inhibitory snížit KV riziko ještě níže ?



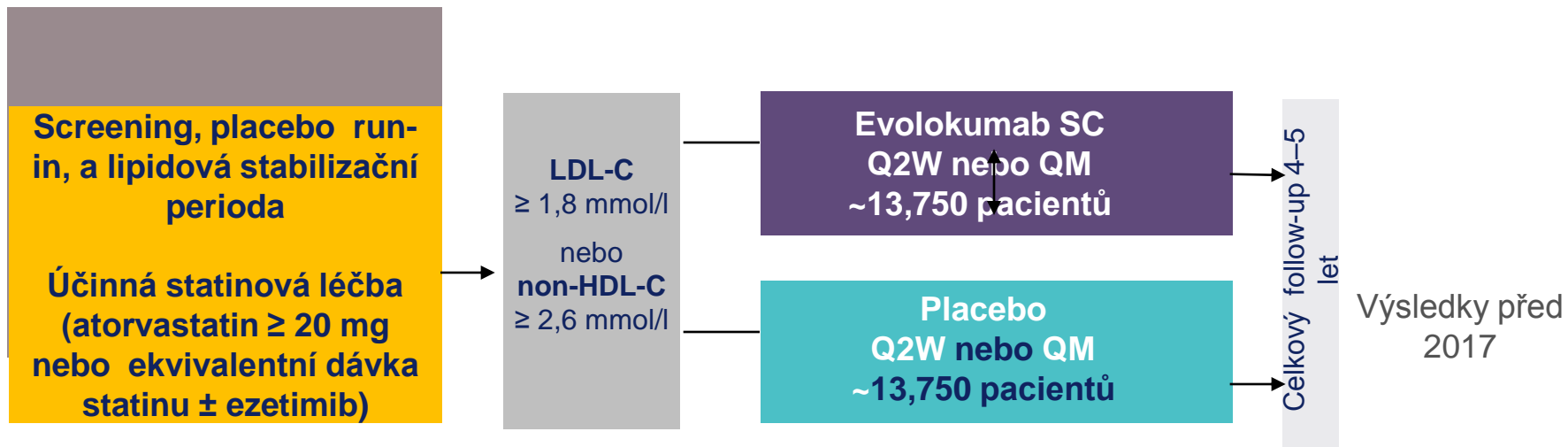
\*LDL-Cholesterol goal for High Risk and Very High Risk patients as defined by ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Adapted from Reiner Z et al. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.

# FOURIER: Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk



> 27,500 pacientů s klinicky zjevným KVO (předchozí IM, CMP nebo ICHDK)

Věk 40 – 85 let,  $\geq 1$  další rizikový faktor\*



\*Anamnéza klinicky zjevného KVO ve vysokém riziku rekurentních příhod, hodnoty LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l nebo non-HDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l nalačno a triglyceridy nalačno  $\leq 4,5$  mmol/l.

Primární cíl: KV úmrtí, IM, hospitalizace pro NAP, CMP, koronární revaskularizace

# Memorandum



Amgen  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320-1799

**To:** ► FOURIER & EBBINGHAUS Investigational Sites      **Date:** ► 22 July 2016  
**From:** ► FOURIER & EBBINGHAUS Study Team  
**Subject:** ► FOURIER & EBBINGHAUS Closure

---

Dear Investigator and Team,

We would like to confirm that the End of Study Period for both the FOURIER and EBBINGHAUS studies will be:

- Start of End of Study (EOS) Visit Period (First EOS visit): 2-Sept-16
- Completion of EOS Visit Period: 11-Nov-16

All End of Study visits should begin from 2<sup>nd</sup> Sept and should be scheduled as soon as possible.

**EOS Visit Timings: FOURIER & EBBINGHAUS**



# *Memorandum* **AMGEN**<sup>®</sup>

**To:** 20130295 FOURIER Open Label Extension (OLE) Study Investigational Site Staff

**From:** Amgen Global Clinical Project Management (GCPM)

**Date:** 27 September 2016

**Subject:** **FOURIER OLE** Enrollment Closure

**Protocol 20130295: A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease**

Dear Investigational Staff,

Please be advised that further to the close monitoring of global enrolment and regular site status updates provided, enrolment into the 20130295 FOURIER OLE study is now closed at your site and the IXRS system will no longer allow additional subjects to be enrolled.

# Přípravek Repatha® je podáván jednorázovou sc.injekcí v předplněném peru SureClick®

<b>JEDNA</b> <b>140 mg</b> SUBKUTÁNNÍ INJEKCE	<b>KAŽDÉ</b> <b>2 TÝDNY</b> dávkování pro dospělé pacienty s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií
--	---



Pokud se přidá přípravek Repatha®  
k základní léčbě, není třeba další monitorování.

U starších pacientů  $\geq 65$  let nebo u pacientů s mírnou až  
středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku  
upravovat.

HoFH, homozygous hypercholesterolaemia;  
QM, once every month.

# Jak dosáhnout velmi nízkých hladin LDL-chol.?

## Co se změnilo - současnost

- Monoterapie
  - 1) Statiny

Výchozí LDL-chol. 3,6 mmol/l

Pokles o 50 % = 1,8 mmol/l

Pokles o 60 % = 1,5 mmol/l

↓ LDL-chol. o max. 50 - 60 %

za předpokladu tolerance max. dávek statinů + eze.

# Jak dosáhnout velmi nízkých hladin LDL-chol.?

## Co se změnilo - současnost

- Biologická léčba

### **Inhibitory PCSK9**

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

# ORION-1

Inclisiran inhibits PCSK9 synthesis by  
RNA interference

**Planned interim analysis of a multi-center  
randomized controlled dose-finding trial**

**Kausik K Ray**, Ulf Landmesser, Lawrence A  
Leiter, David Kallend, Peter Wijngaard  
Robert Dufour, Timothy Hall, Mahir Karakas,  
Traci Turner, Frank LJ Visseren,  
R Scott Wright, and John JP Kastelein

# DĚKUJI ZA POZORNOST

