

# **DLP pro kardiology**

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie

III.interní klinika 1. LF UK a VFN

Praha

- Hyperlipidémie a dyslipidémie
- Diagnostika
- Primární nebo sekundární dyslipidémie
- Hypolipidemická léčba
  - Jak ?
  - Proč ?
  - Komu ?
  - Kdy ?



# Hyper- a dyslipidémie

- **Hyperlipidémie**

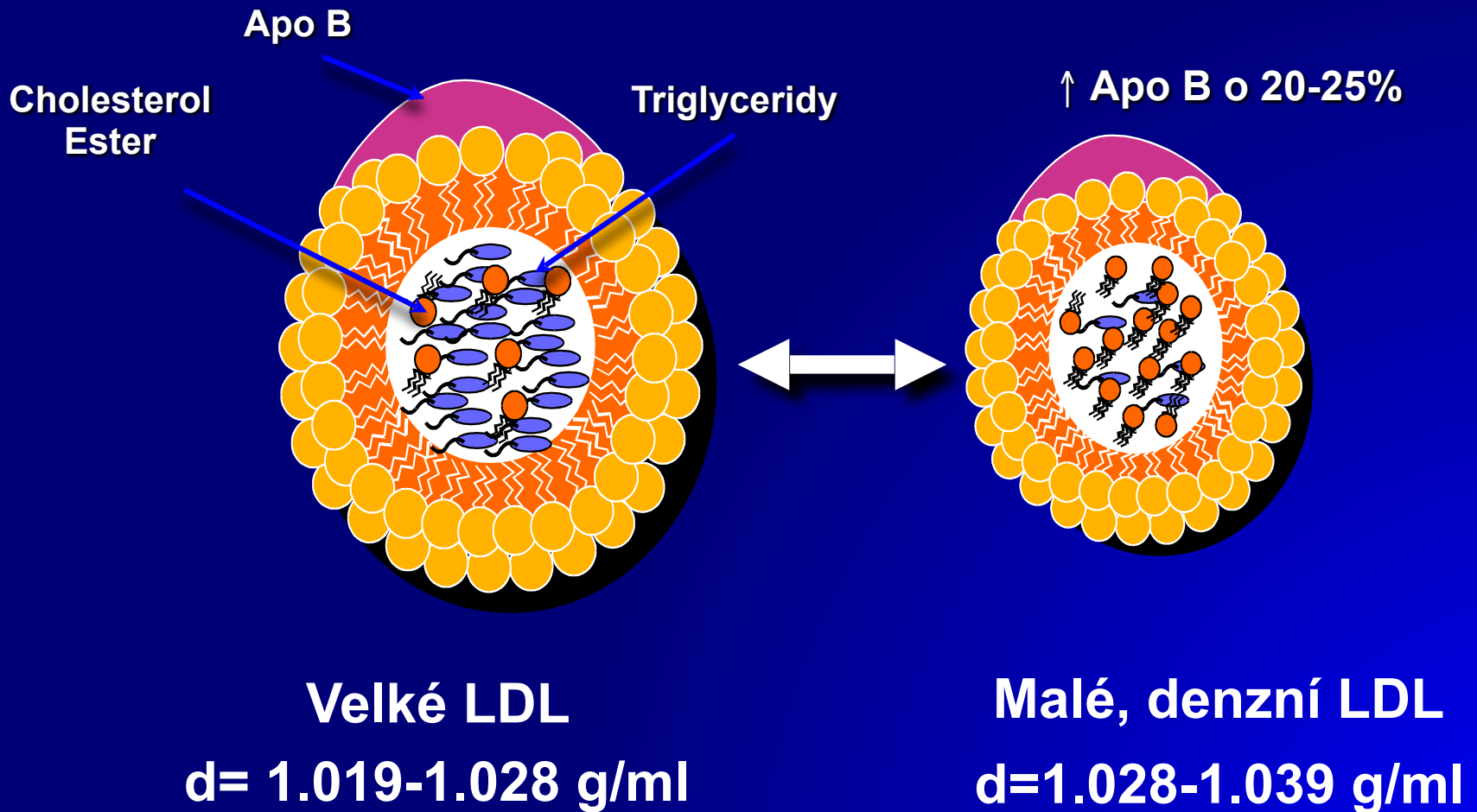
- Skupina metabolických onemocnění charakterizovaná patologicky zvýšeným množstvím aterogenních lipidů a lipoproteinů v plazmě
- **Kvantita**

# Hyper- a dyslipidémie

- **Dyslipidémie**

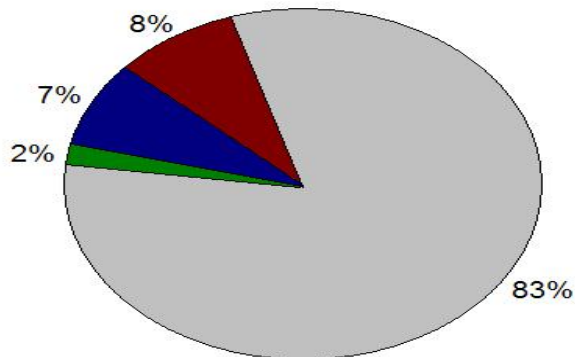
- Skupina metabolických onemocnění charakterizovaná patologicky zvýšeným množstvím aterogenních lipidů a lipoproteinů v plazmě anebo patologickým snížením množství antiaterogenních lipoproteinů
- **Kvantita a kvalita**

# Apo B = marker „kvality“ LDL částic



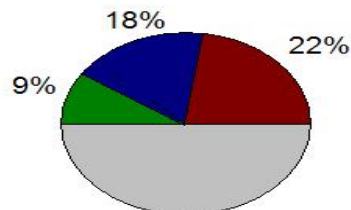
# Klasifikace lipoproteinových částic

## Chylomicron



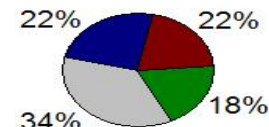
Apolipoproteins:  
B48, A1, A2, C and E

## VLDL



Apolipoproteins:  
B100, C, E

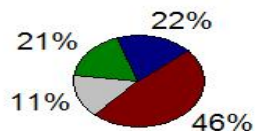
## IDL



Apolipoproteins:  
B100, C, E

■ Cholesterol   
 ■ Protein   
 ■ Phospholipids   
 ■ Triglycerides   
 ■ Free fatty acids

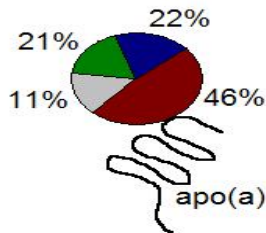
## LDL



Apolipoproteins:  
B100

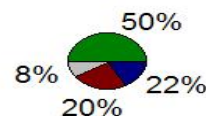
Subgroups:  
small dense,  
large bouyant

## Lp(a)



Apolipoproteins:  
B100, apo(a)

## HDL



Apolipoproteins:  
A1, A2, C, E

Subgroups:  
HDL2, HDL3

## Albumin



# Kvalita a kvantita lipoproteinových částic

- Nikdy nejsme tak bohatí, abychom si mohli dovolit nekvalitní věci...
- ...a nikdy nejsme tak zdraví, abychom si mohli dovolit **nekvalitní lipoproteiny**

# Diagnostika DLP je snadná, ale ...

- Variabilita hladin lipidů a lipoproteinů
  - **Biologická**
    - Sezóna, věk, pohlaví, dieta
    - Onemocnění, medikace
  - **Laboratorní**
    - Povolená (nejistota měření)
    - Laboratorní chyba - standardizace
  - **Technická** (odběr, zpracování vzorků)

# Nepřesnost stanovení lipidů - můžeme se významně zmýlit ?

Analyt	Biologická variabilita (%)	Maximum nejistoty měření (%)
TC	6,0	9,0
LDL	8,2	12,0
HDL	7,5	13,0
TG	23,5	15,0

# Nepřesnost stanovení lipidů - můžeme se významně zmýlit ?

Analyt	Rozhodovací limit (mmol/l)	Interval hodnot
TC	5,0	4,55-5,45
LDL	3,0	2,65-3,35
TG	2,0	1,70-2,30
HDL	1,0	0,87-1,13



# Diagnostika DLP

- Vždy před zahájením (zejména)  
farmakologické léčby opakované stanovení
- **Výjimka:** manifestní onemocnění  
aterosklerotické etiologie a ↑↑ riziko
- Klinické známky DLP

# Dyslipidémie - klasifikace

- **PRIMÁRNÍ** (geneticky podmíněné)
  - klasická Fredricksenova klasifikace
  - etiologická klasifikace (mono x polygenní)
  - klinická (izolovaná hypercholesterolémie, izolovaná hypertriglyceridémie, smíšená hyperlipoproteinémie)
    - ✓ 90% všech HLP
- **SEKUNDÁRNÍ** (při jiném onemocnění)

# Primární dyslipidémie

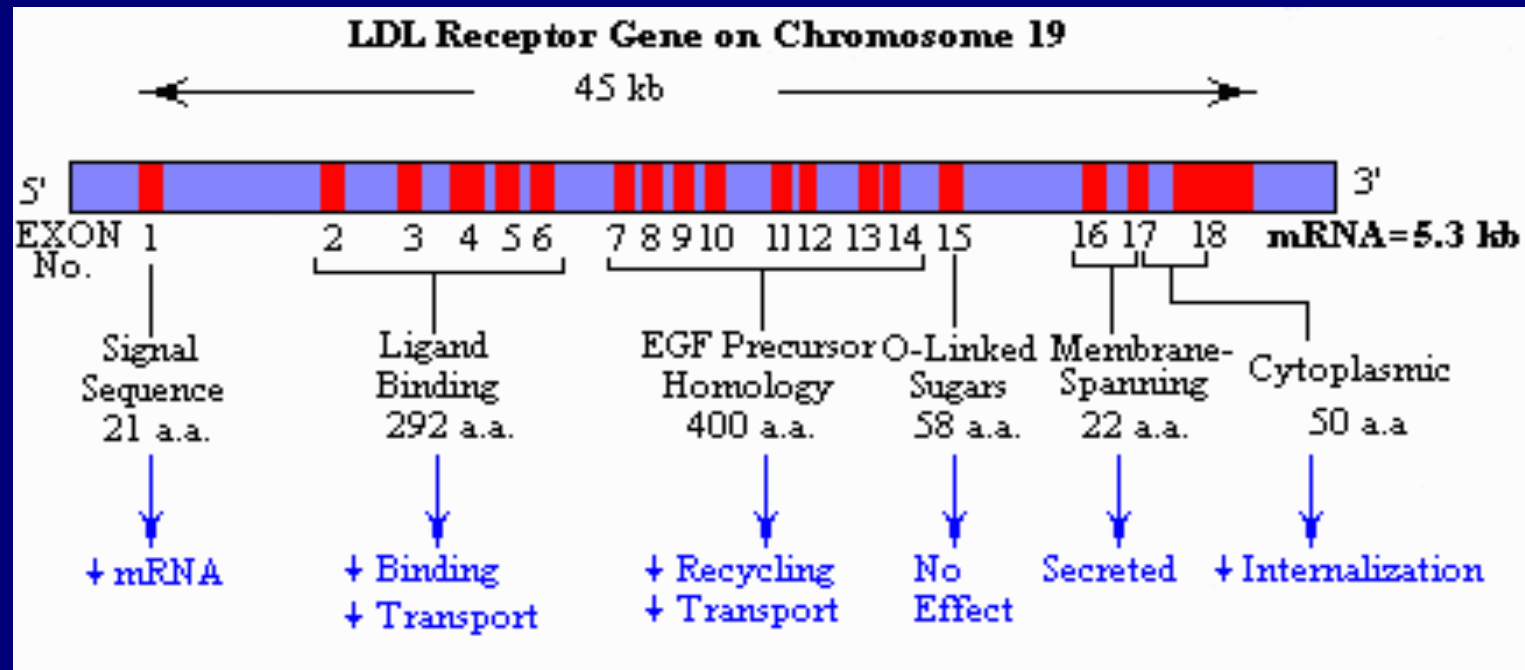
- **izolovaná hypercholesterolémie**
  - FH (LDLR)
  - FDB-100 (apoB100)
  - Polygenní hypercholesterolémie (??)
- **izolovaná hypertriglyceridémie**
  - Chylomikronémie (LPL, apoCII)
  - Familiární hypertriglyceridémie (??)
- **smíšená dyslipidémie**
  - HLP III (apoE)
  - HLP V (??)
  - FCHL (??)

# Familiární hypercholesterolémie

---

- ♥ Autosomálně dominantní s plnou penetrací v dětství
- ♥ Frekvence he FH 1:500 .... 1:200
- ♥ Zvýšení celkového a LDL cholesterolu
- ♥ Šlachové xantomy, xantelasmata a arcus lipoides
- ♥ Snížený počet nebo dysfunkce LDL-R
- ♥ Předčasná ateroskleróza, zejm. koronární

# Gen pro LDL Receptor



- ♥ >1000 mutací lidského LDL-R genu (chromosom 19)
- ♥ Francouzští kanad'ané a jihoafričané s holandskými a francouzskými předky – vyšší frekvence určitých genotypů







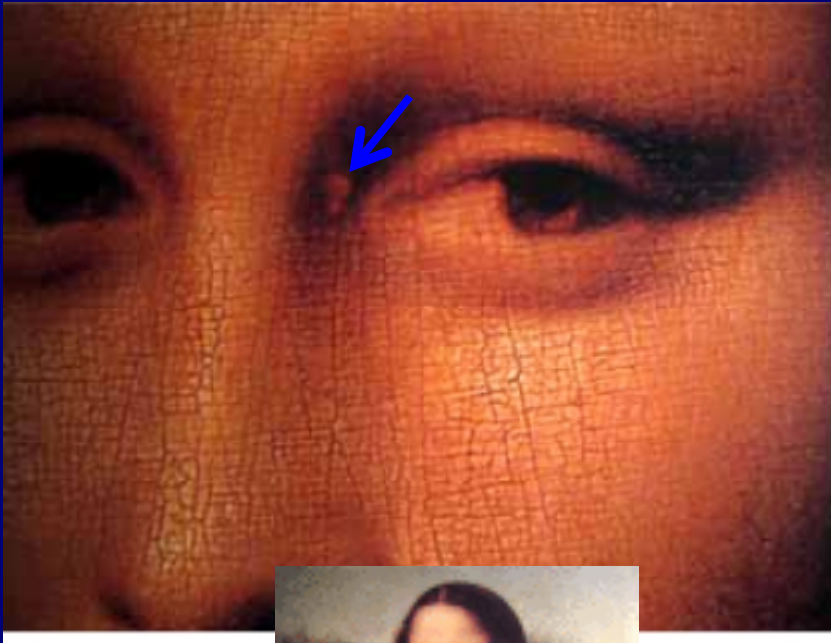








# Da Vinciho (FH) kód

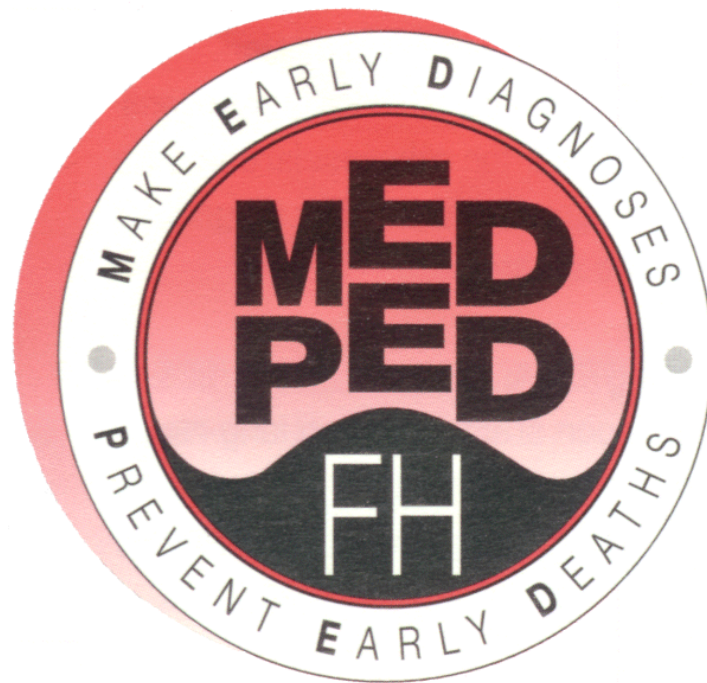


Mona Lisa (†37) – příčina neznámá

Její portrét (1506) je pravděpodobně prvním zobrazením FH

# Projekt MedPed v České republice

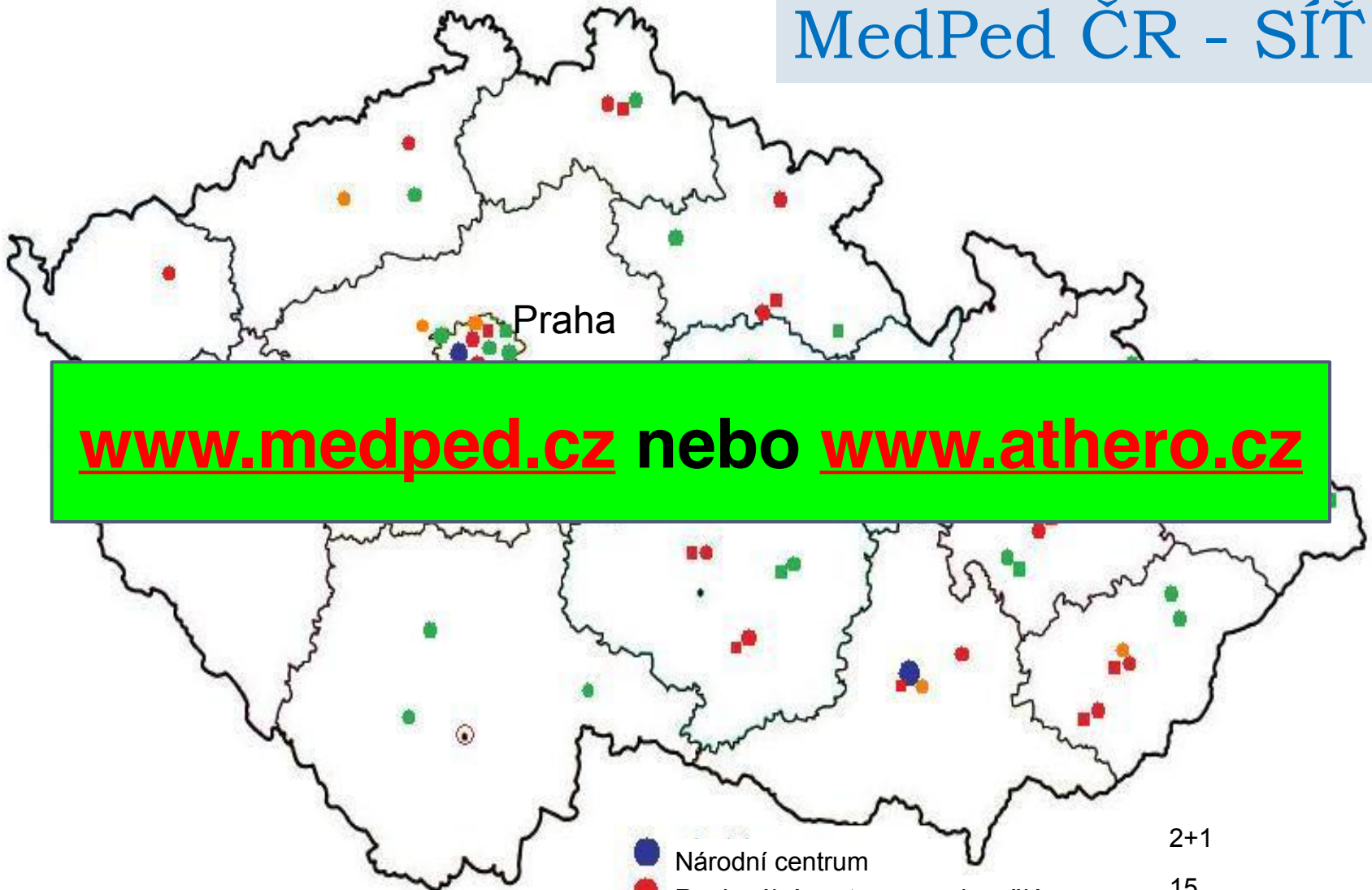
---



- ▶ **M**ake **E**arly **D**iagnosis to **P**revent **E**arly **D**eaths in **M**edical **P**edigrees



# MedPed ČR - SÍŤ



63 CENTER V ČR

# Familiární chylomikronémie

---

- ♥ Autozomálně recesivní dědičnost (1 / 1 000 000)
- ♥ Snížení nebo chybění aktivity lipoproteinové lipázy  
Mutace LPL genu (nejčastější)  
Mutace genu pro apo C-II
- ♥ Chylomicronemie nalačno a výrazná elevace plazmatických triglyceridů
- ♥ Recidivující ataky akutní pankreatitidy
- ♥ Hepatosplenomegalie, eruptivní xantomatóza, NASH, lipemia retinalis

# Klinické manifestace syndromu chylomikronémie

---

<b>Abdominální bolest nebo pankreatitida</b>	<b>63%</b>
<b>Pankreatitida v anamnéze</b>	<b>28%</b>
<b>Eruptivní xantomatóza</b>	<b>40%</b>
<b>Lipemia retinalis</b>	<b>23%</b>
<b>Ztráta krátkodobé paměti</b>	<b>85%</b>
<b>Dyspnoe</b>	<b>46%</b>
<b>Výskyt flushu po alkoholu</b>	<b>25%</b>















# Dyslipidémie - klasifikace

- **PRIMÁRNÍ** (geneticky podmíněné)
  - klasická Fredricksenova klasifikace
  - etiologická klasifikace (mono x polygenní)
  - klinická (izolovaná hypercholesterolémie, izolovaná hypertriglyceridémie, smíšená hyperlipoproteinémie)
    - ✓ 90% všech HLP
- **SEKUNDÁRNÍ** (při jiném onemocnění)

# Význam sekundárních DLP

## ↪ stejné komplikace jako primární DLP

- akcelerace aterosklerózy
- akutní pankreatitida
- xantomatóza aj.

## ↪ vedou k diagnóze primárního onemocnění

(v rámci vyš. příčiny DLP)

## ↪ akcelerace progresu základního onemocnění

(např. jaterní, renální postižení)

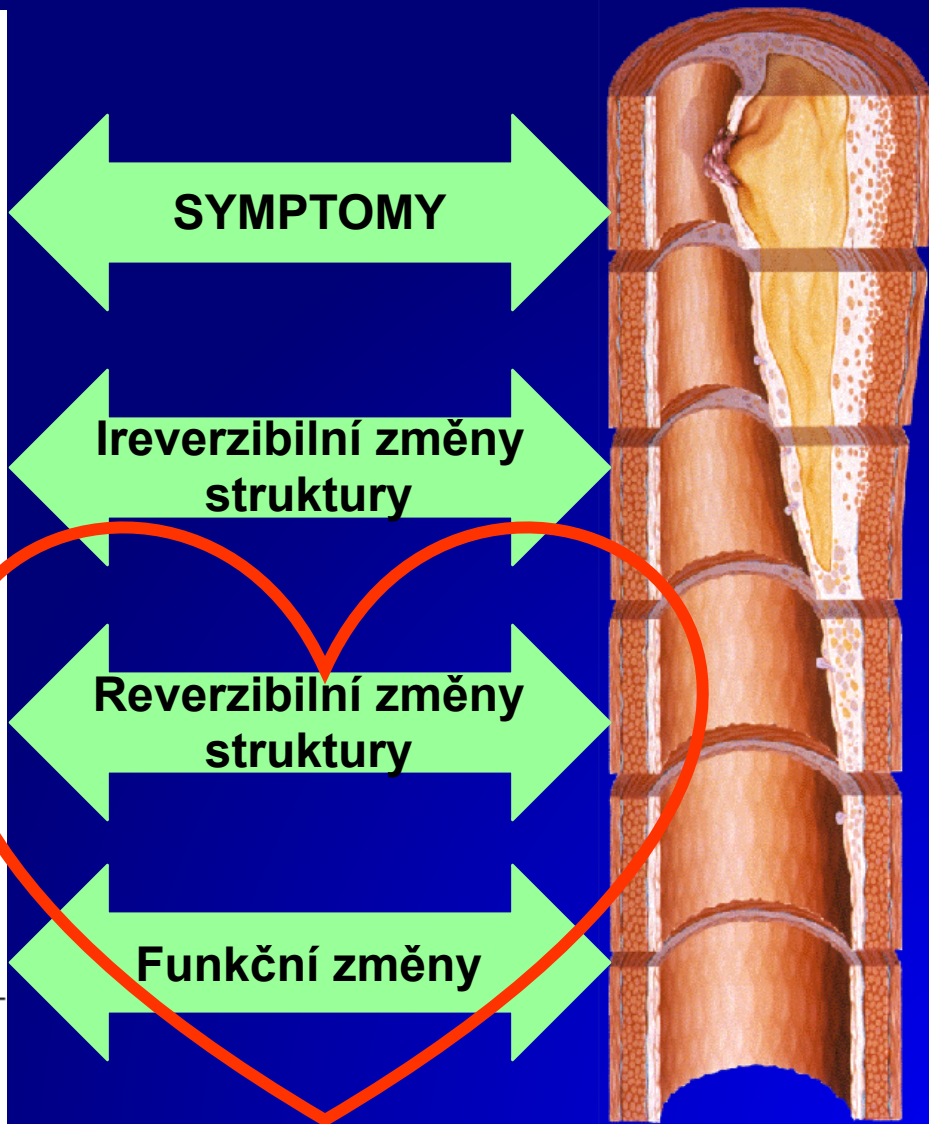
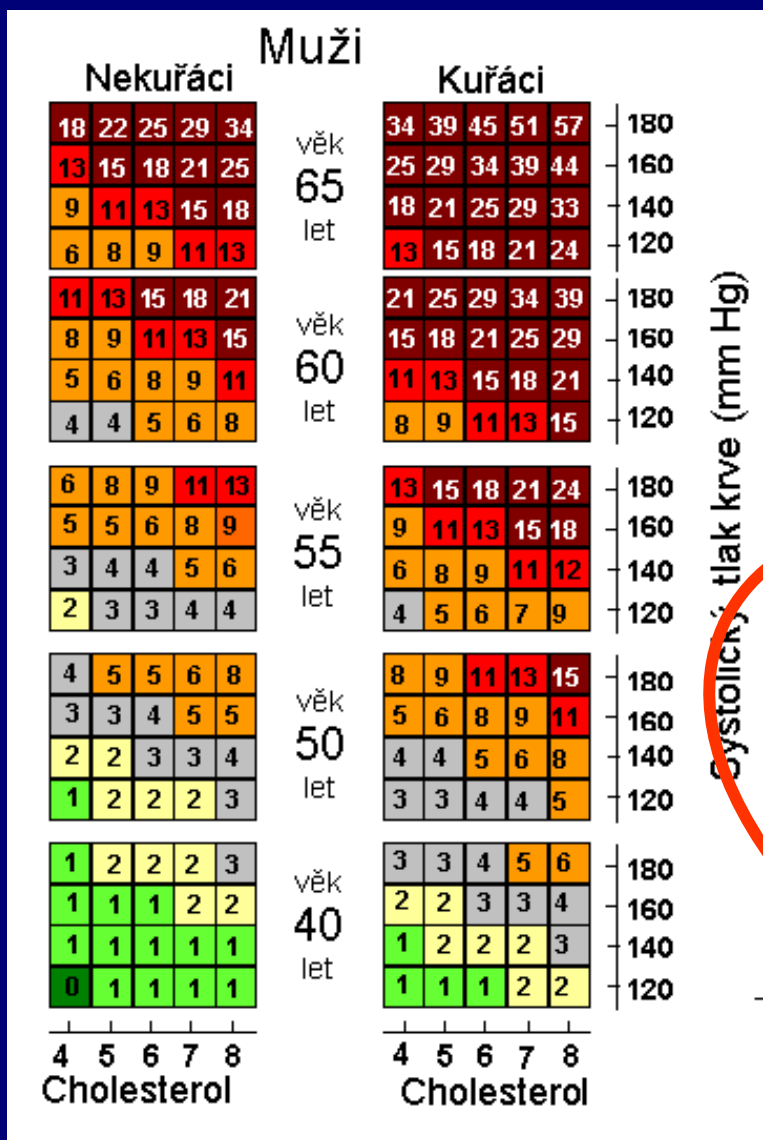
# Sekundární DLP - klasifikace

(Durrington & Sniderman, 2000)

- **endokrinopatie**
  - DM
  - thyreopatie
  - pituitární onem.
  - těhotenství
- **onemocnění ledvin**
  - nefrotický sy
  - CHRI
- **lékové**
  - betablokátory
  - thiazidová diuretika
  - steroidní hormony
  - deriváty k. retinové
  - induktory mikrosom. enzymů
- **jaterní onemocnění**
  - cholestáza
  - hepatocelulární onemocnění
  - cholelihiáza
- **nadprodukce Ig**
  - myelom
  - makroglobulinémie
  - systémový LE
- **hyperurikémie**
- **nutriční**
  - obezita
  - abusus alkoholu
  - mentální anorexie
- **další** (glykogenóza, lipodystrofie)

Léky	LDL-cholesterol	Triglyceridy	HDL-cholesterol
Estrogeny	- 7-20 %	+ 40 %	+ 5-20 %
Progestiny	+ variabilní	- variabilní	- 15-40 %
Tamoxifen/raloxifen	- 10-20 %	+ 0-30 %	beze změny
Proteázové inhibitory	+ 15-30 %	15-200 %	beze změny
Anabolika	+ 20 a více %	beze změny	- 20-70 %
Retinoidy	+ 15 %	+ 35-100 %	???
Růstový hormon	+ 10-25 %	beze změny	+ 0-7 %
Kortikosteroidy	+ variabilní	+ variabilní	beze změny
Imunosupresiva	+ 0-50 %	+ 0-70 %	+ 0-90 %
Thiazidové diuretika	+ 5-10 %	+ 5-15 %	beze změny
Kličková diuretika	+ 5-10 %	+ 5-10 %	beze změny
Betablokátory	beze změny	+ 10-40 %	- 5-20 %
Amiodaron	+ variabilní	beze změny	beze změny
Antipsychotika	beze změny	+ 20-50 %	- 0-20 %
Antiepileptika	+ variabilní	beze změny	+ variabilní
Danazol	+ 10-40 %	beze změny	- 50 %

# Ateroskleróza je progresivní onemocnění



# Kdo je ohrožen ?



# Nositelé rizikových faktorů !

---

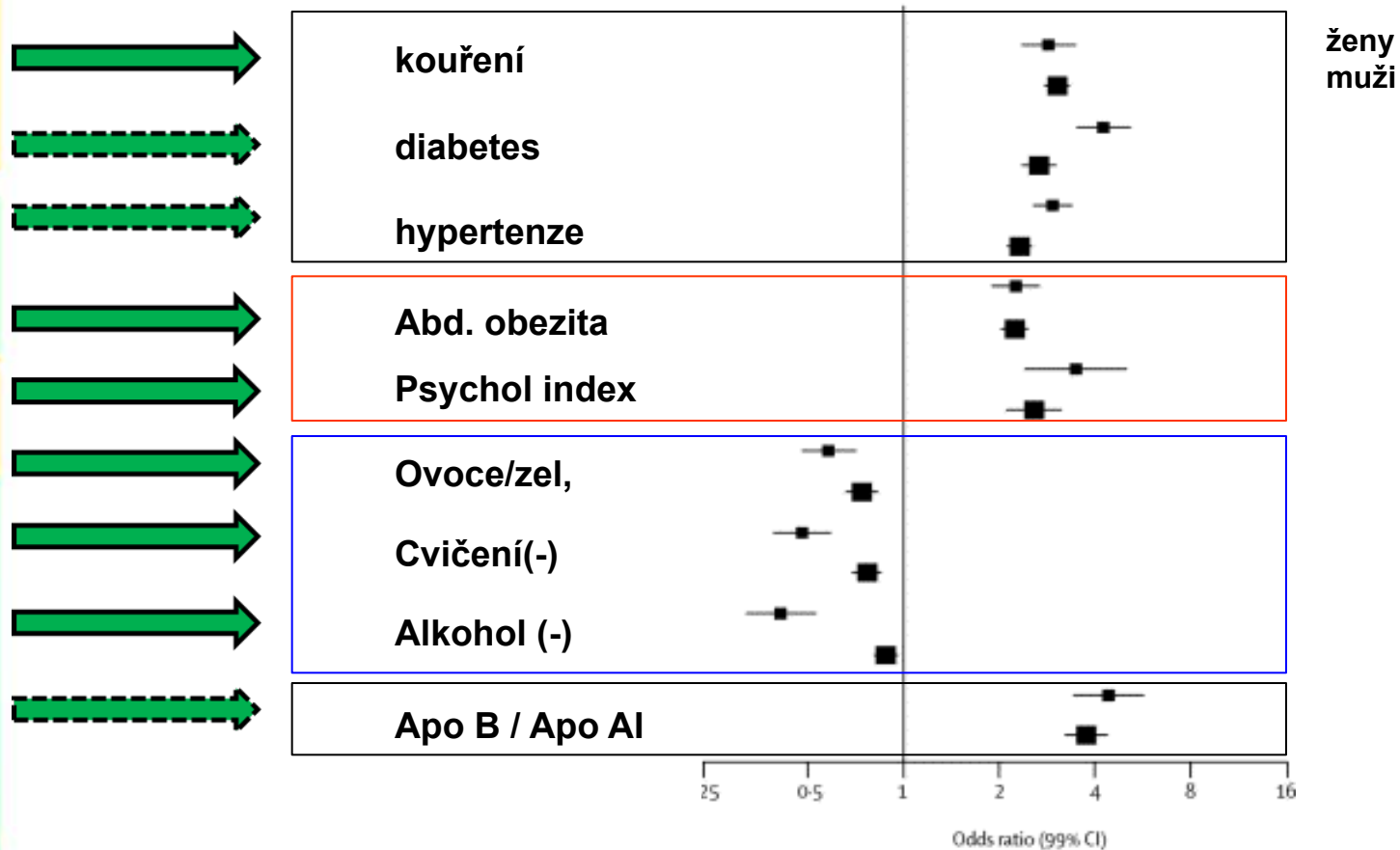
## • Ovlivnitelné

- Kouření
- Dyslipidemie
  - Vysoký LDL-C
  - Nízký HDL-C
  - Vysoké triglyceridy (?)
- Arteriální hypertenze
- Diabetes mellitus
- Obezita
- Dietní faktory
- Trombogenní faktory
- Nízká fyzická aktivita
- Nadměrná konzumace alkoholu
- ...

## • Neovlivnitelné

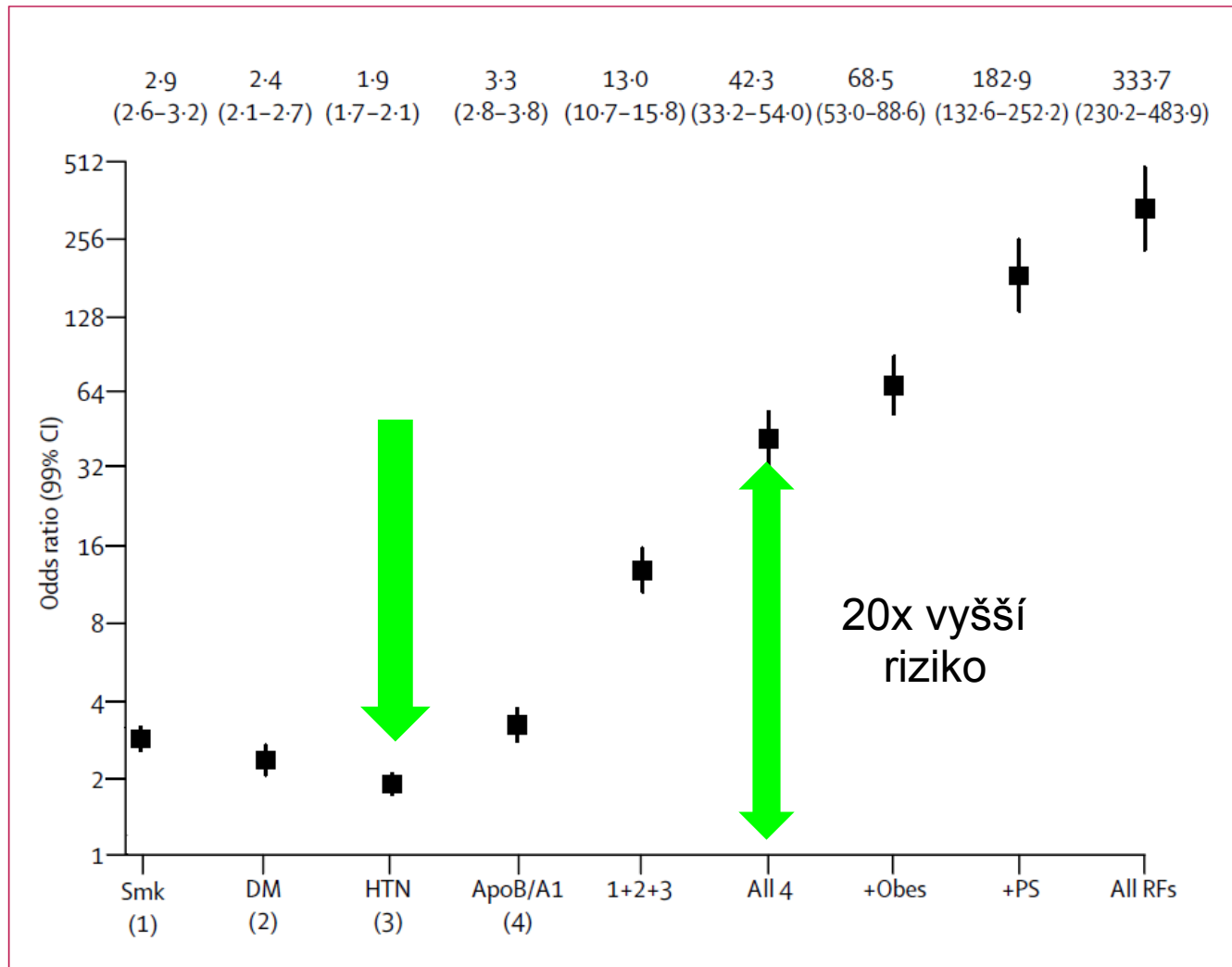
- Osobní anamnéza  
ICHS/PAD/CMP/  
TIA...
- Rodinná anamnéza  
dtto
- Věk
- Pohlaví

# 9 RF vysvětlí 90% případů IM, ale...





# Prognózu určuje kumulace RF



# Určení KV rizika

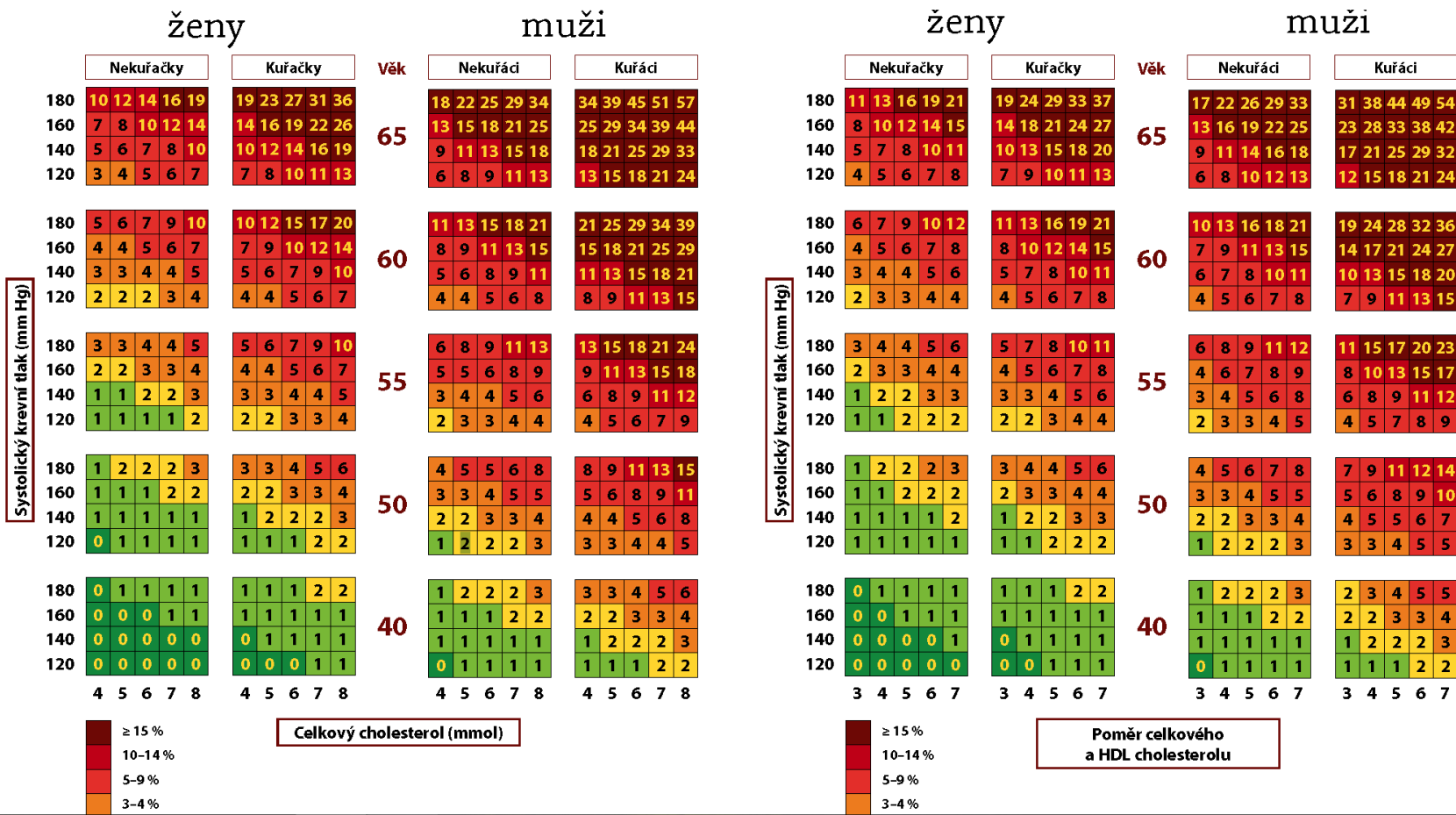
---

- Intuitivně – ze zkušenosti - je hodně nepřesné☺
- Pomocí algoritmů
  - Framingham
  - SCORE
  - Reynolds
  - PROCAM
- Zpřesnění rizika
  - Detekce subklinické aterosklerózy
  - Využití dalších ukazatelů (anamnestická data, fyzikální vyšetření, laboratorní ukazatele)

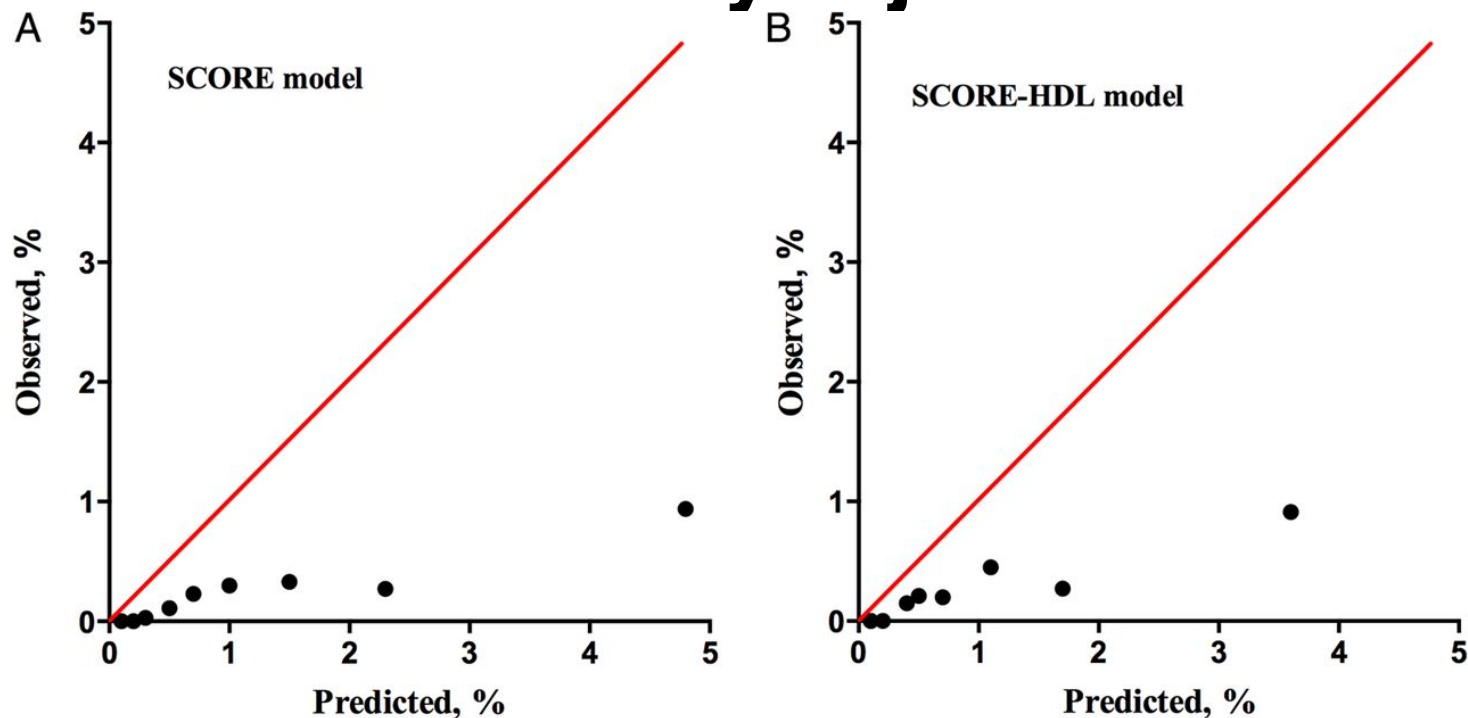
# Dostupne algoritmy stanoveni KV rizika

	Framingham <sup>44</sup>	SCORE <sup>30</sup>	ASSIGN – SCORE <sup>45</sup>	QRISK 1 <sup>46</sup> & QRISK2 <sup>47</sup>	PROCAM <sup>48</sup>	Pooled Cohort Studies Equations <sup>50</sup>	CUORE <sup>49</sup>	Globorisk <sup>52</sup>
<b>Data</b>	Prospective studies: Framingham Heart Study and Framingham offspring study. Latest version includes both	12 pooled prospective studies	SHHEC Prospective study	QRESEARCH database	Prospective study	4 Pooled prospective studies ARIC CHS CARDIA Framingham (original and offspring studies)	CUORE	Derivation cohort: 8 pooled prospective studies - Atherosclerosis Risk in Communities, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study original cohort and offspring cohort, Honolulu Program, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Puerto Rico Heart Health Program, and Women's Health Initiative Clinical Trial
<b>Population</b>	General population, Framingham, Massachusetts, USA. Baselines: 1968–1971, 1971–1975, 1984–1987	12 prospective studies from 11 European countries. Baselines: 1972–1991	Random sample from general population in Scotland, baseline: 1984–1987	Data collected from 1993–2008 from GP databases – imputation of missing data	Healthy employees. Baseline: 1978–1995	Baselines 1987–89 (ARIC), 1990 and 1992–3 (CHS), 1985–6 (CARDIA), 1968–1971, 1971–1975, 1984–1987 (Framingham)	1980s and 1990s	8 prospective studies from North America. Baselines: 1948–1993
<b>Sample size</b>	3969 men and 4522 women	117 098 men and 88 080 women	5540 men and 6757 women	1.28 million (QRISK1) 2.29 million (QRISK2)	18 460 men and 8515 women	11 240 white women, 9098 white men, 2641 African-American women and 1647 African-American men	7520 men and 13 127 women	33 323 men and 16 806 women
<b>Calculates</b>	<b>10-year risk of CAD events</b> originally. Latest version: 10-year risk of CVD events NCEP ATP III version: 10-year risk of hard coronary events	<b>10-year risk of CVD mortality</b>	<b>10-year risk of CVD events</b>	<b>10-year risk of CVD events.</b> Lifetime risk	Two separate scores calculate 10-year risks of <b>major coronary events and cerebral ischaemic events</b>	<b>10-year risk for a first atherosclerotic CVD event.</b>  Lifetime risk	<b>10-year probability of developing a first major CV event (myocardial infarction or stroke)</b>	<b>10 year risk of fatal cardiovascular disease</b>
<b>Age range (years)</b>	30–75	40–65	30–74	35–74	20–75	20–79	35–69	40–84
<b>Variables</b>	Sex, age, total cholesterol, HDL-C, SBP, smoking status, DM, hypertensive treatment	Sex, age, total cholesterol or total cholesterol/HDL-C ratio, SBP, smoking status. Versions for use in high and low-risk countries	Sex, age, total cholesterol, HDL-C, SBP, smoking – no. sigs, DM, area based index of deprivation, family history	QRISK1 - sex, age, total cholesterol to HDL-C ratio, SBP, smoking status, DM, area based index of deprivation, family history, BMI, BP treatment, ethnicity and chronic diseases	Age, sex, LDL-C, HDL-C, DM, smoking, SBP	Age, sex, race (white or other/African American), total cholesterol, HDL-C, SBP, antihypertensive treatment, DM, smoking	Age, sex, SBP, total cholesterol, HDL-C, antihypertensive therapy and smoking habit	Age, sex, smoking, total cholesterol, DM, systolic BP

# Stanovení rizika fatální KV příhody v následujících 10ti letech u asymptomatických osob – tabulky SCORE



# Zohlednění koncentrace HDL- cholesterolu prediktivní hodnotu SCORE nezvyšuje



Martin B. Mortensen et al. Eur Heart J 2015;36:2446-2453

# Další informace ze SCORE

---

- Riziko všech – i nefatálních příhod
  - U mužů SCORE riziko násobte 3x
  - U žen mírně více
  - U starších mírně méně
- Kvantifikace rizika u diabetiků
  - U mužů SCORE riziko násobte 3x
  - U žen SCORE riziko násobte 5x
- Při pozitivní RA KVO
  - U mužů SCORE riziko násobte 2x
  - U žen SCORE riziko násobte 1,7x
- U chronických autoimunitních onemocnění
  - **Násobte SCORE riziko 1,5x**

# Rizikové kategorie

---

- **Velmi vysoké riziko**
  - Manifestní KVO
    - Revaskularizace, po IM, AP, po TIA, iCMP
    - Subklinická ateroskleróza (zobrazovací metoda: významné atero pláty)
  - DM 2. typu a DM 1. typu s MAU
  - CKD 3 a více
  - SCORE > 10%
- **Vysoké riziko**
  - Významné zvýšení izolovaného RF (FH, těžká arteriální hypertenze)
  - DM bez dalších rizik a ve věku pod 40 let
  - SCORE 5-10%
- **Středně zvýšené riziko**
  - SCORE 1-5%
    - Modifikace MetSy, RA, kombinovanou DLP, dalšími RF
- **Nízké riziko**
  - SCORE < 1%

# Etiopatogenetická klasifikace rizikových faktorů aterosklerózy

Epidemiologický rizikový faktor aterosklerózy	Patofyziologická reklasifikace	Důkazy z klinických intervenčních nebo genetických studií
<b>Zvýšená koncentrace celkového, LDL-, non-HDL- nebo remnantního cholesterolu</b>	<b>Kauzální</b>	LDL-cholesterol má důkazy ze statinových i nestatinových studií i MRS, ostatní z MRS
<b>Kouření cigaret</b>	Exacerbátor	U kuřáků s celoživotně nízkým LDL-C v důsledku genetických vloh je riziko AS příhod nízké
<b>Diabetes mellitus</b>	Exacerbátor	Obdobně: diabetici geneticky disponovaní s velmi nízkou hladinou LDL-C mají nízké riziko AS příhod
<b>Arteriální hypertenze</b>	Exacerbátor	Obdobně. Těžká hypertenze je příčinou vaskulárních příhod i při nízkých hladinách LDL-C, ale nejde o AS příhody.
<b>Mužské pohlaví (věk)</b>	Exacerbátor	Osoby s geneticky celoživotně nízkým LDL-C nerozvíjejí AS komplikace ani ve vysokém věku.
<b>Nízké koncentrace HDL-C</b>	Exacerbátor nebo doprovodný faktor	Žádný benefit zvyšování HDL-C v klinických studiích; MRS rovněž neprokázaly benefit
<b>Infekce Ch. pneumoniae</b>	Doprovodný faktor	Kauzalita vyloučena v klinických studiích s ATB
<b>Zvýšení homocysteinu</b>	Doprovodný faktor	Kauzalita vyloučena v klinických studiích se snižováním homocysteinu

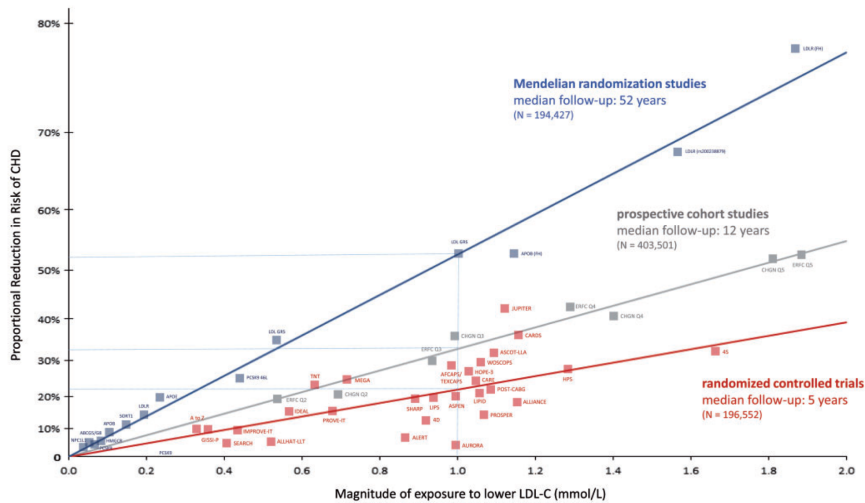


# EAS konsenzus: LDL kauzální příčinou AS

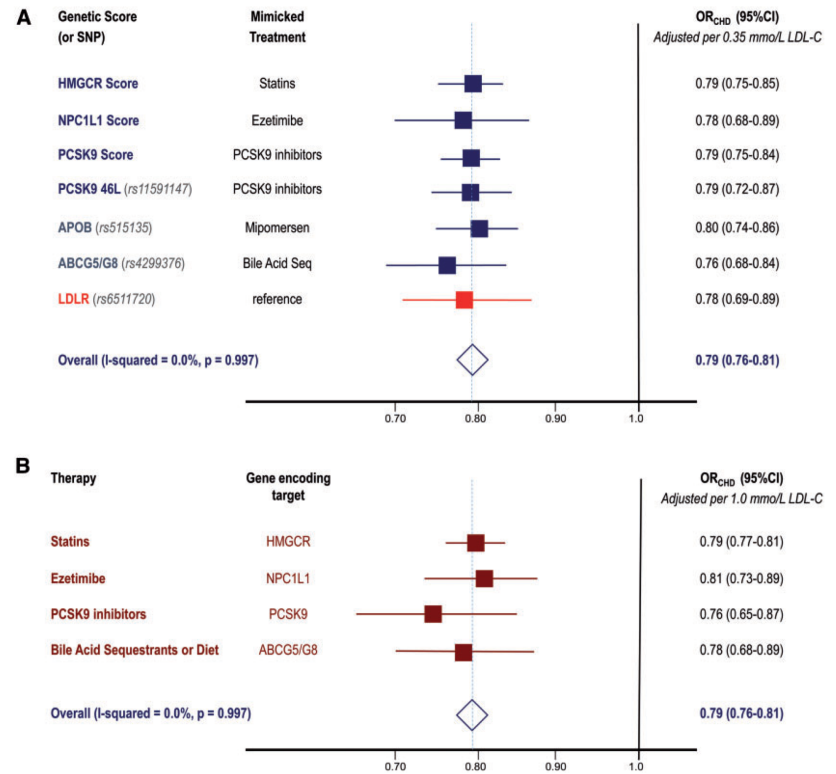
200 studií, více než 2 miliony účastníků, 150 000 KV příhod, 20 milionů osobo-let

KVO

## Čím déle nižší LDL-c, tím lépe

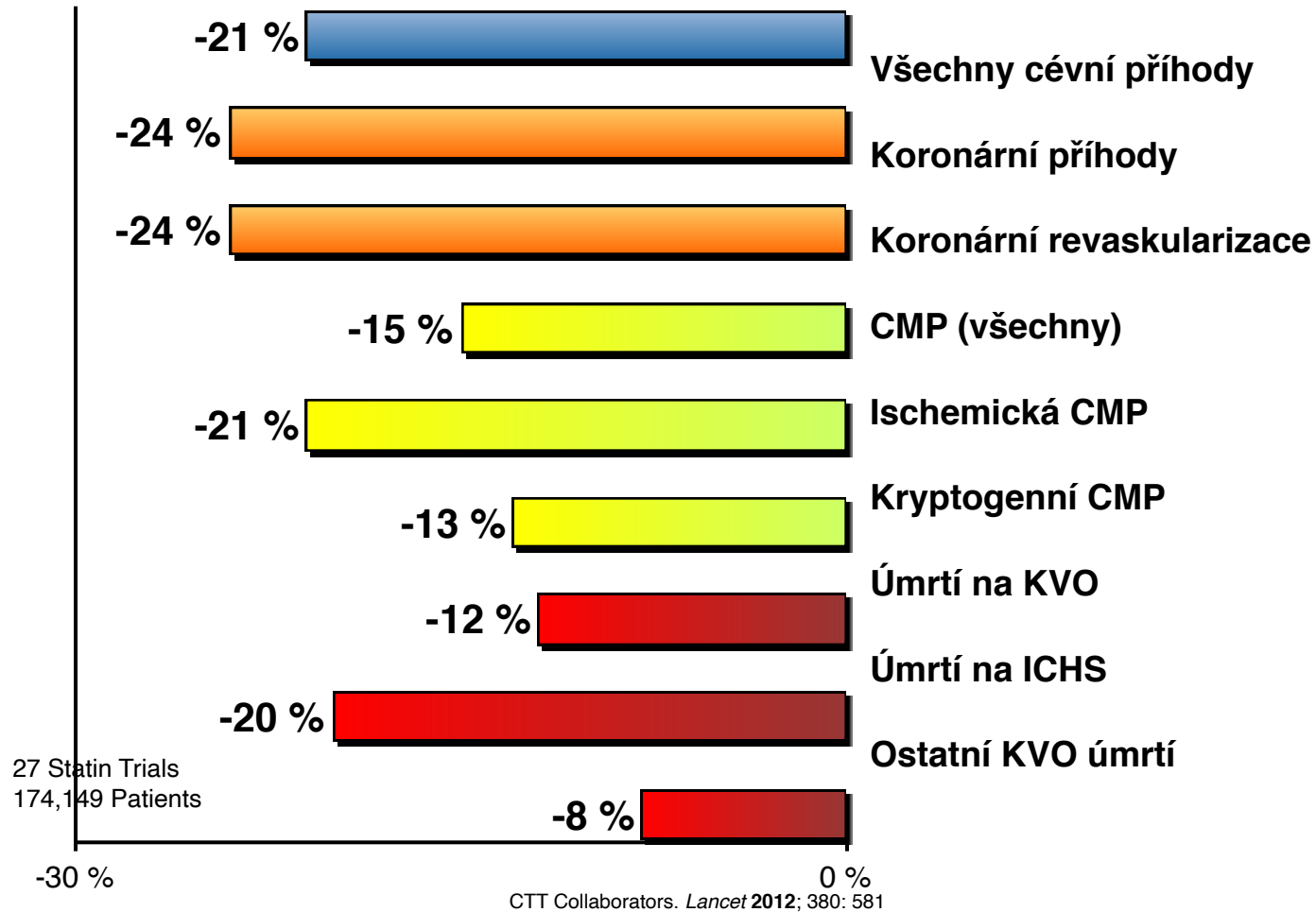


## Vrozené snížení LDL-c o 0,35mmol/l = snížení LDL-c o 1mmol/l léčbou



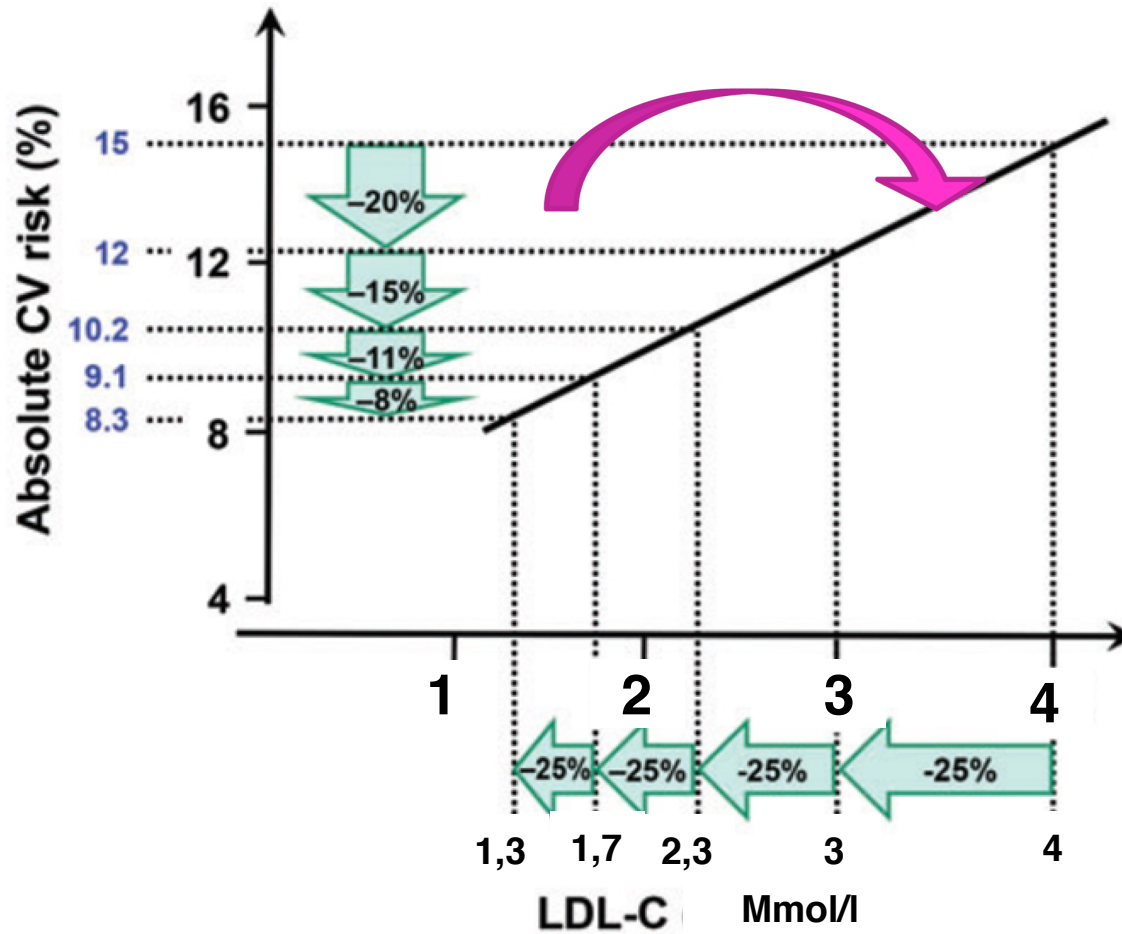
# Každé snížení LDL-c o 1 mmol/l znamená...

Vliv snížení LDL-c na cévní příhody podle CTT meta-analýzy



## Každé snížení LDL-c o 1 mmol/l znamená...

Ale pokles absolutního rizika KV příhody se zmenšuje s klesající hladinou LDL-c



# Volba léčebného postupu podle rizika a LDL-c: *LDL-c je primárním cílem léčby DLP a hlavním lipidovým rizikovým faktorem a proto...*

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



## Cílové hodnoty sérových lipidů podle rizika dle EAS/ESC 2016 i ČSAT 2017

	Nízké riziko	Středně zvýšené až vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
TC (mmol/l)	-	-	-
LDLc (mmol/l)	< 3,0	<b>&lt; 2,6 a snížení o 50% (vstupně 2,6-5,2mmol/l)</b>	<b>&lt; 1,8 a snížení o 50% (vstupně 1,8 - 3,6mmol)</b>
Non- HDLc (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8

# Cílové hodnoty sérových lipidů podle rizika dle EAS/ESC 2016 i ČSAT 2017

	Nízké riziko	Středně zvýšené až vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
TC (mmol/l)	-	-	-
LDLc (mmol/l)	< 3,0	<b>1,3 - 2,6</b>	<b>0,9 – 1,8</b>
Non- HDLc (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8

# Terapie dyslipidemií

## Nefarmakologická léčba

- dietní intervence
- režimová opatření

## Farmakologická léčba

- statiny
- fibráty
- pryskyřice
- ezetimibe
- další možnosti (inhibitory ACAT, CETP, orlistat, metformin, kys. nikotinová, omega-3- MK, fytoestrogeny ...)

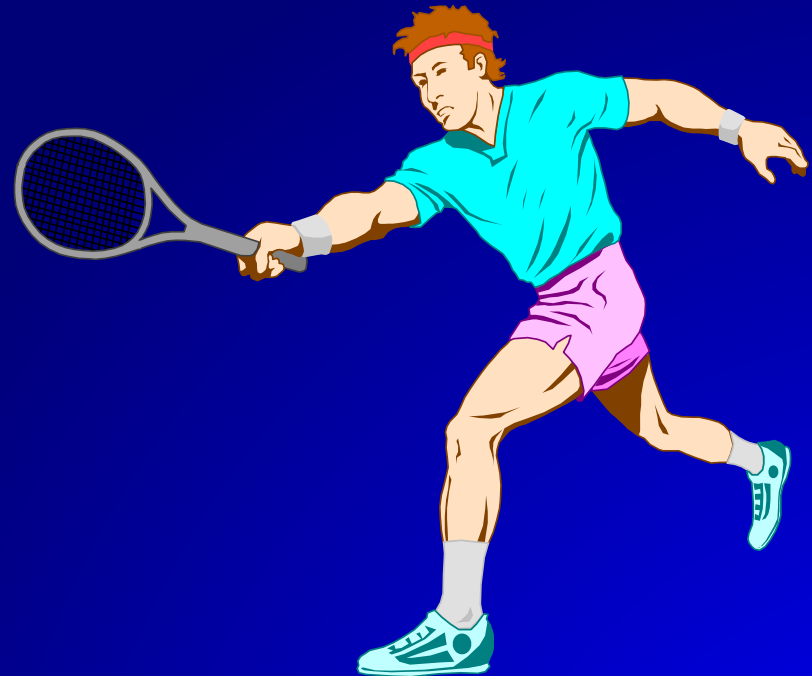
## Agresivní léčebné postupy

- extrakorporální eliminační metody (plazmaferéza, LDL-aferéza), chirurgické postupy, transplantace jater ...



# Režimová opatření

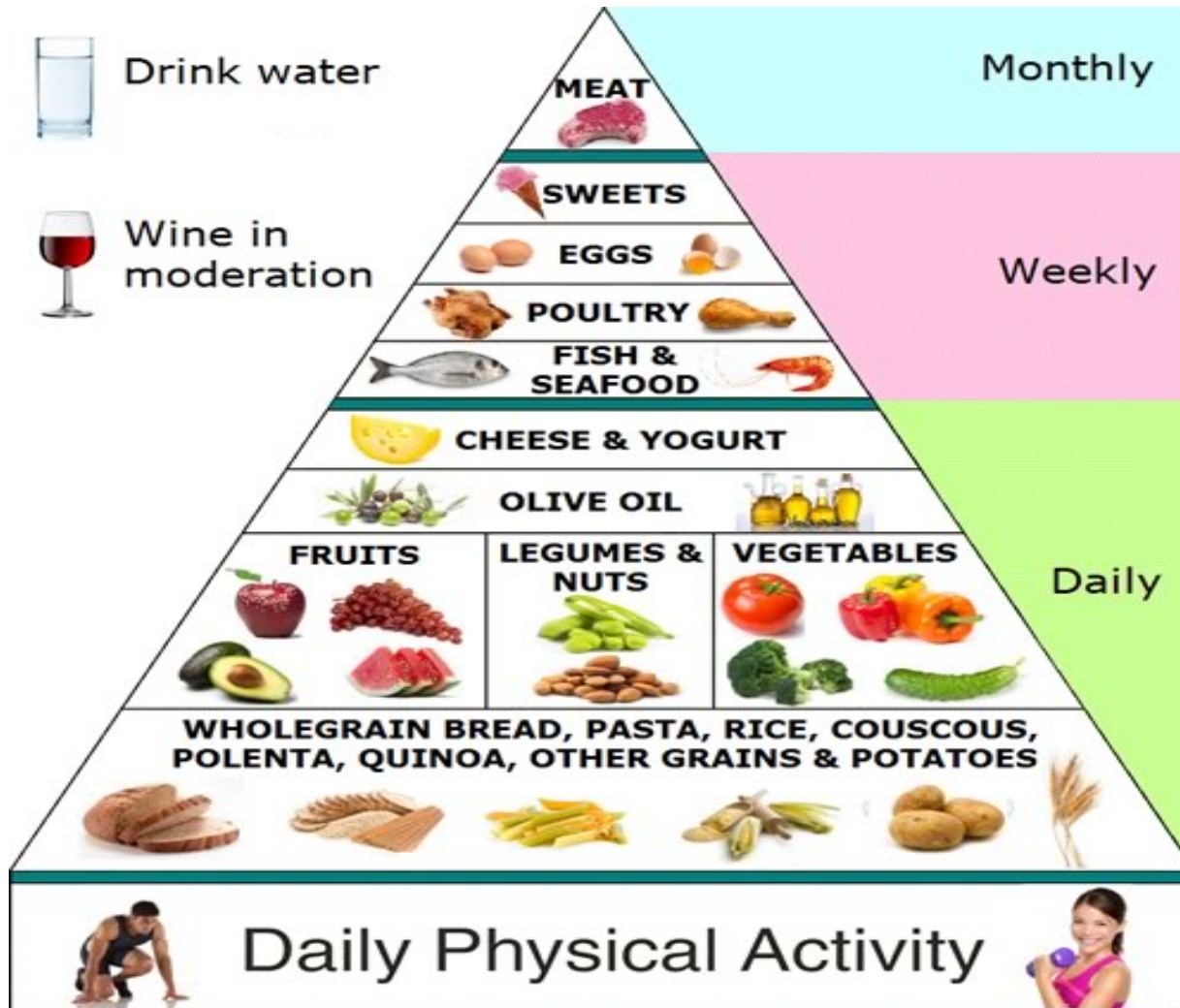
- aerobní fyzická zátěž
- plavání, jízda na kole, běh, rychlá chůze
  - rozcvičení (5-10 min)
  - aktivní aerobní fáze (20-30 min 4-5x/t. ev. 45-60 min 2-3x/t.)
  - protažení (5-15min)
- **nekuřáctví (!)**



# Dieta: první krok v léčbě hyperTG

Jak snížit celkový cholesterol a LDL-cholesterol?	Jak snížit triglyceridy ?	Jak to pomůže?	Jak snížit celkový cholesterol?	Jak to pomůže?
Snížit příjem saturevaných tuků	Snížit nadměrnou hmotnost	+++	Snížit příjem saturevaných tuků	+++
Snížit příjem tzv. trans tuků	Snížit příjem alkoholu	+++	Snížit příjem tzv. trans tuků	+++
Snížit konzumaci cholesterolu	Snížit příjem jednoduchých cukrů (sacharidů)	+++	Snížit konzumaci cholesterolu	++
Zvýšit konzumaci vlákniny	Zvýšit fyzickou aktivitu	++	Zvýšit konzumaci vlákniny	++
Používat potraviny obohacené rostlinnými steroly	Snížit konzumaci sacharidů	++	Používat potraviny obohacené rostlinnými steroly	++
Zařadit do jídelníčku sojové produkty	Používat doplňky s obsahem omega3 mastných kyselin	++	Zařadit do jídelníčku sojové produkty	+
Snížit nadměrnou tělesnou hmotnost	Nahradit nasycené (živočišné) tuky nenasycenými (rostlinnými)	+	Snížit nadměrnou tělesnou hmotnost	+

# BEŽIMOVÁ ODATŘENÍ V DÁMCI DEVENICE

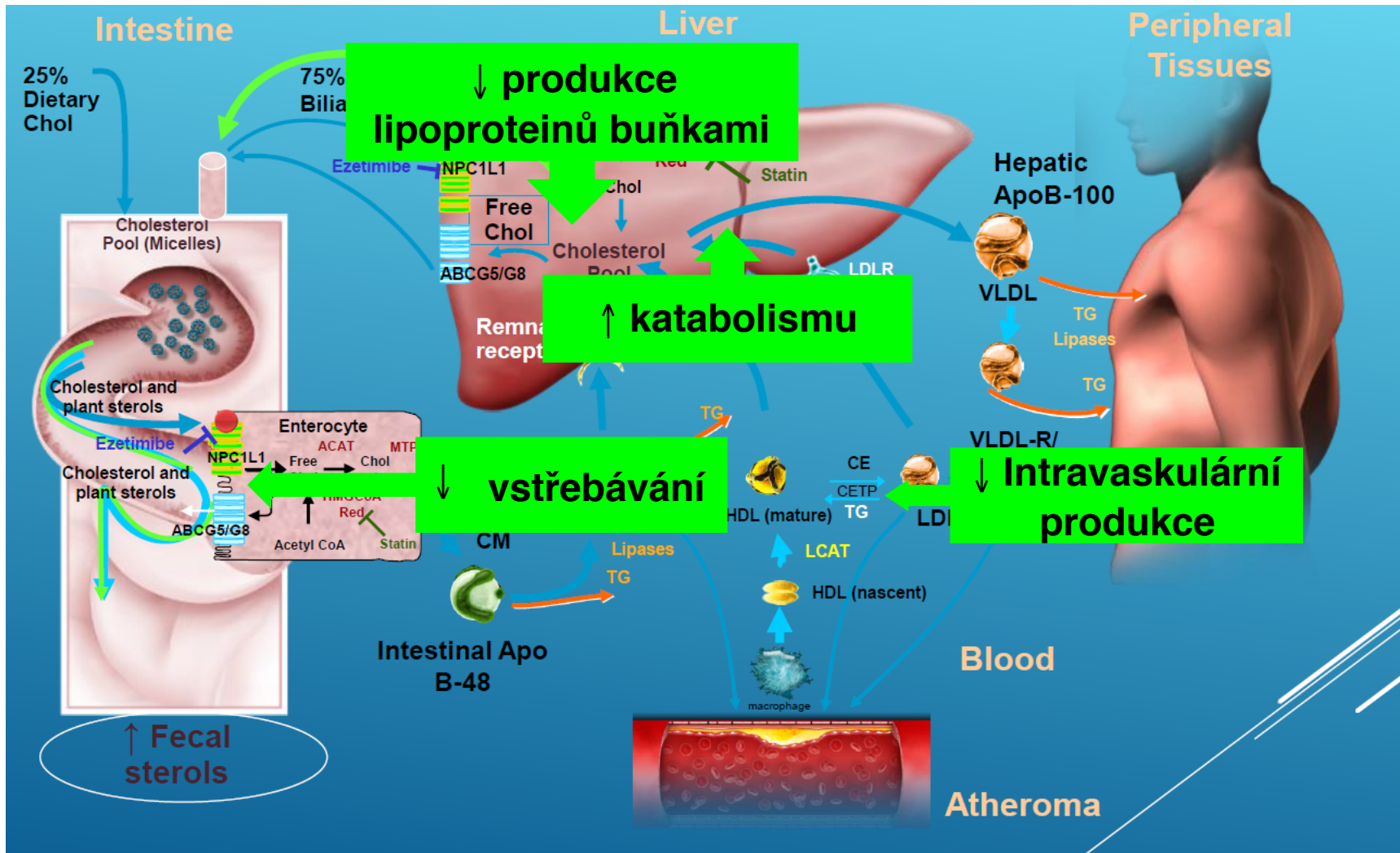


# Ovlivnění LDL-C dietou: obtížné, ale možné

**Tabulka 13 – Doporučení týkající se dietních opatření ke snížení koncentrace LDL cholesterolu a zlepšení lipidového spektra**

	Preferované potraviny	Jíst v rozumné míře	Jíst příležitostně a v omezeném množství
Obilniny	Celozrnné potraviny	Bílé pečivo, rafinovaná rýže a těstoviny, sušenky, cornflakes	Sladké pečivo
Zelenina	Syrová a vařená zelenina	Brambory	Zelenina připravovaná na másle a smetaně
Luštěniny	Čočka, fazole, fazole fava, hrách, cizrna, sója		
Ovoce	Čerstvé a zmrazené ovoce	Sušené ovoce, želatina, džemy, kompoty, sorbety, ovocné dřeně, džusy	
Sladkosti a sladidla	Nekalorická sladidla	Sacharóza, med, čokoláda, cukrovinky	Dorty, zmrzlina, fruktóza, slazené nápoje
Maso a ryby	Libové i tučné ryby, drůbež bez kůže	Libové hovězí, jehněčí, vepřové nebo telecí, mořské plody, korýši	Klobásy, salámy, slanina, žebírka, párky, vnitřnosti
Mléčné výrobky a vejce	Nízkotučné mléko a jogurty	Polotučné mléko, nízkotučné sýry a další mléčné výrobky, vejce	Tučné sýry, smetana, plnotučné mléko, tučné jogurty
Tuky na vaření a dresinky	Ocet, hořčice, dresinky bez tuku	Olivový olej, netropické rostlinné oleje, měkké margaríny, tučnější salátové dresinky, majonéza, kečup	Trans tuky a pevné margaríny (vyhýbat se jejich konzumaci), palmový a kokosový olej, máslo, sádlo, špek
Ořechy, semena		Všechny (kromě kokosu), nesolené	Kokos
Způsoby přípravy	Grilování, vaření ve vodě i páře	Dušení, pečení	Smažení

# Kudy k nízkému LDL-cholesterolu ?





# Jak na hypercholesterolemii podle doporučení? EAS/ESC guidelines 2016 + ČSAT 2017

Přehledy a stanoviska

## Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016

**M. Vrablík<sup>1</sup>, J. Piňha<sup>2</sup>, V. Bláha<sup>3</sup>, R. Cífková<sup>4</sup>, T. Freiburger<sup>5</sup>, P. Kraml<sup>6</sup>, H. Rosolová<sup>7</sup>, V. Soška<sup>8</sup>, T. Štulc<sup>1</sup>, Z. Urbanová<sup>9</sup>, H. Vaverková<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA; <sup>2</sup>Interní klinika, FN Motol, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM v Praze, vedoucí MUDr. Jan Piňha, CSc.; <sup>3</sup>III. interní gerontometabolická klinika LF UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.; <sup>4</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTNSP v Praze, vedoucí centra prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.; <sup>5</sup>Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA, FETCS; <sup>6</sup>II. Interní klinika 3. LF a FNKV v Praze, přednosta prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.; <sup>7</sup>II. interní klinika Fakultní nemocnice v Plzni a Karlovy Univerzity – Lékařské fakulty v Plzni, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.; <sup>8</sup>Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, přednosta prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., II. interní klinika lékařské fakulty MU Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.; <sup>9</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta doc. MUDr. Tomáš Honzík, PhD.; <sup>10</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

### Úvod

V srpnu 2016 byla publikována nová verze doporučených postupů k diagnostice a léčbě dyslipidemií autorů zastupujících Evropskou kardiologickou společnost (ESC) a Evropskou společnost pro aterosklerózu (EAS) (1). Jedná se o komplexní a rozsáhlý materiál, pozmeněný pouze v některých bodech oproti předchozí verzi a to na základě nových poznatků v této oblasti.

Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující stanovisko jako souhrn nejdůležitějších a významných změn, které uvedení dokument odlišují od předcházejících EAS/ESC guidelines z roku 2011 a od Stanoviska ČSAT k těmto doporučeným postupům publikovaného v roce 2013 (2). Výbor ČSAT považuje doporučení ESC/EAS 2016 pro management dyslipidemií za vhodná i pro zdravotní péči v České republice.

Stanovisko ČSAT komentuje vybraná doporučení, která jsou dle našeho názoru nejdůležitější pro klinickou praxi, případně doporučení kontroverznější povahy. Stanovisko jistě nenahrazuje komentování doporučení a zájemcům o detailní znění doporučujeme k prostudování původní a kompletní text. Při srovnání současného a předchozího

stanoviska ČSAT z roku 2013 zůstávají obecná pravidla hodnocení důkazů pro doporučení jednotlivých intervencí i použité formulace, které z nich vyplývají (je doporučeno, má být zváženo, může být za určitých okolností zváženo, není doporučeno); současně Stanovisko však komentuje důležité změny, zahrnující i tabulkové shrnutí novinek.

### Stanovení kardiovaskulárního rizika

Nová doporučení zpřesňují hodnocení stavů spojených s velmi vysokým cévním rizikem na základě zobrazovacích metod. Doporučení explicitně uvádějí, že za ekvivalent velmi vysokého rizika považujeme jednoznačný nález aterosklerotického plátu v koronárních či karotických tepnách a nikoli prostě rozšíření tloušťky intimomediálního komplexu. Nemocní s diabetem bez dalších rizikových faktorů jsou klasifikováni jako vysoce riziková, zatímco mladí diabetici 1. typu bez známek orgánového poškození mohou mít riziko středně zvýšené nebo dokonce nízké. Diabetici s orgánovým poškozením nebo s dalším hlavním rizikovým faktorem (kouření, významná hypercholesterolemie nebo arteriální hypertenze) zůstávají nadále v kategorii

velmi vysokého rizika. Doporučení jednoznačně uvádějí, že osoby s celkovým cholesterolem nad 8 mmol/l nebo zvýšením krevního tlaku nad 180/110 mm Hg patří do kategorie vysokého kardiovaskulárního (KV) rizika i v případě, že nemají žádný další rizikový faktor.

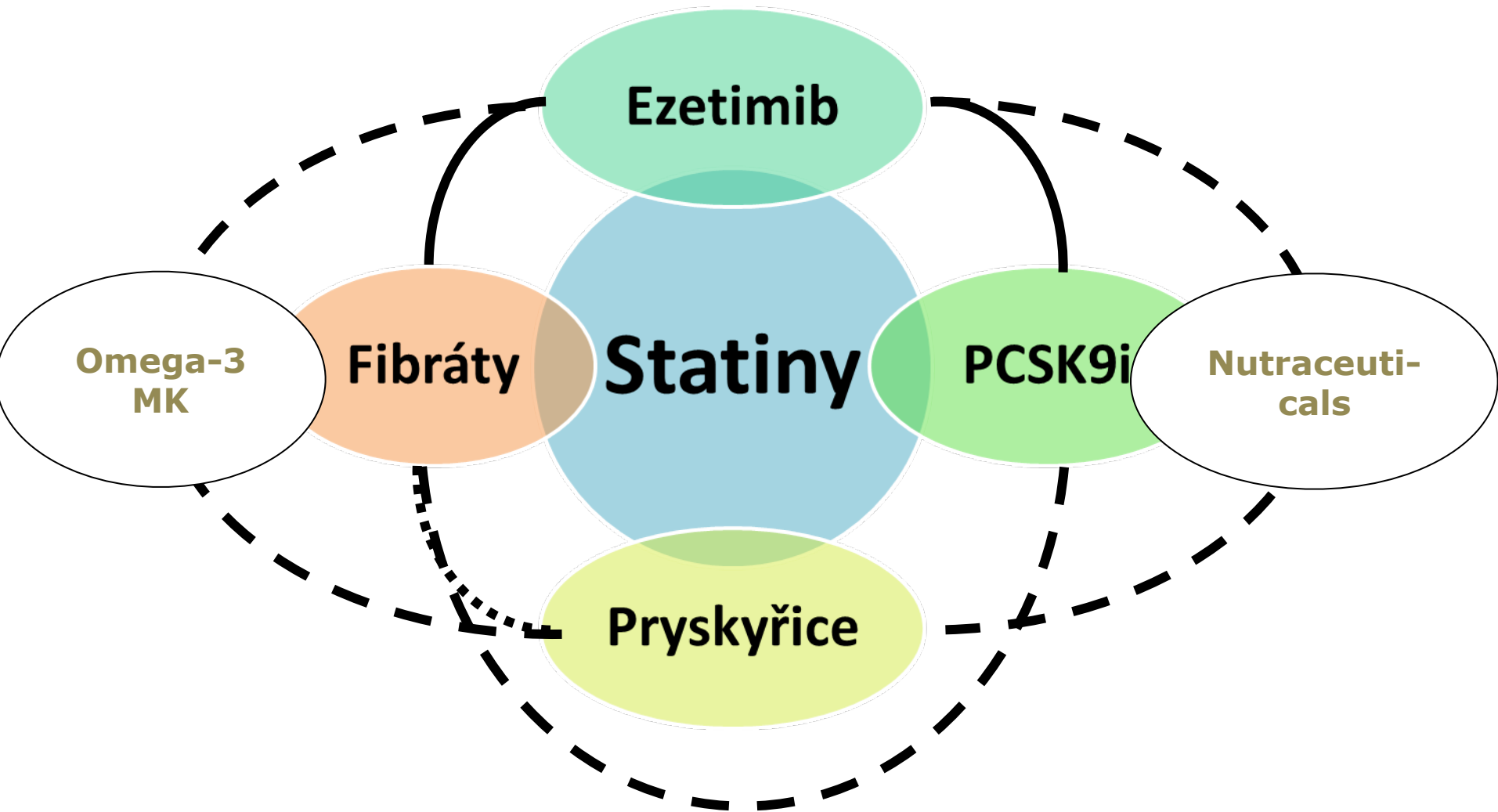
Mezi faktory zvyšující vypočtené KV riziko se nově dostává zejména fibrilace síní, hypertrofie levé komory srdeční, infekce virem HIV a její léčba a závažné psychiatrické komorbidity (rámeček 5 originálního dokumentu).

Kontroverzí části nových doporučení je role HDL-cholesterolu (HDL-c) při určování KV rizika, která přes současné poznatky nebyla v poslední verzi přehodnocena. Zatímco lze souhlasit s faktem, že nízká hladina HDL-c významně zvyšuje KV riziko, protektivní roli vysokých hladin HDL-c (> 1,8 mmol/l) nepodporují nálezy z posledních epidemiologických, genetických ani intervenčních studií. Proto autoři tohoto Stanoviska doporučují nadále používat verzi tabulky SCORE s celkovým cholesterolem konstruovanou pro českou populaci a nikoli tabulky z evropských doporučení (tabulka 7 originálního dokumentu).

1. Statin
2. Ezetimib
3. Pryskyřice
4. PCSK9i

# Volby hypolipidemické léčby v roce 2019

---



# Nutraceuticals: snížení LDL-C „bez farmak“

Special Article

## Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel

Arrigo F.G. Cicero, Alessandro Colletti, Gani Bajraktari, Olivier Descamps, Dragan M. Djuric, Marat Ezhov, Zlatko Fras, Niki Katsiki, Michel Langlois, Gustavs Latkovskis, Demosthenes B. Panagiotakos, Georgy Paragh, Dimitri P. Mikhailidis, Olena Mitchenko, Bernhard Paulweber, Daniel Pella, Christos Pitsavos, Željko Reiner, Kausik K. Ray, Manfredi Rizzo, Amirhossein Sahebkar, Maria-Corina Serban, Laurence S. Sperling, Peter P. Toth, Dragos Vinereanu, Michal Vrablik, Nathan D. Wong, and Maciej Banach; on behalf of the International Lipid Expert Panel (ILEP)

Published in parallel in *Archives of Medical Science and Nutrition Reviews*.

Affiliation: A.F.G. Cicero and A. Colletti are with the Department of Medicine and Surgery Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; and Italian Society of Nutraceuticals. G. Bajraktari is with the Clinic of Cardiology, University Clinical Centre of Kosovo, Prishtina, Kosovo; Medical Faculty, University of Prishtina, Prishtina, Kosovo; and Kosovo Society of Cardiology. O. Descamps is with the Department of Internal Medicine, Centres Hospitaliers Jolimont, Haine Saint-Paul, Belgium; and Belgian Atherosclerosis Society. D.M. Djuric is with the Institute of Medical Physiology "Richard Burian," Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; and Serbian Association for Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Research. M. Ezhov is with the Russian Cardiology Research and Production Centre, Moscow, Russia; and Russian National Atherosclerosis Society. Z. Fras is with the Preventive Cardiology Unit, Department of Vascular Medicine, Division of Internal Medicine, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; Chair of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; and Slovenian Society of Cardiology. N. Katsiki is with the Second Department of Propaedeutic Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Hippocraton Hospital, Thessaloniki, Greece. M. Langlois is with the Department of Laboratory Medicine, AZ Sint-Jan Hospital, Bruges, Belgium; and Belgian Atherosclerosis Society. G. Latkovskis is with the Faculty of Medicine and Institute of Cardiology and Regenerative Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia; and Baltic Atherosclerosis Society. D.B. Panagiotakos is with the School of Health Science and Education, Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University of Athens, Athens, Greece. G. Paragh is with the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary; and Hungarian Atherosclerosis Society. D.P. Mikhailidis is with the Department of Clinical Biochemistry, Royal Free Campus, University College London Medical School, University College London, London, UK. O. Mitchenko is with the Dyslipidaemia Department, Institute of Cardiology AMS of Ukraine, Kiev, Ukraine; and Ukrainian Atherosclerosis Society. B. Paulweber is with the 1st Department of Internal Medicine, Paracelsus Private Medical University, Salzburg, Austria; and Austrian Atherosclerosis Society. D. Pella is with the 1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Kosice, Slovakia; and Slovak Association of Atherosclerosis. C. Pitsavos is with the Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece; and Hellenic Atherosclerosis Society. Ž. Reiner is with the University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine University of Zagreb, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia; and Croatian Atherosclerosis Society. K.K. Ray is with the Department of Primary Care and Public Health, Imperial College, London, UK. M. Rizzo is with the Biomedical Department of Internal Medicine and Medical Specialties, University of Palermo, Palermo, Italy; and Euro-Mediterranean Institute of Science and Technology, Palermo, Italy. A. Sahebkar is with the Biotechnology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. M.-C. Serban is with the Center for Interdisciplinary Research, and Department of Functional Sciences, University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes," Timisoara, Romania. L.S. Sperling is with the Division of Cardiology, Emory University, Emory Clinical Cardiovascular Research Institute, Atlanta, Georgia, USA. P.P. Toth is with the Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Baltimore, Maryland, USA; and Preventive Cardiology, CGH Medical Center, Sterling, Illinois, USA. D. Vinereanu is with the University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila," Bucharest, Romania; Department of Cardiology, University and Emergency Hospital, Bucharest, Romania; and Romanian Society of Cardiology. M. Vrablik is with the Third Department of Internal Medicine, First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic; and Czech Atherosclerosis Society. N.D. Wong is with the Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, University of California, Irvine, California, USA. M. Banach is with the Department of Hypertension, Chair of Nephrology and Hypertension, Medical University of Lodz, Poland; Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Lodz, Poland; Cardiovascular Research Center, University of Zielona Gora, Zielona Gora, Poland; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group; and Polish Lipid Association.

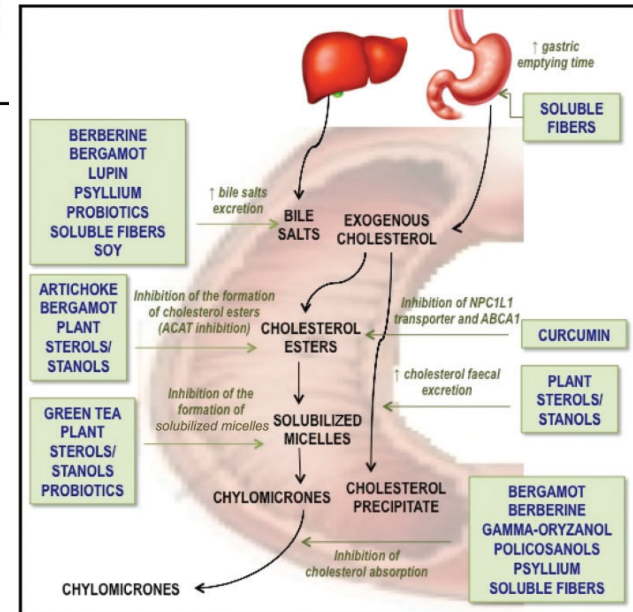
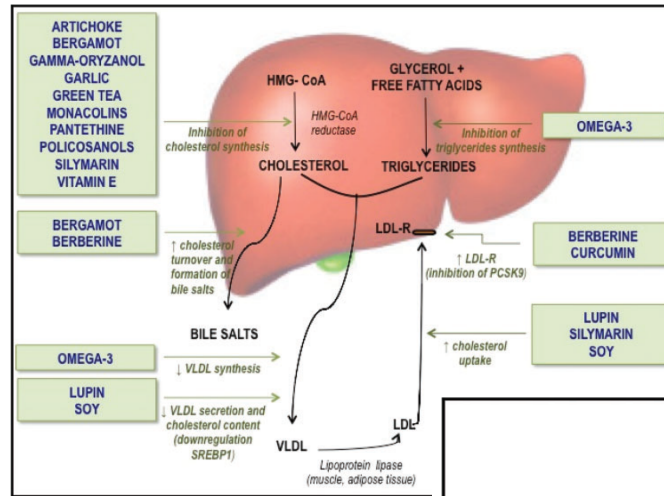
Correspondence: A.F.G. Cicero, Atherosclerosis Research Center, Via Albertoni, 15, 40138 Bologna, Italy. Email: arrigo.cicero@unibo.it. M. Banach, Department of Hypertension, WAM University Hospital in Lodz, Medical University of Lodz, Zeromskiego 113, 90-549 Lodz, Poland. Email: maciejbanach77@gmail.com.

Key words: dyslipidemia, lipid, nutraceuticals, position paper, recommendations.

© The Author(s) 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the International Life Sciences Institute. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

doi: 10.1093/nutr/nwz047  
Nutrition Reviews® Vol. 75(9):731–767

731



# Farmakologická léčba

## Inhibitory HMG-CoA reductázy - STATINY

### ✓ Mechanismus účinku

- blokáda HMG - CoA reductázy  
⇒ snížená syntéza LDL  
⇒ zvýšený katabolismus ( ↑ exprese LDL receptorů)

### ✓ Účinky

- snížení celkového a LDL-cholesterolu
- mírné (významné !) snížení triglyceridů
- zvýšení HDL-cholesterolu
- mimolipidové účinky

### ✓ Nežádoucí účinky

- svalové poškození (reverzibilní, rel. vzácné)
- alergická reakce; dyspepsie ...



# Jak vybrat konkrétní preparát ?

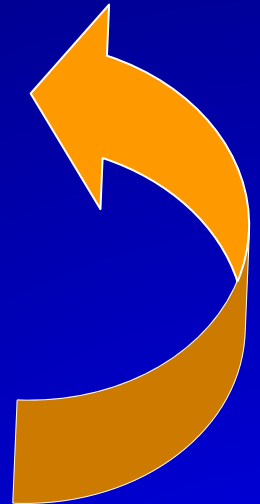
- Účinnost
- Bezpečnost
- Snášlivost
- Cena (doplatek)
- Dostupnost
- Marketing



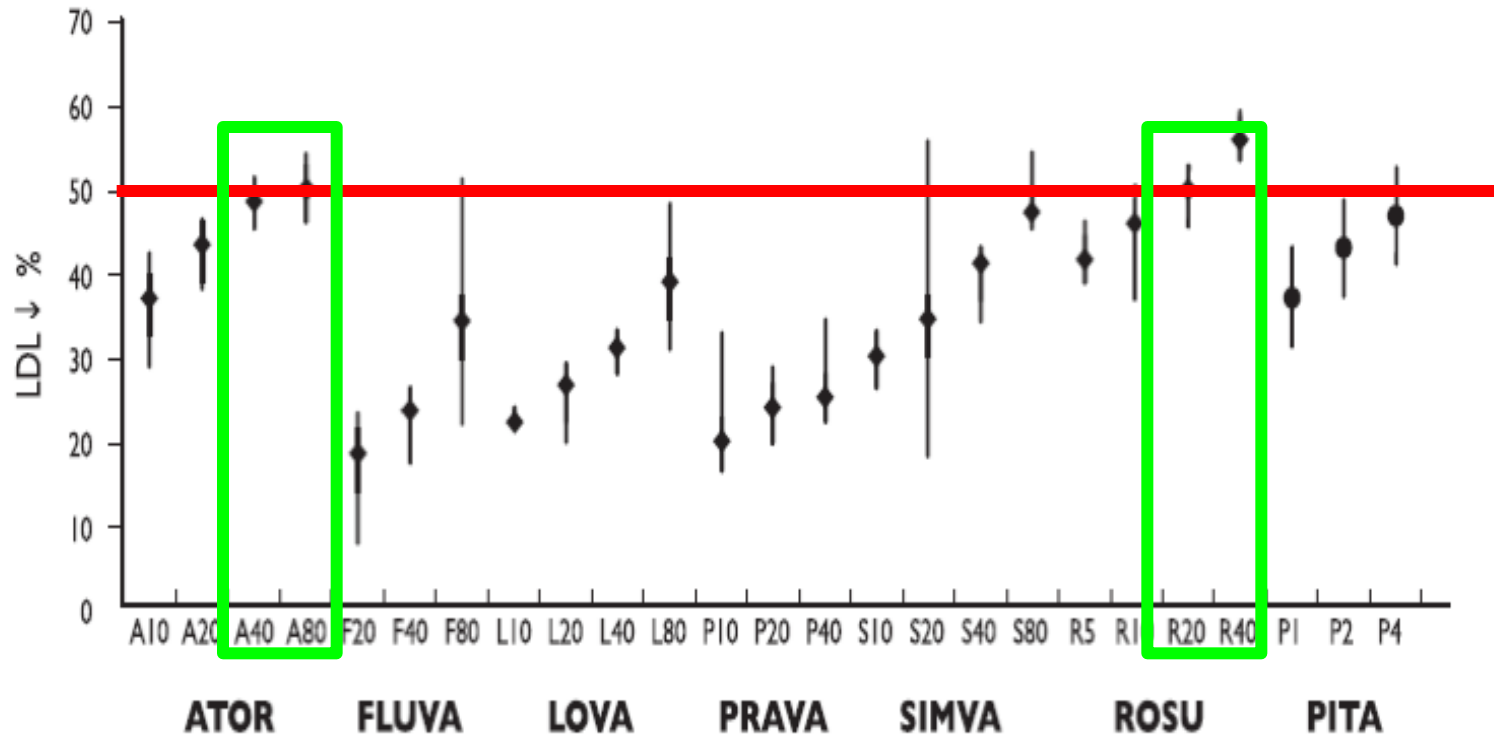
**Klinické studie**



**Farmaceutický  
reprezentant**



# Používejme vysoce intenzivní léčbu statinem (atorva 40-80mg/d, rosuva 20-40mg/d)



# Důraz na dosahování cílových hodnot a titraci dávky statinu (post-hoc data studie EMPATHY)

Intence terapie k LDL-c < 1,8mmol/l, Japonsko, 5144 pacientu s DM2 a retinopatií, sledování 37 +/-13 mesicu

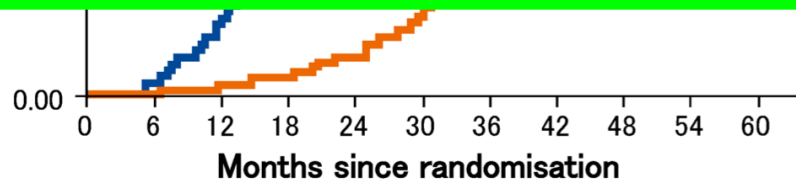
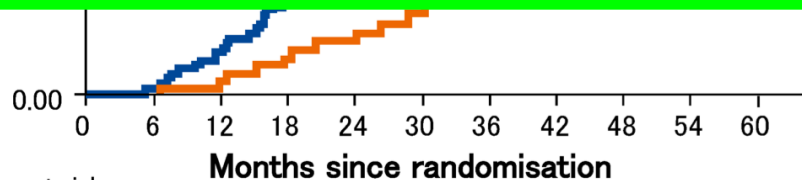
Patients who reached LDL-C target range (average)

Patients who reached LDL-C target range (at last visit)

## Statiny v novém kabátě: fixní kombinace

- Simvastatin + ezetimib
- Simvastatin + fenofibrát
- Atorvastatin + ezetimib
- Rosuvastatin + ezetimib

- Atorvastatin + amlodipin
- Atorvastatin + amlodipin + perindopril (ASCOT kombo)

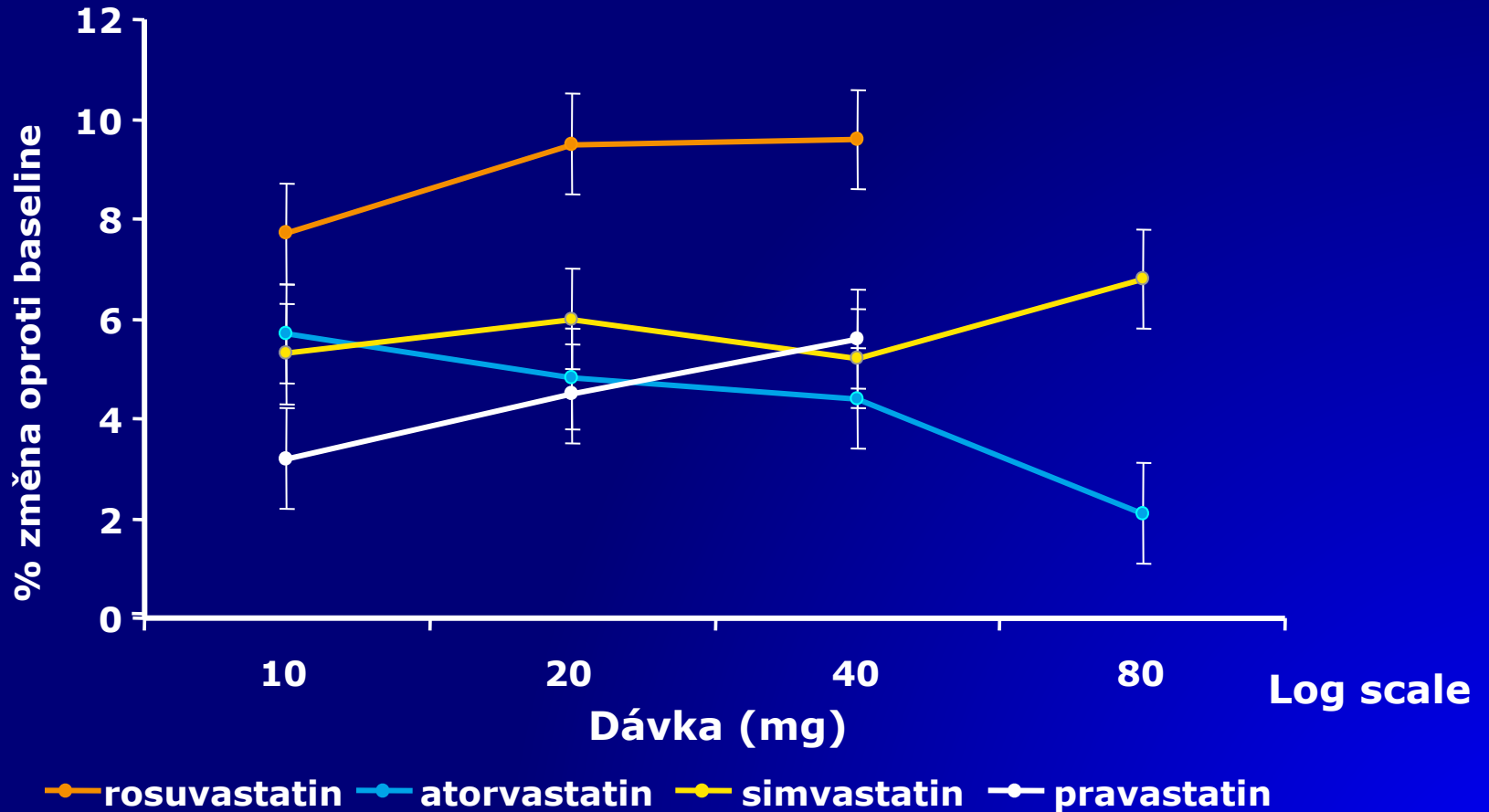


Number at risk

Standard	1206	1201	1180	1152	1057	795	677	492	269	122	23
Intensive	703	699	689	680	641	466	378	270	154	75	8

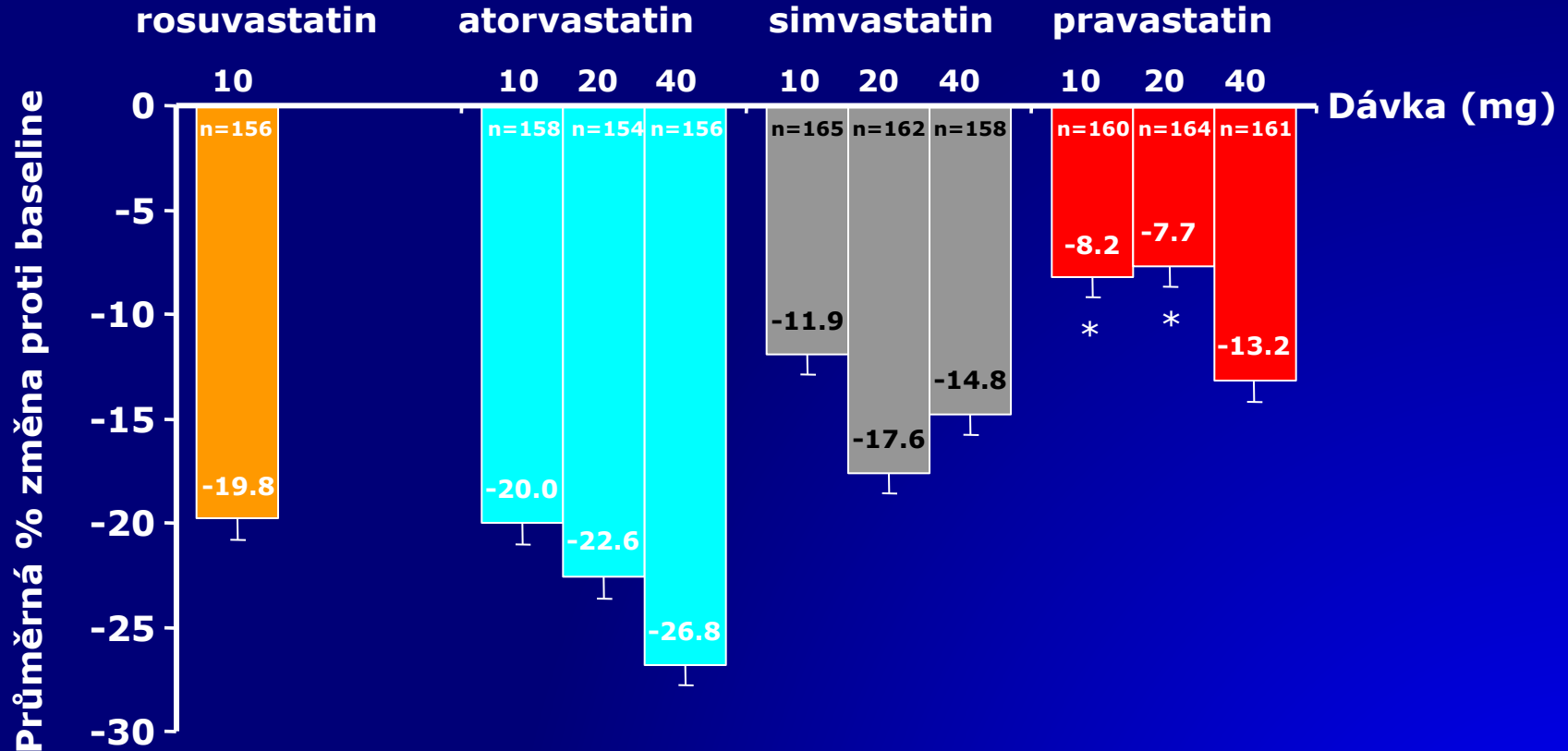
Standard	852	847	826	797	732	549	442	306	165	64	11
Intensive	988	984	974	966	916	678	558	384	223	106	15

# Statiny: vliv na HDL



Jones P, Am J Cardiol. 2003 Jul 15;92(2):152-60.

# Statiny: vliv na TG

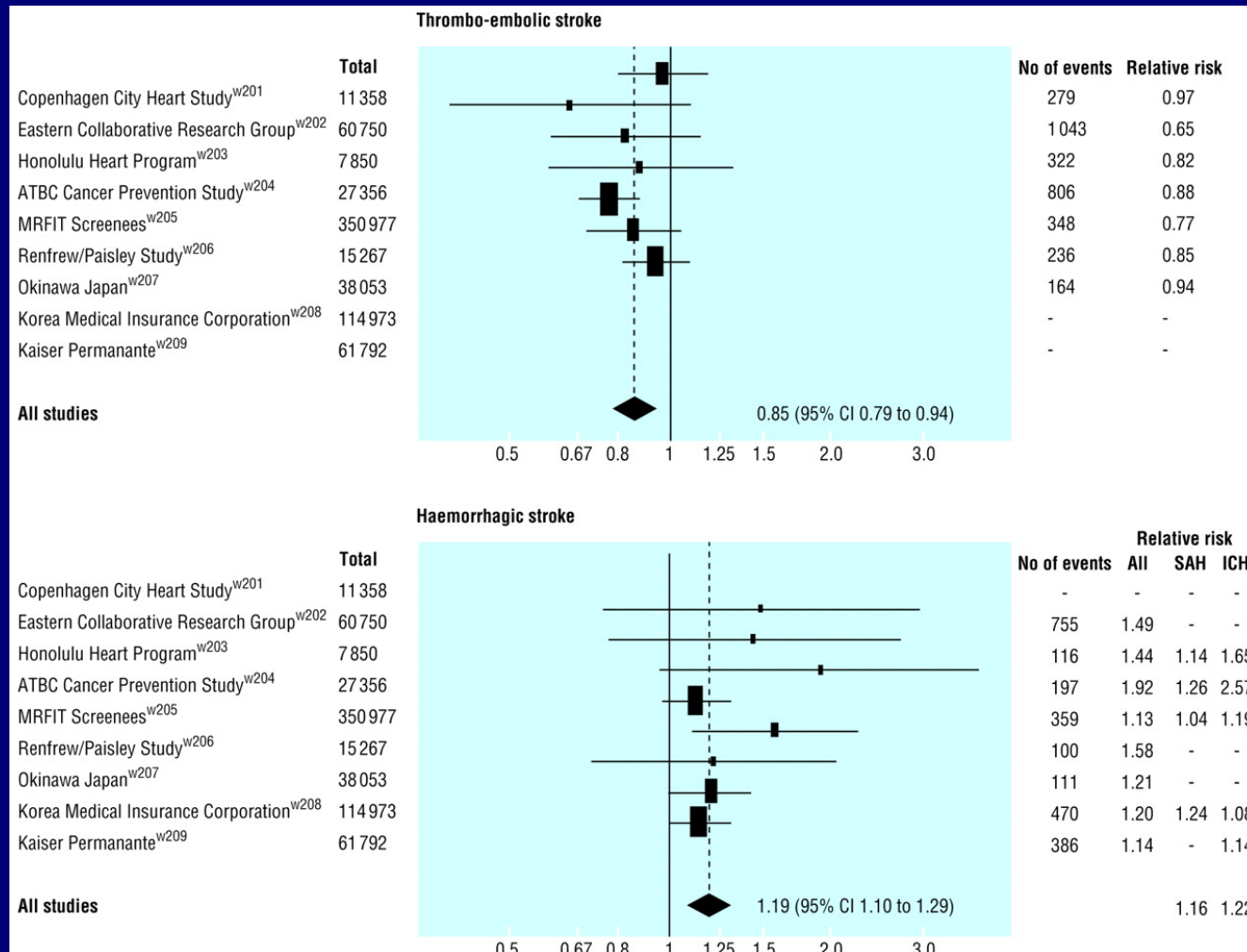




# Snížení rizika (%) koronárních příhod 49 randomizovaných studií

	Redukce LDL-c (mmol/l)			p-hodnota
Rok	0,2–0,7	0,8–1,4	> 1,5	
1. a 2.	6	19	33	0,015
3., 4., 5.	19	31	50	< 0,001
6. a dále	21	30	52	0,026

# RR CMP při poklesu LDL-c o 1mmol/l



# **Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem**

***Společné stanovisko České společnosti pro aterosklerózu, Pracovní skupiny akutní kardiologie  
České kardiologické společnosti a Pracovnej skupiny akútnej kardiológie  
Slovenskej kardiologickej spoločnosti***

**Za kolektiv autorů:**

**Jan Piňha<sup>1,2</sup>, Tomáš Štulc<sup>2,3</sup>, Tomáš Janota<sup>3,4</sup>, Vasil' Hricák<sup>3,6</sup>**

<sup>1</sup> Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

<sup>2</sup> Česká společnost pro aterosklerózu

<sup>3</sup> III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>4</sup> Pracovní skupina akutní kardiologie České kardiologické společnosti

<sup>5</sup> Národní ústav srdečných a cievnych chorôb, Bratislava

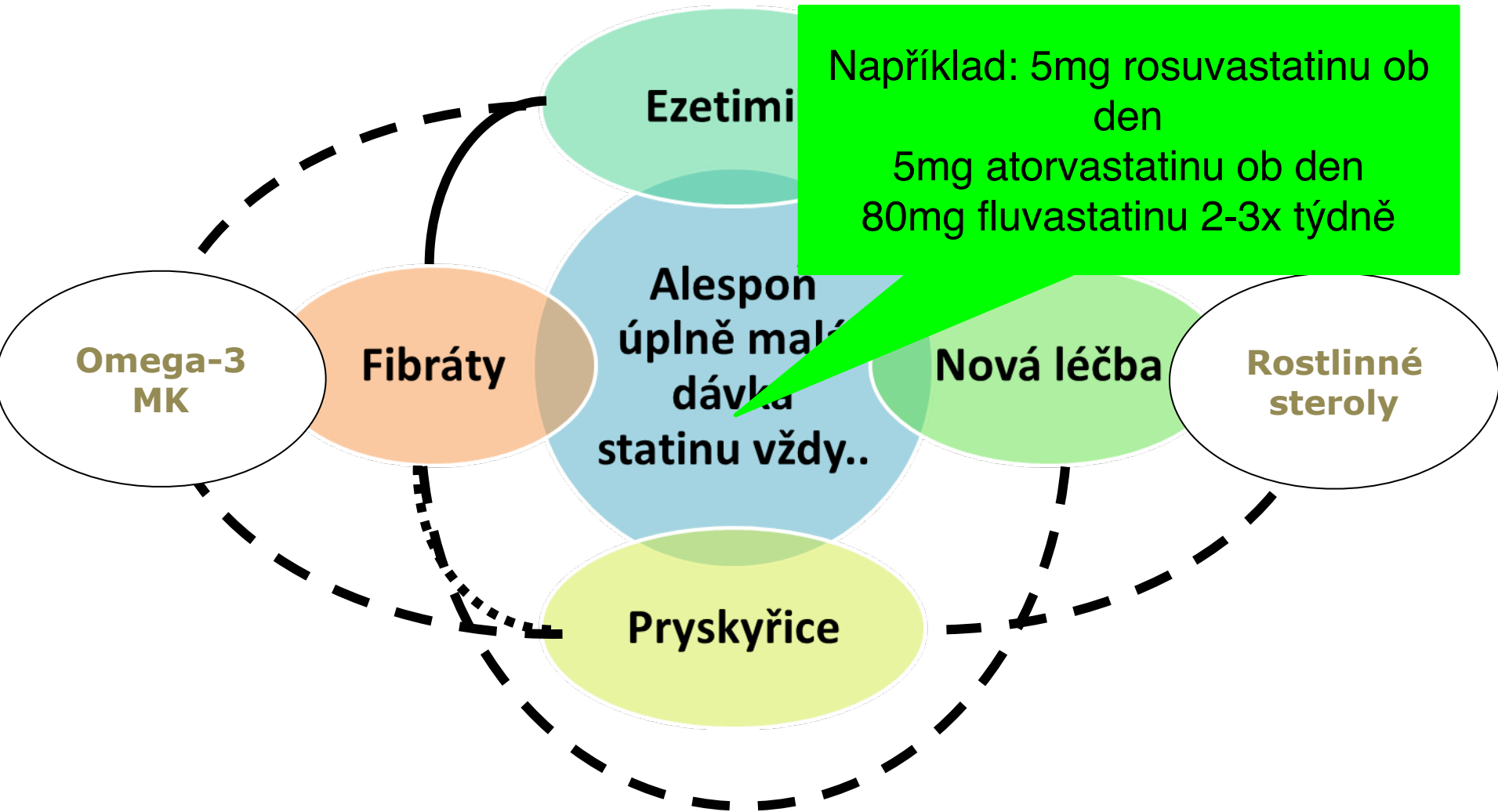
<sup>6</sup> Pracovná skupina akútnej kardiológie Slovenskej kardiologickej spoločnosti

# HLAVNÍ ZÁSADY LÉČBY STATINY PŘI AKS

---

- Zahájit 1. den hospitalizace
- Bez ohledu na lipidogram
- Vysoká dávka statinu:
  - atorvastatin 80 mg (nejvíce důkazů)
  - rosuvastatin 40 mg
- Pozor na lékové interkace:
  - verapamil
  - fibráty
  - makrolidová ATB
  - cyklosporin A
- V propouštěcí zprávě uvést jako konkrétní cíl léčby  
plazmat. koncentraci LDL-cholesterolu <1,8 mmol/l !!!

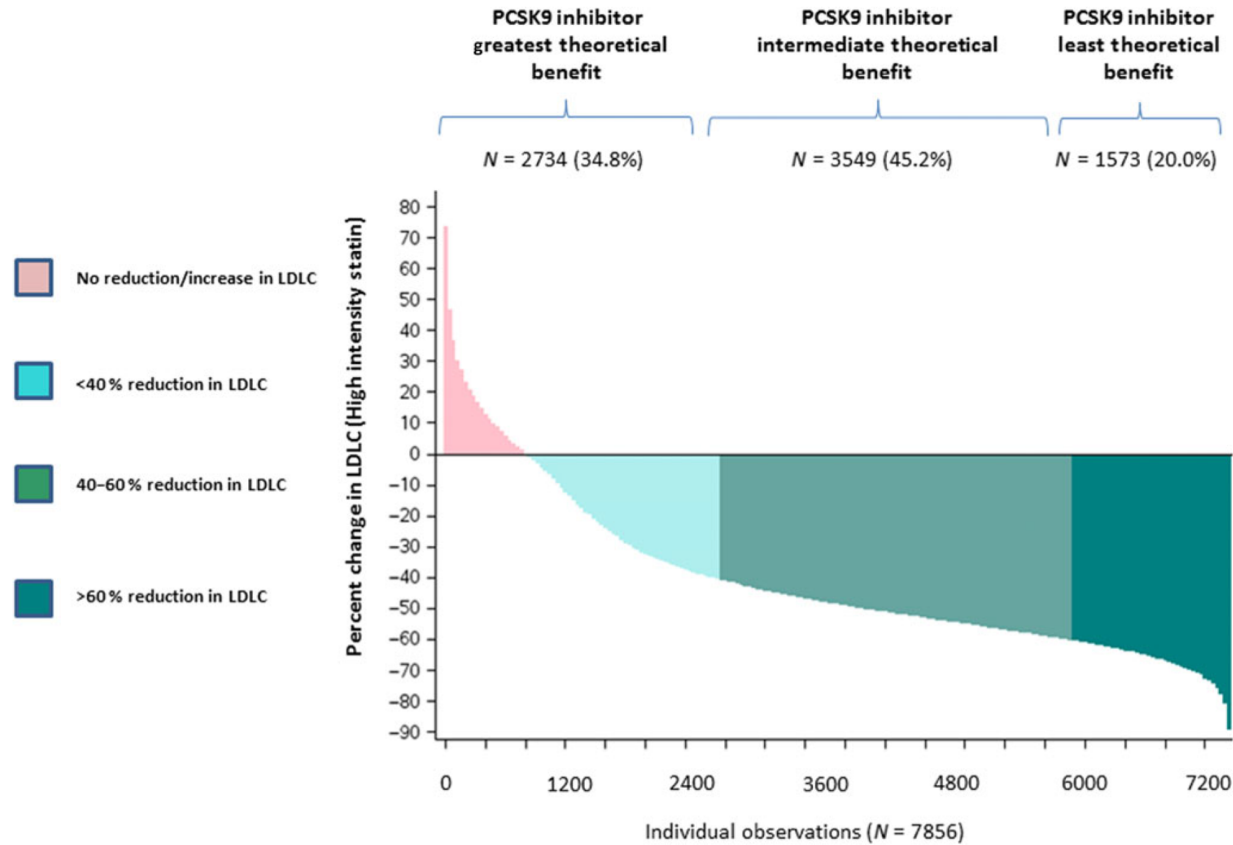
# Pacient nechce nebo nemůže užívat statin: volby kombinační hypolipidemické léčby



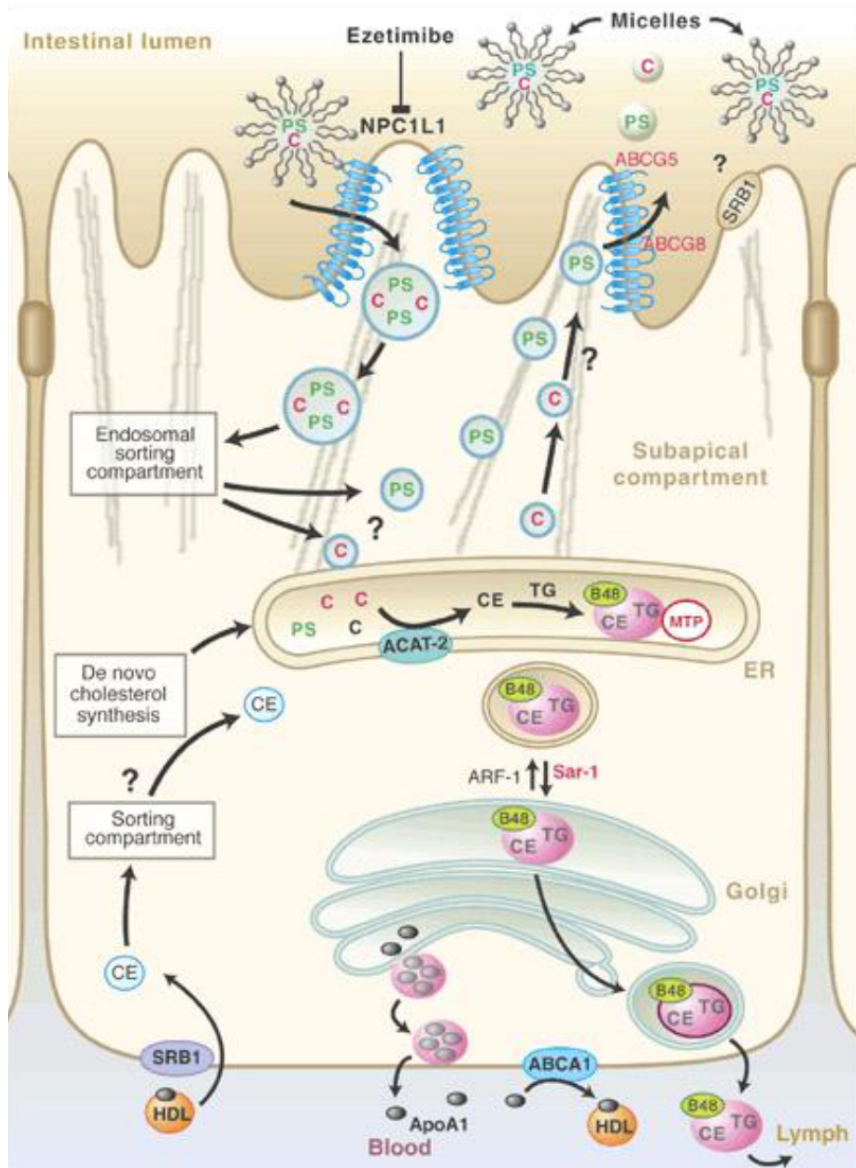


# Komu statin nestačí?

(analýza studie JUPITER: 35% léčených statinem s jasným benefitem dalších terapií)



# Ezetimib: mechanismus účinku



- Inhibice Niemann PickC1-Like 1 proteinu
- Lokalizace v kartáčovém lemu enterocyty

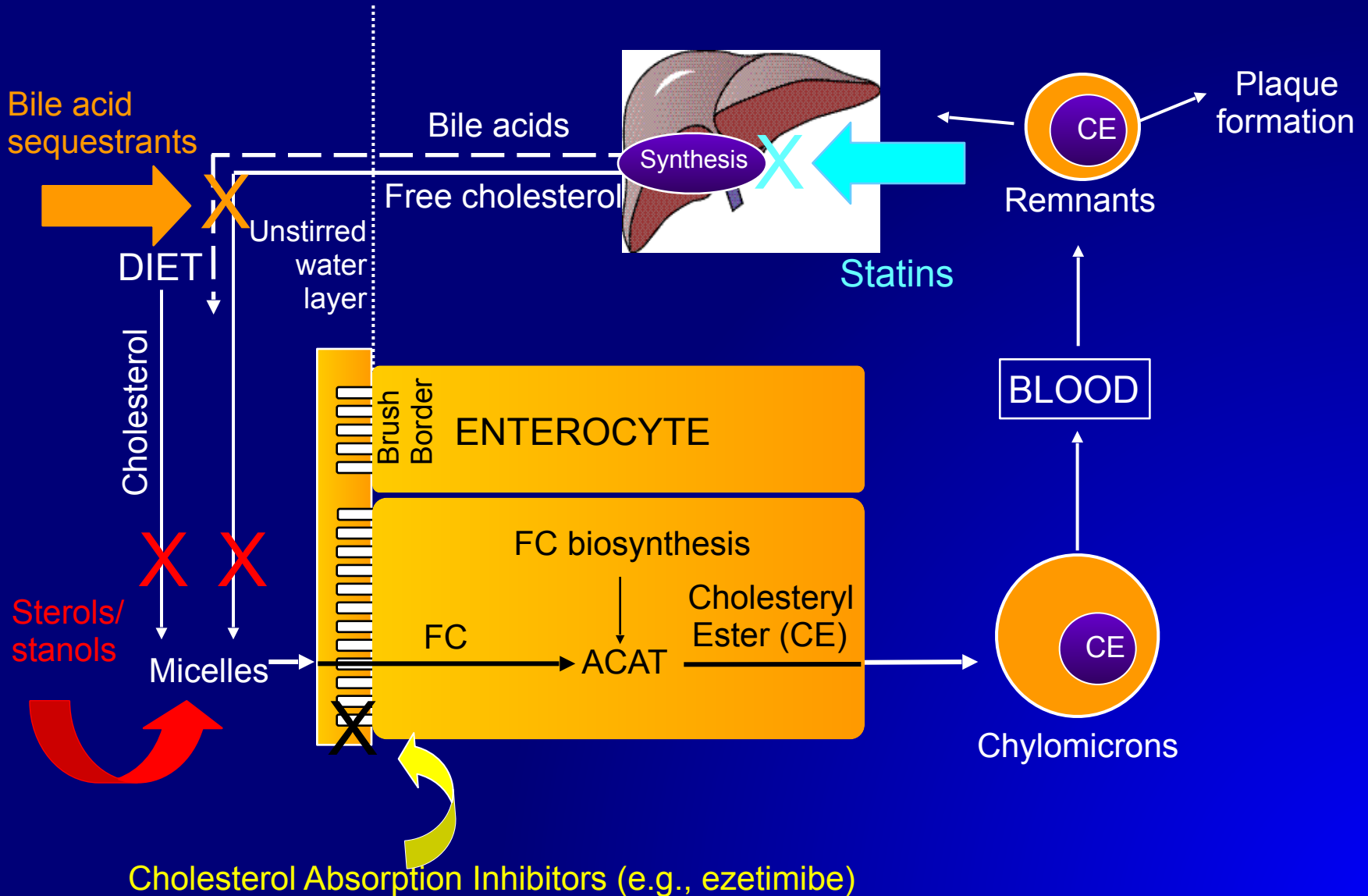
Science 303: 1201-1204, Feb 20, 2004

# Ezetimib: vlastnosti

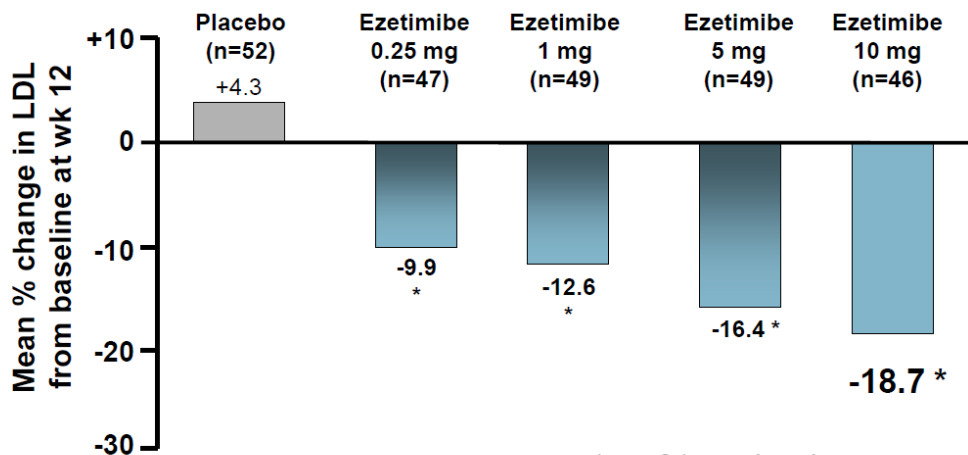
- 10mg ezetimibu sníží absorpci cholesterolu (o 54-65%) a fytosterolů v tenkém střevě (bez vlivu na vstřebávání tuků ADEK, triglyceridů ad.)
- Maximální účinnost v dávce 10mg denně, pak plató
- Velmi nízké hladiny v systémové cirkulaci ( $C_{max}$  0,021uM), enterohepatální cirkulace (cca 97%), opakované působení v místě účinku
- V monoterapii snížení LDL-c o 18%, dodatečné snížení o 18-25% při podávání se statinem
- **Snižuje hladiny plazmatických fytosterolů o 50% (u pacientů s fytosterolemií a hypercholesterolemií)**

# Ezetimib

blokuje metabolismus cholesterolu na novém místě



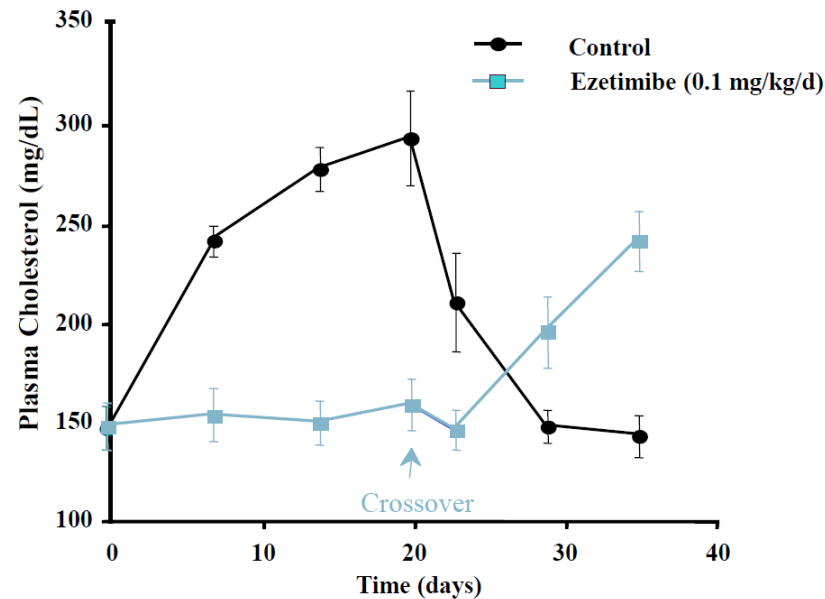
# Ezetimib v monoterapii



Bays et al. *Clin. Ther.* 2001;23:1209-1230.

\* p < .01 vs placebo

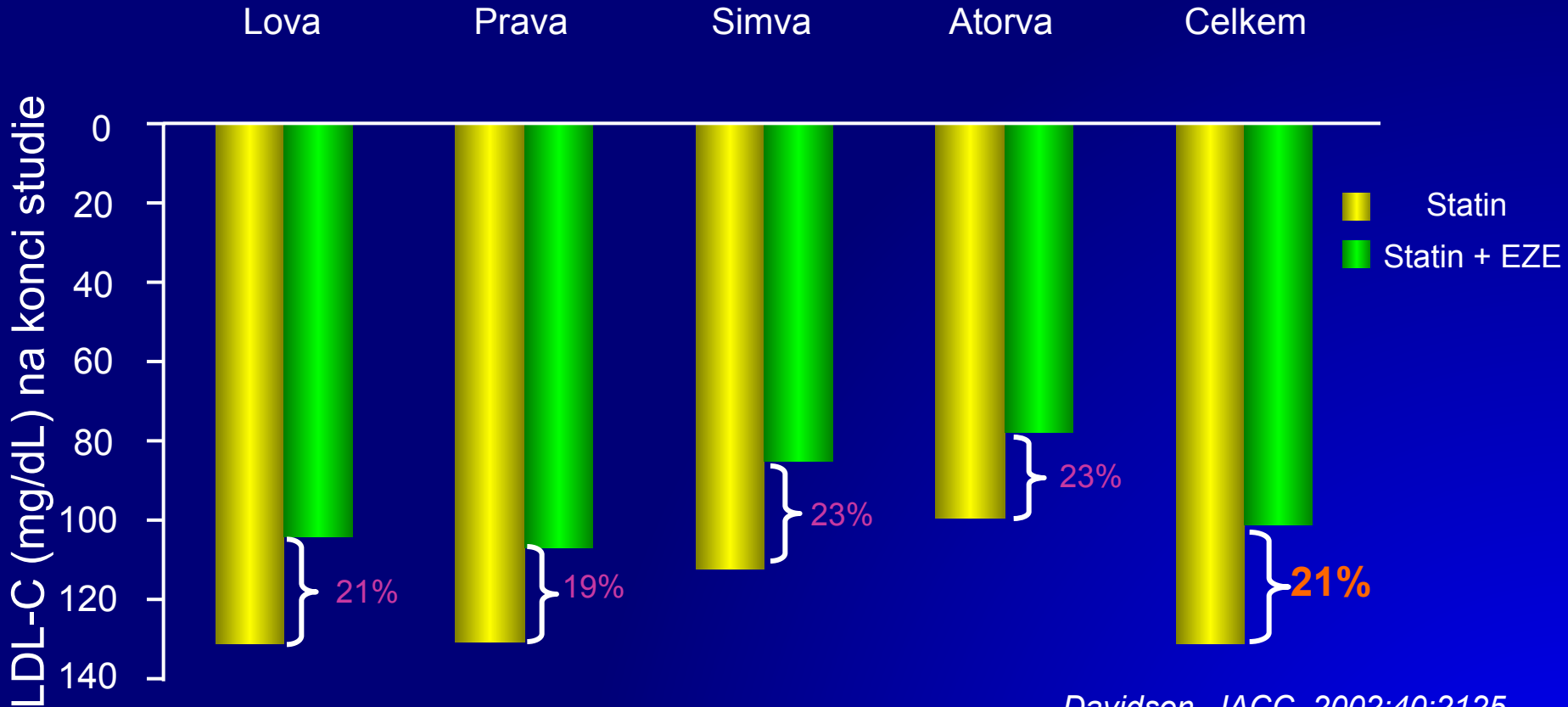
Ezetimib v monoterapii: efekt limitován  
kompenzatorním zvýšením  
endogenní syntézy cholesterolu



van Heek, Davis et al. *Eur J Pharm.* 2001; 415:79-84

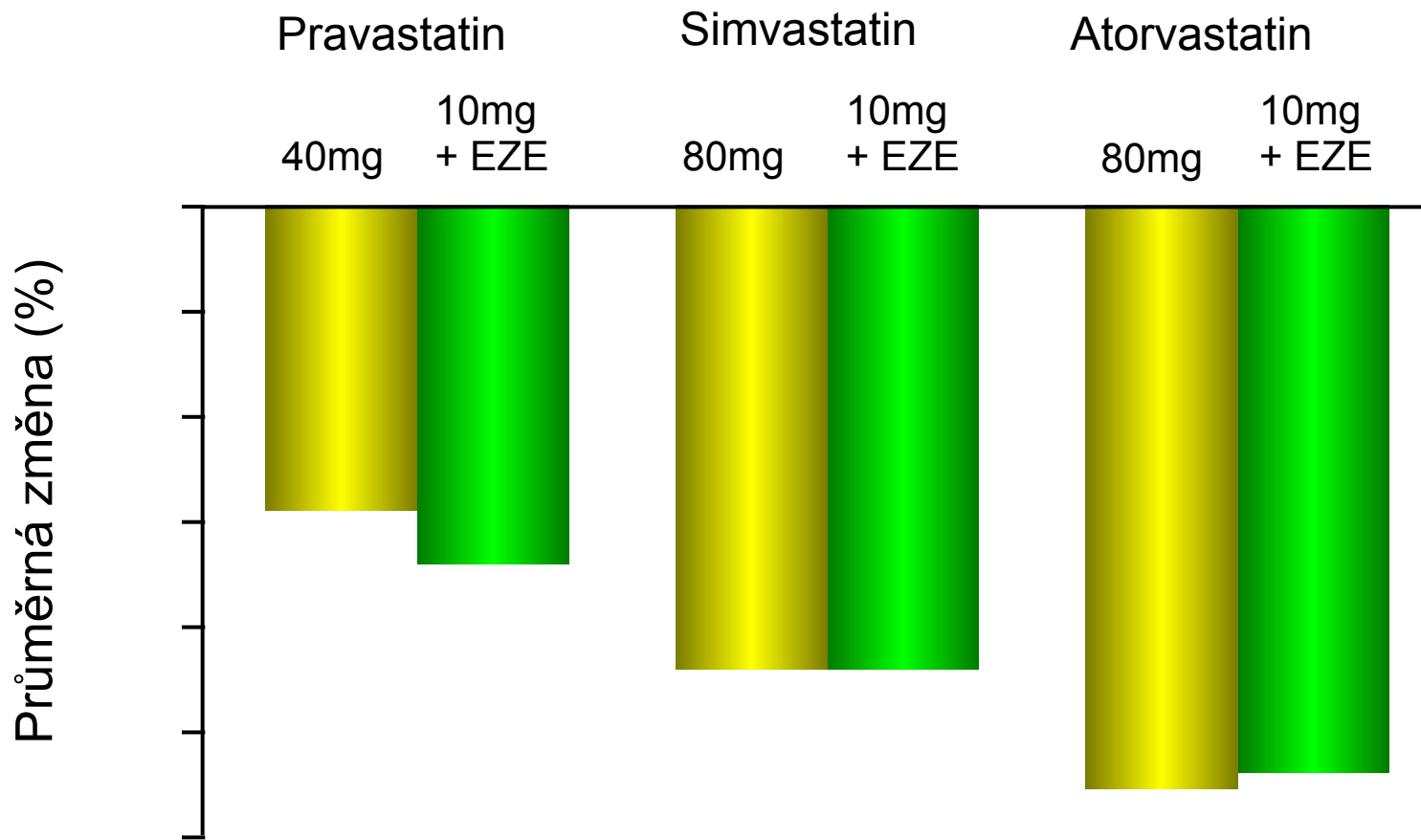


# Ezetimib v kombinaci



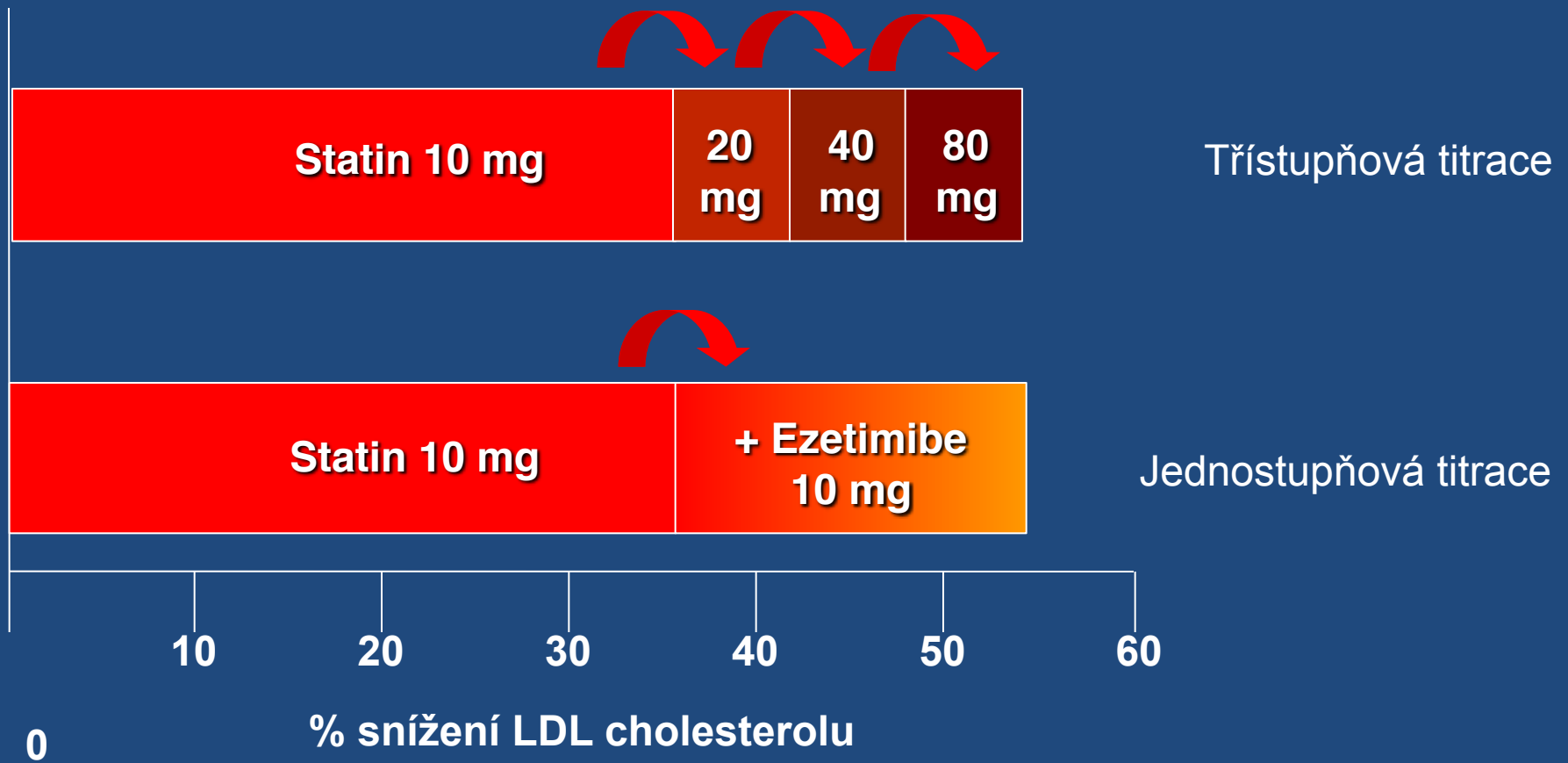
Davidson, JACC, 2002;40:2125  
Ballantyne, Circulation, in press  
Melani, EHJ, in press  
Kerzner, AJC 2003;91:418-424  
Gagne, AJC 2002;90:1084-1091

# I malá dávka statinu + ezetimib = významné snížení LDL-c

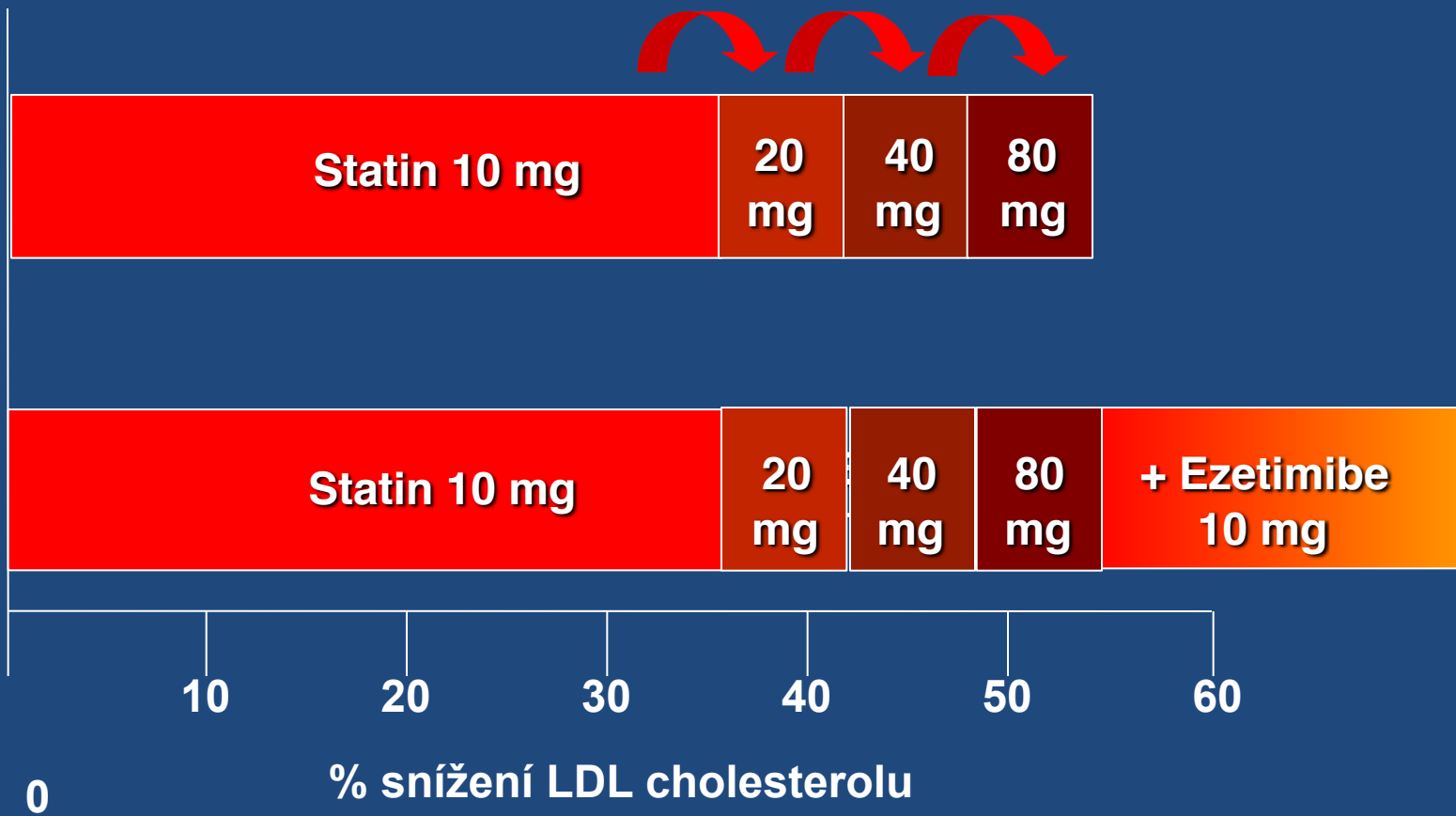


Davidson, JACC, 2002;40:2125  
Ballantyne, Circulation, 2003  
Melani, EHJ, 2004

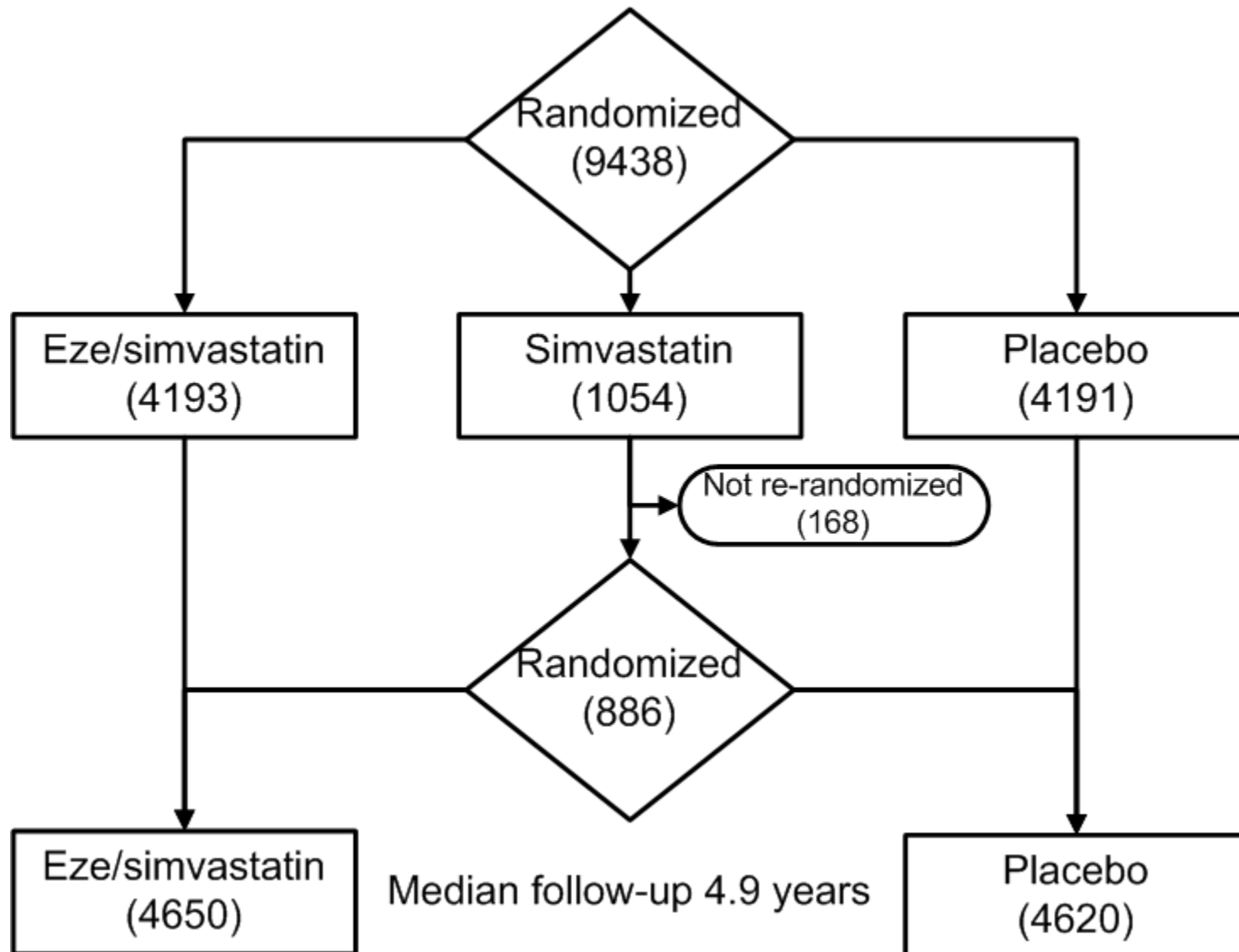
# Proč a jak podávat statiny s ezetimibem ?



# Proč a jak podávat statiny s ezetimibem ?

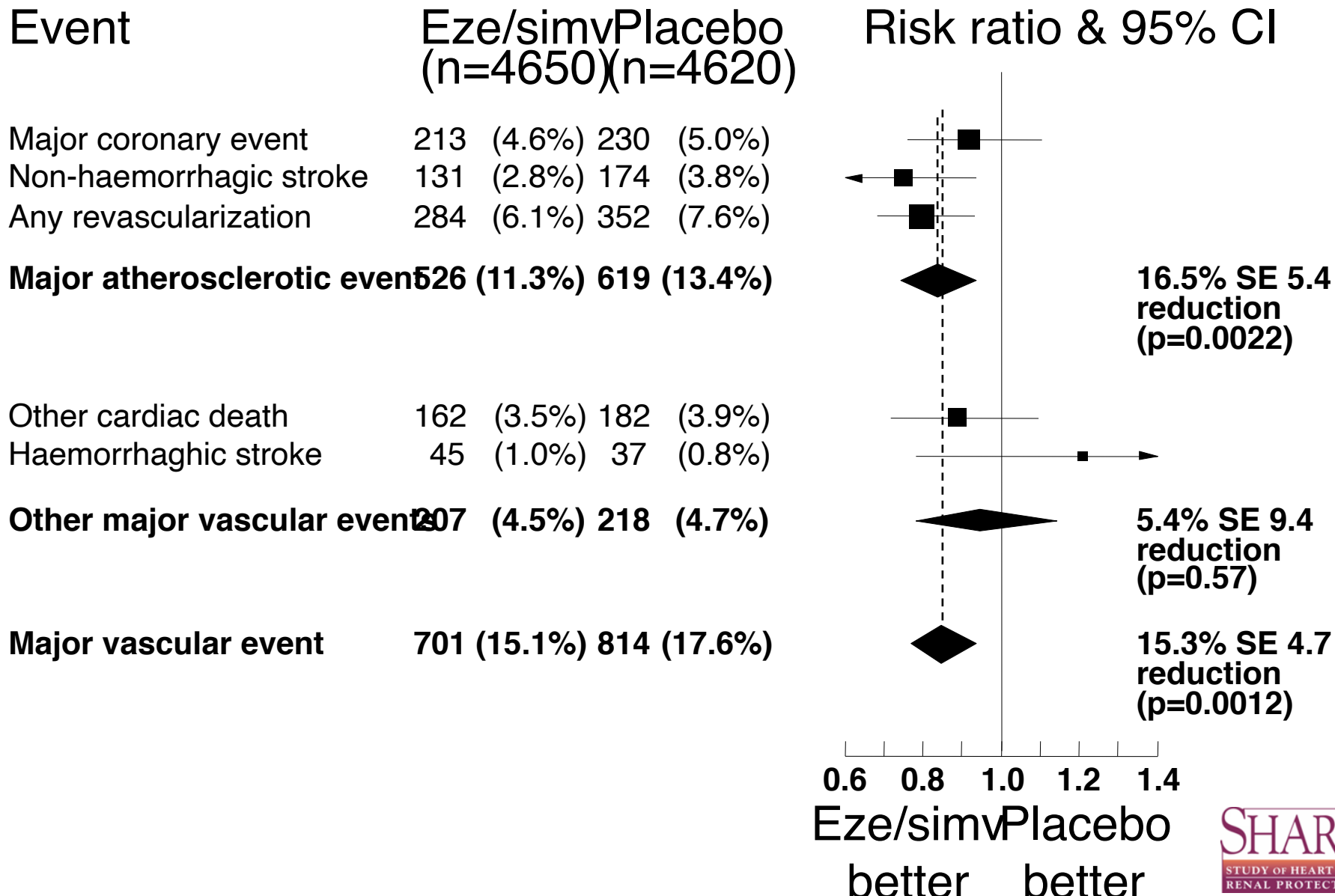


# SHARP: průběh studie





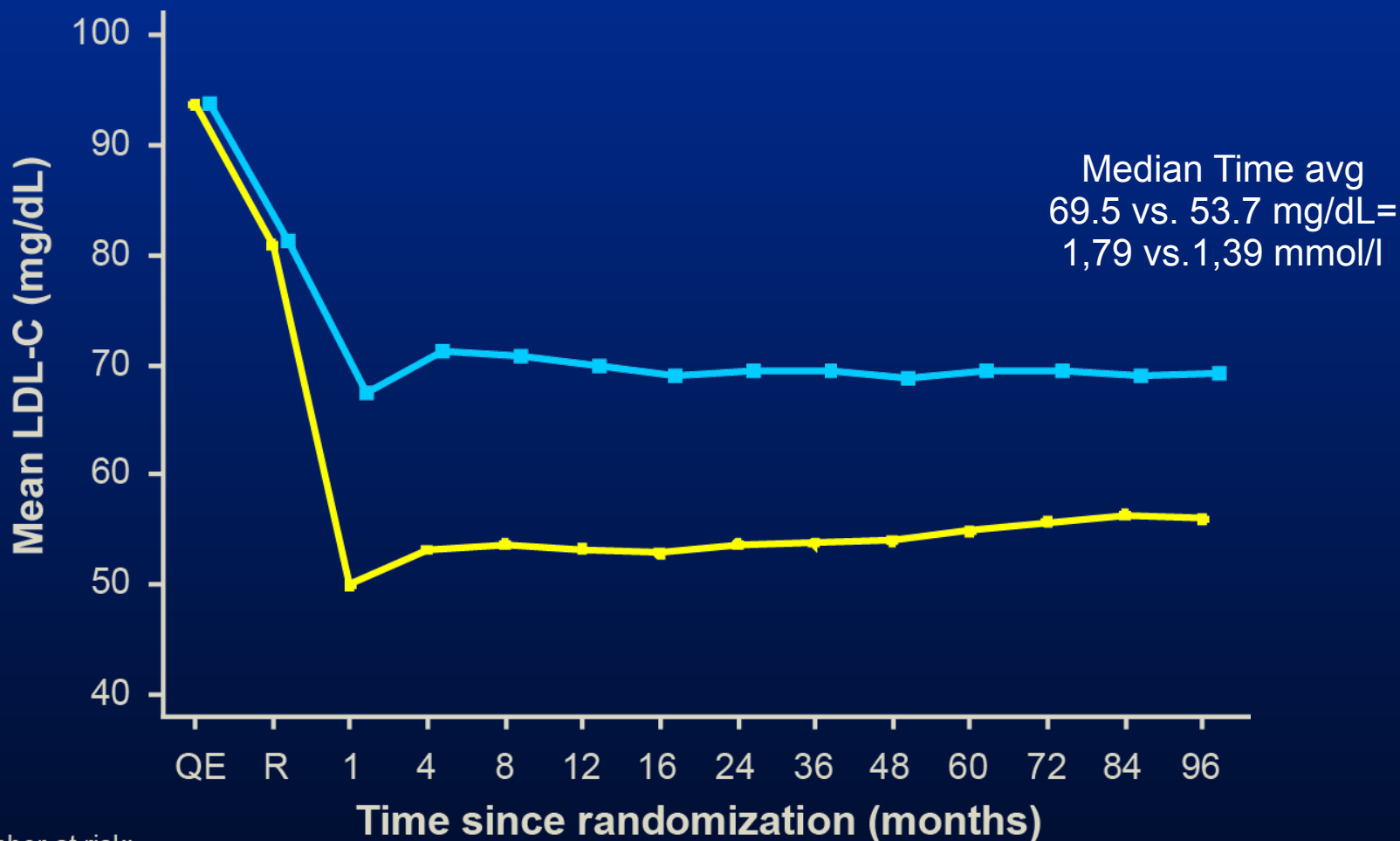
# SHARP: velké aterosklerotické příhody



# Baseline údaje na počátku studie

	Simvastatin (N=9077) %	EZ/Simba (N=9067) %
Stáří v letech	64	64
Ženy	24	25
Diabetes	27	27
IM před stanovením AKS	21	21
STEMI / NSTEMI / nestabilní AP	29 / 47 / 24	29 / 47 / 24
Doba po AKS do randomizace (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
Záchyt / PCI pro AKC příhodu (IQR)	88 / 70	88 / 70
Předchozí hypolipidemická léčba Rx	35	36
LDL-C a příhody AKS (mg/dL)	95 (79, 110)	95 (79,110)

# Změna LDL-C



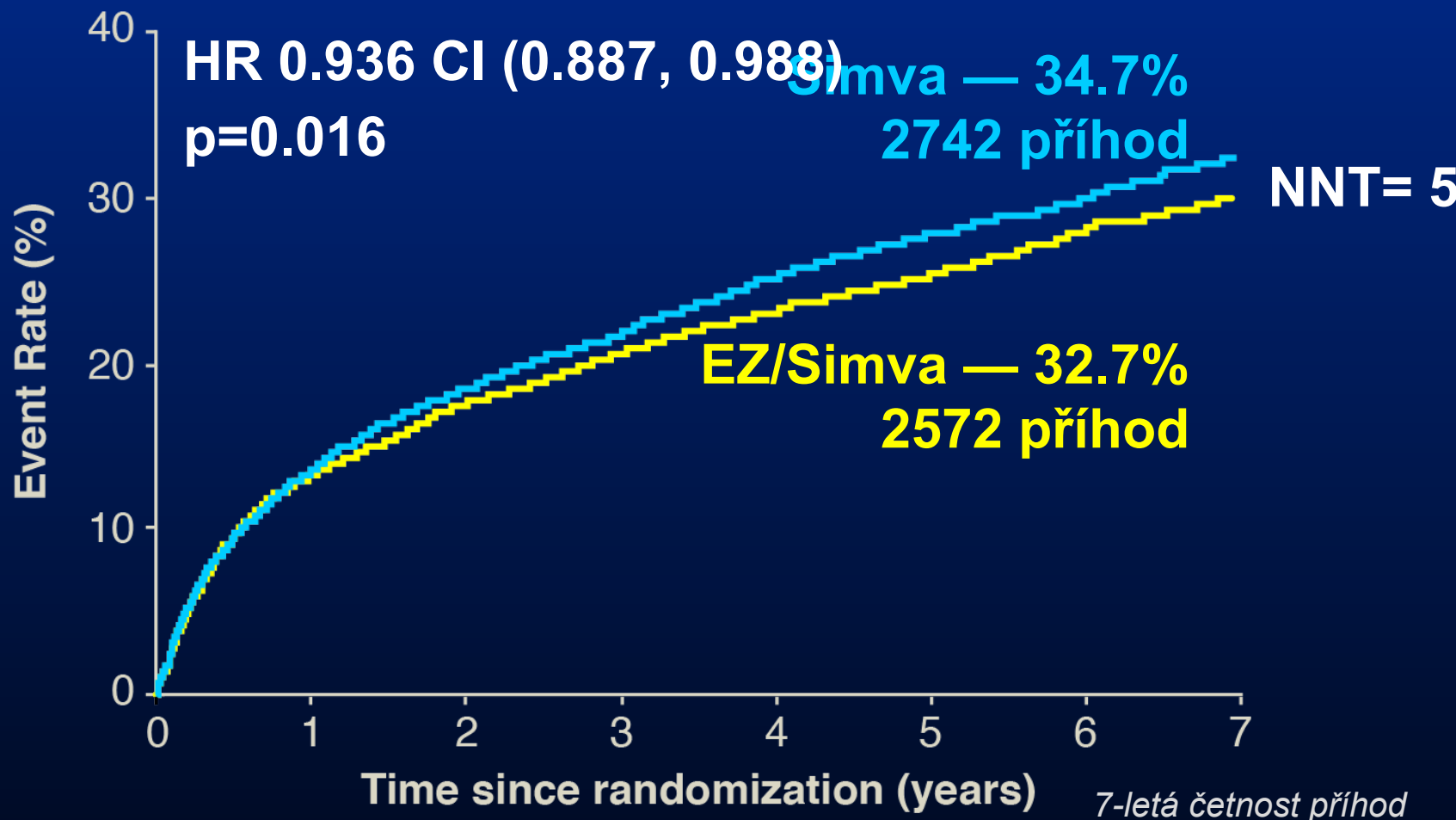
Number at risk:

EZ/Simva	8990	8889	8230	7701	7264	6864	6583	6256	5734	5354	4508	3484	2608	1078
Simva	9009	8921	8306	7843	7289	6939	6607	6192	5684	5267	4395	3387	2569	1068

# Primární endpoint — ITT intent to treat



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



## IMPROVE-IT: statin + ezetimib = nižší LDL-c = nižší KV riziko u DM2 !!!

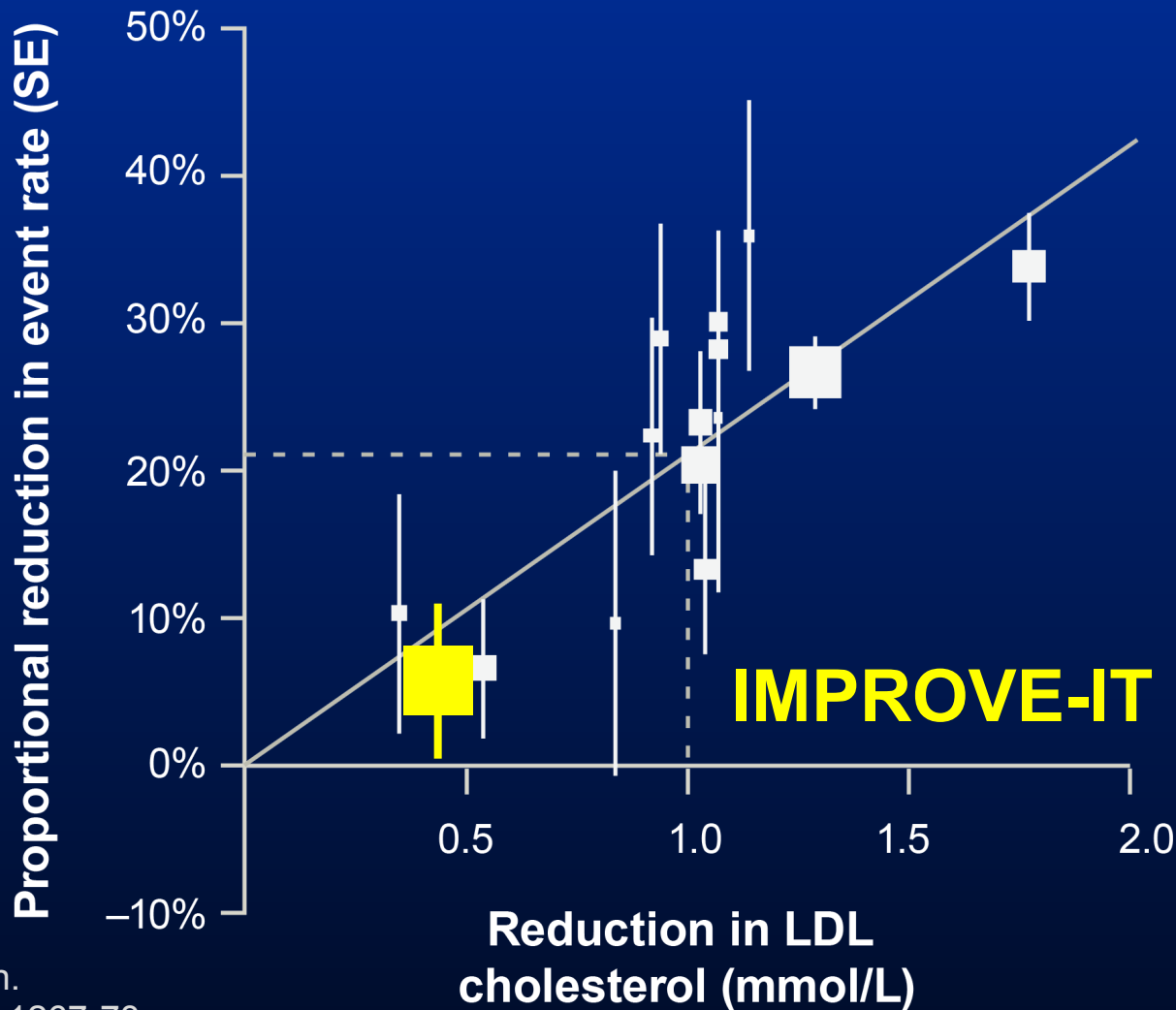
Úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilní AP vyžadující hospitalizaci, koronární revaskularizace (≥30 d), CMP

			HR	P/S*	E/S*	Pint
KVO úmrtí	DM	-	1,03	5,3	5,3	0,57
		<b>+</b>	<b>0,96</b>	<b>11,2</b>	<b>11,7</b>	
Infarkt myokardu	DM	-	0,93	12,7	12,0	0,028
		<b>+</b>	<b>0,76</b>	<b>20,8</b>	<b>16,4</b>	
iCMP	DM	-	0,91	3,4	3,2	0,031
		<b>+</b>	<b>0,61</b>	<b>6,5</b>	<b>3,8</b>	
KV úmrtí, MI nebo iCMP	DM	-	0,96	17,7	17,0	0,016
		<b>+</b>	<b>0,8</b>	<b>29,9</b>	<b>24,9</b>	

Years After Randomization

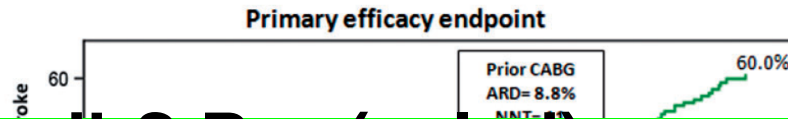


# IMPROVE-IT vs. CTT: Ezetimibe vs. Statin Benefit



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

# Vliv terapie statin + ezetimib na výskyt KV příhod ve studii IMPROVE-IT u pacientů po CABG



## Pro koho ezetimib? Pro (velmi) vysoce rizikové, kteří...

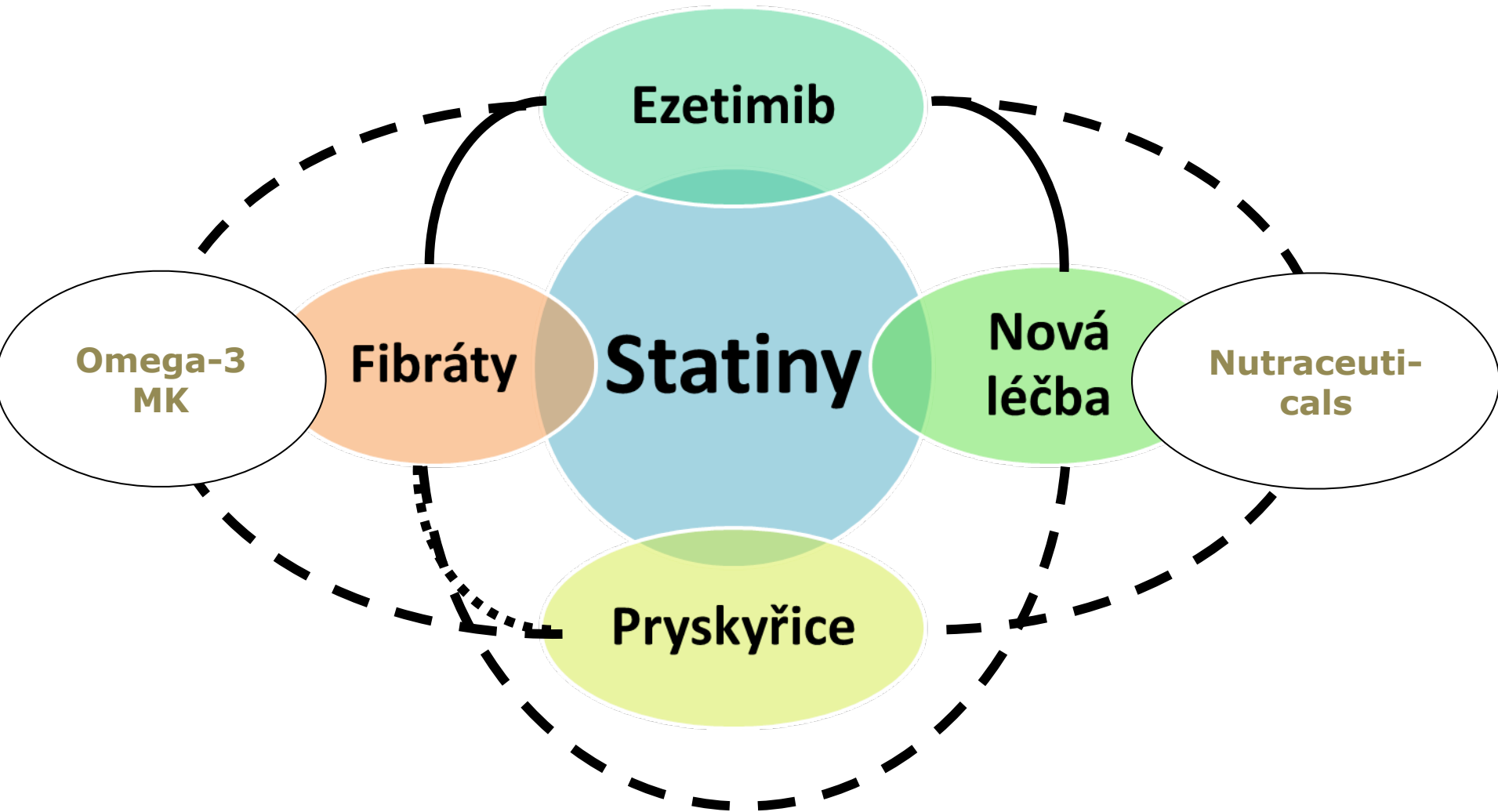
- nejsou v cíli s maximální dávkou statinu
- nemohou/nechtějí (?) užívat maximální/potřebnou dávku statinu
- mají sitosterolemii
- potřebují kombinaci s mimostatinovými hypolipidemiky (fenofibrát, pryskyřice, nutraceuticals...)
- mají dostat novou léčbu PCSK9 inhibitory

	0	1	2	3	4	5	6	7
Prior CABG, simvastatin/ezetimibe	842	636	587	515	457	287	203	108
No prior CABG, simvastatin/placebo	8229	6837	6284	5875	5357	3948	3108	1765
No prior CABG, simvastatin/ezetimibe	8221	6735	6214	5860	5382	3997	3098	1798

Time (year) post-randomization

# Volby hypolipidemické léčby v roce 2019

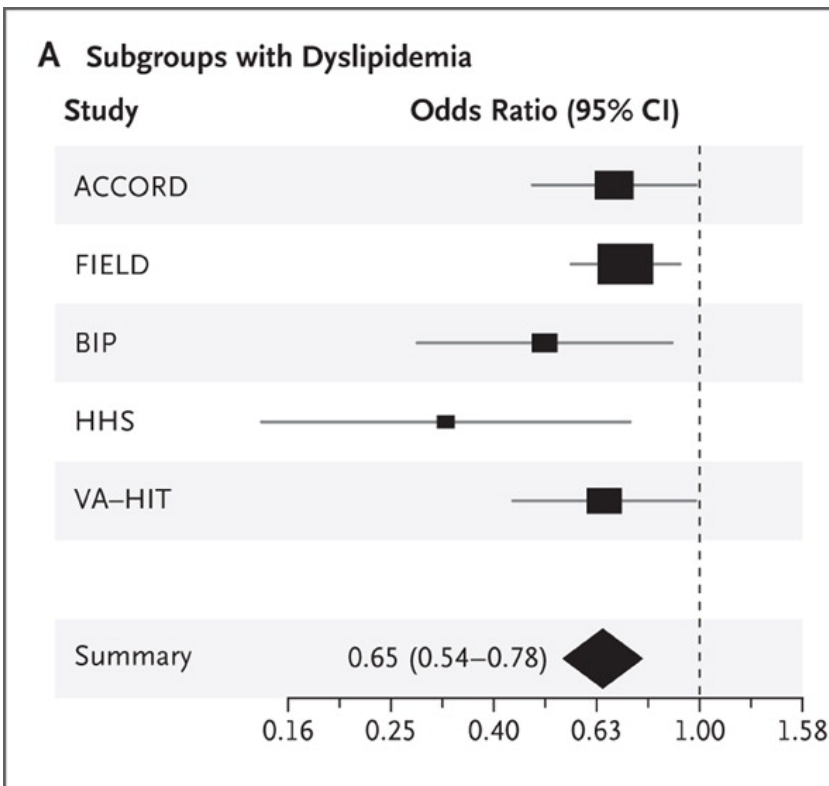
---



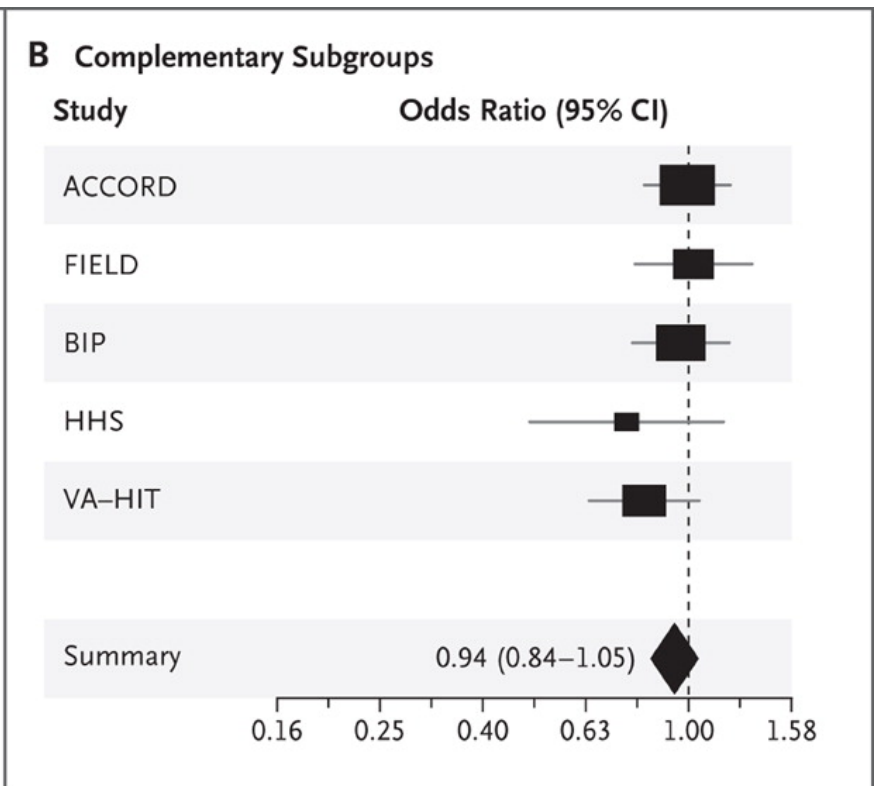
# Snížení rizika makrovaskulárních komplikací fibrátem

...bylo konzistentně prokázáno ve více fibrátových studiích u pacientů s hyperTG

## A. Skupina s DLP

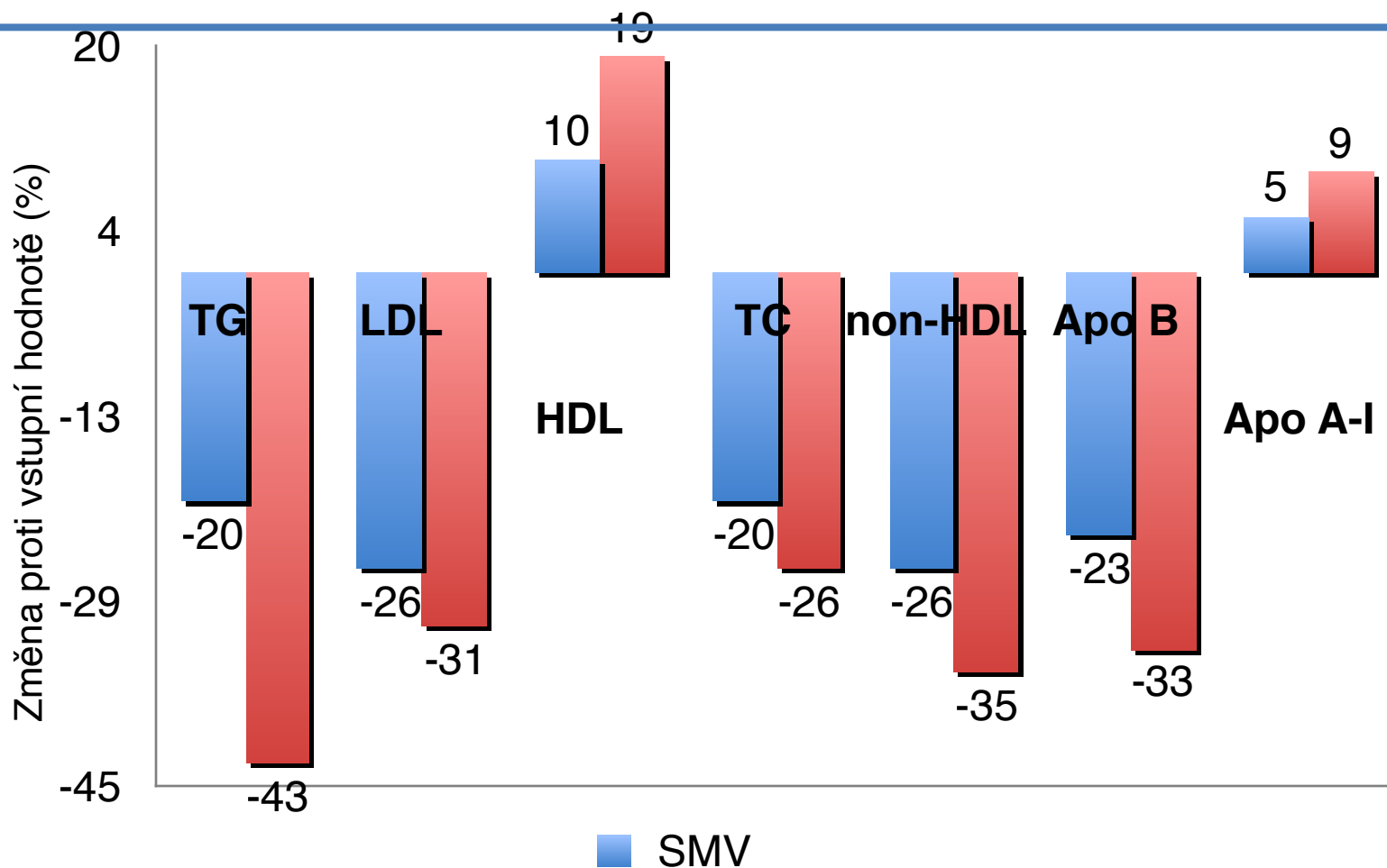


## B. Skupina bez DLP



# Fenofibrát

## Lipidové efekty v kombinaci se statinem



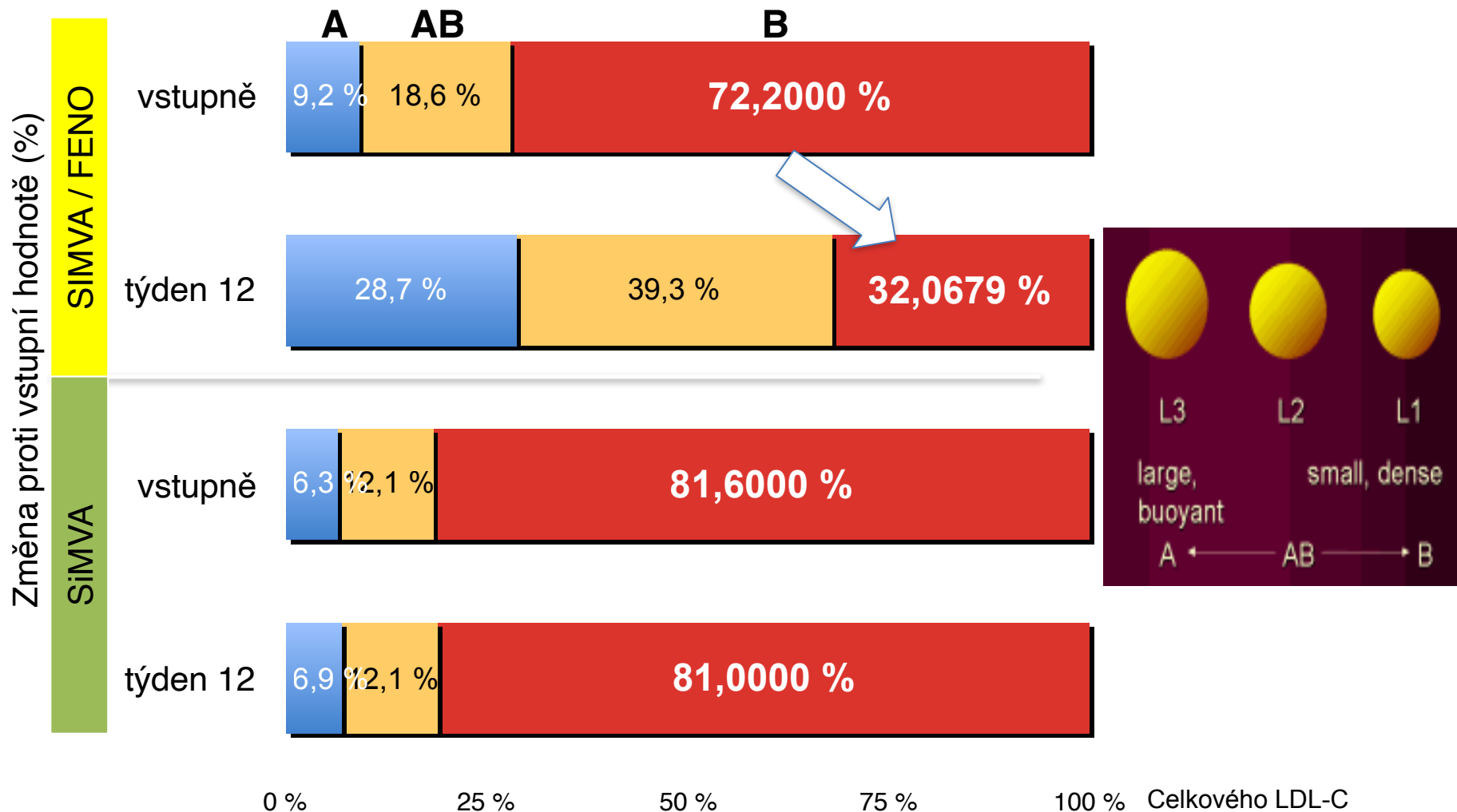
618 pacientů, věk 21-68 let, TG 1,7-5,6 a LDL >3,4mmol/l; 17% DM, 16% KVO

Simva 20 vs simva 20+feno 160 po 12 týdnů

P<0.001 fpro všechna srovnání simva 20 vs simva+feno

# Fenofibrát

## Změna fenotypu LDL částic



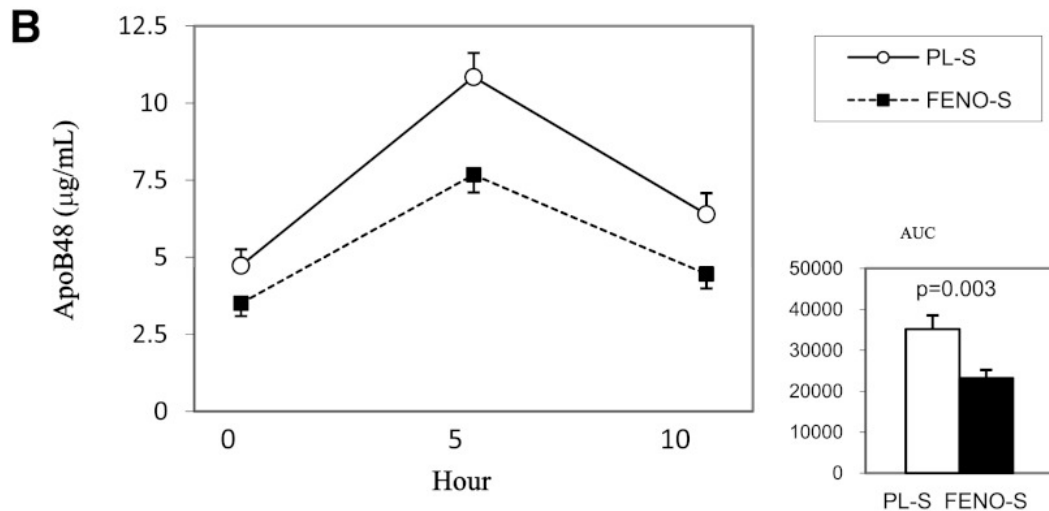
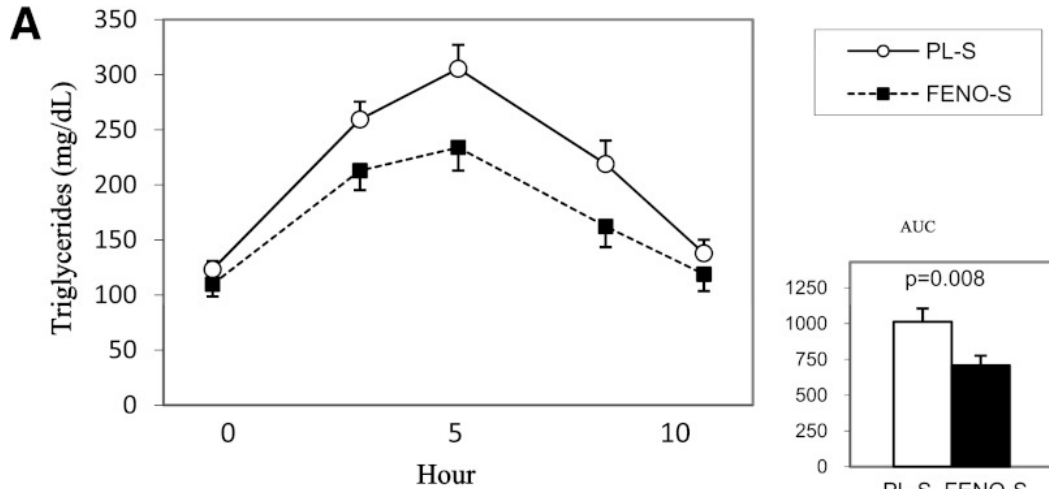
P<0.001 pro rozdíl mezi simva vs. simva + feno

Grundy SM et al. *Am J Cardiol* 2005; 95: 462



# Vliv terapie na PP lipidy

aneb proč fenofibrát snižuje riziko jen hypertriglyceridemickým



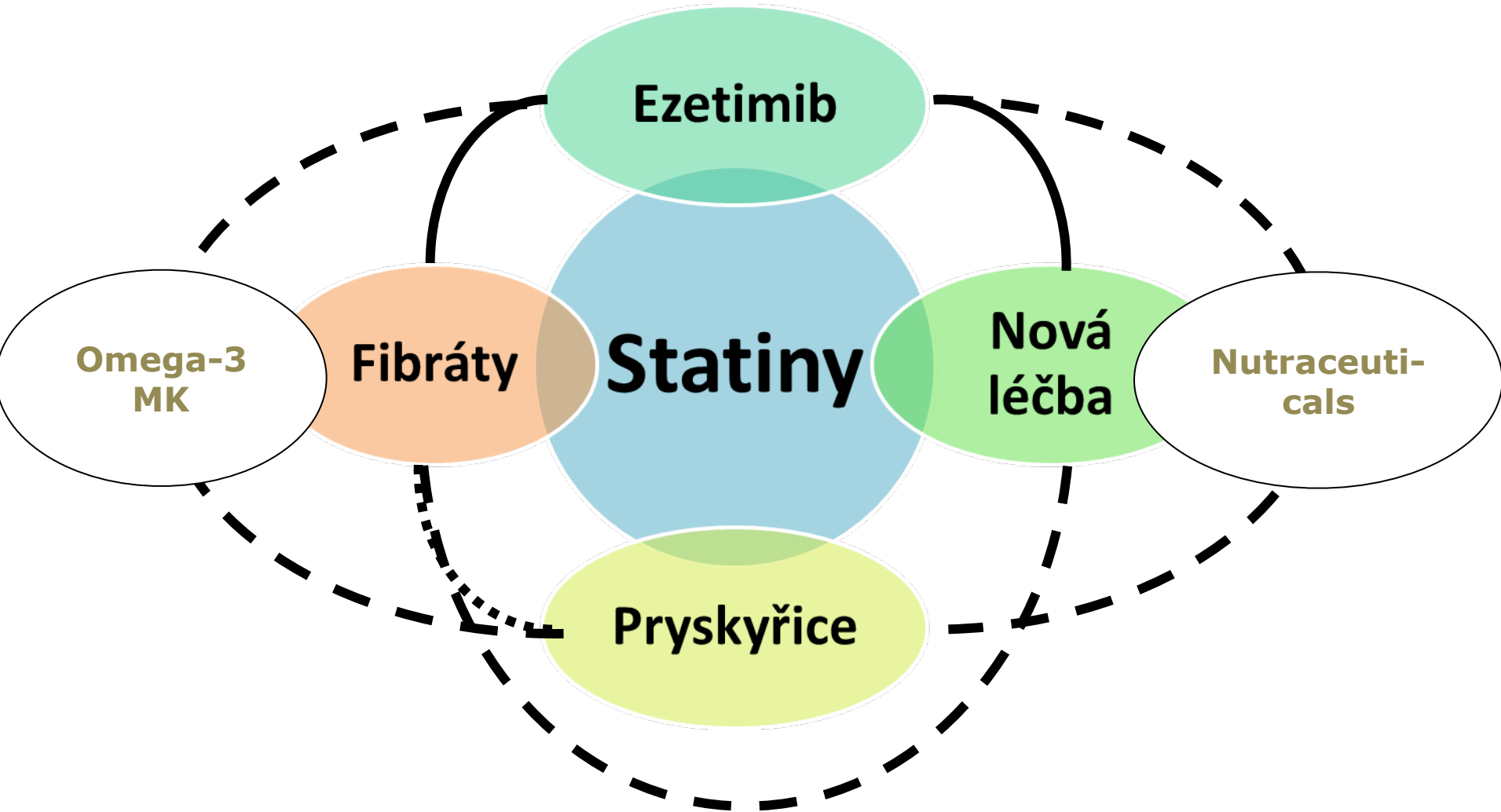
Analýza podskupiny  
ve studii ACCORD

- Pokles  
koncentrací PP  
intestinálních  
lipoproteinů u osob  
s vyšší  
triglyceridemií  
nalačno

Diabetes Care. 2013

# Volby hypolipidemické léčby v roce 2019

---



# Key Inclusion Criteria – REDUCE-IT



- 
1. Age  $\geq 45$  years with established CVD (Secondary Prevention Cohort) *or*  $\geq 50$  years with diabetes with  $\geq 1$  additional risk factor for CVD (Primary Prevention Cohort)
  2. Fasting TG levels  $\geq 150$  mg/dL and  $< 500$  mg/dL\*
  3. LDL-C  $> 40$  mg/dL and  $\leq 100$  mg/dL and on stable statin therapy ( $\pm$  ezetimibe) for  $\geq 4$  weeks prior to qualifying measurements for randomization
- 

\*Due to the variability of triglycerides, a 10% allowance existing in the initial protocol, which permitted patients to be enrolled with qualifying triglycerides  $\geq 135$  mg/dL. protocol amendment 1 (May 2013) changed the lower limit of acceptable triglycerides from 150 mg/dL to 200 mg/dL, with no variability allowance.

Adapted with permission<sup>‡</sup> from: Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al; on behalf of the REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial. *Clin Cardiol.* 2017;40:138-148. [<sup>‡</sup><https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>]

# Key Baseline Characteristics

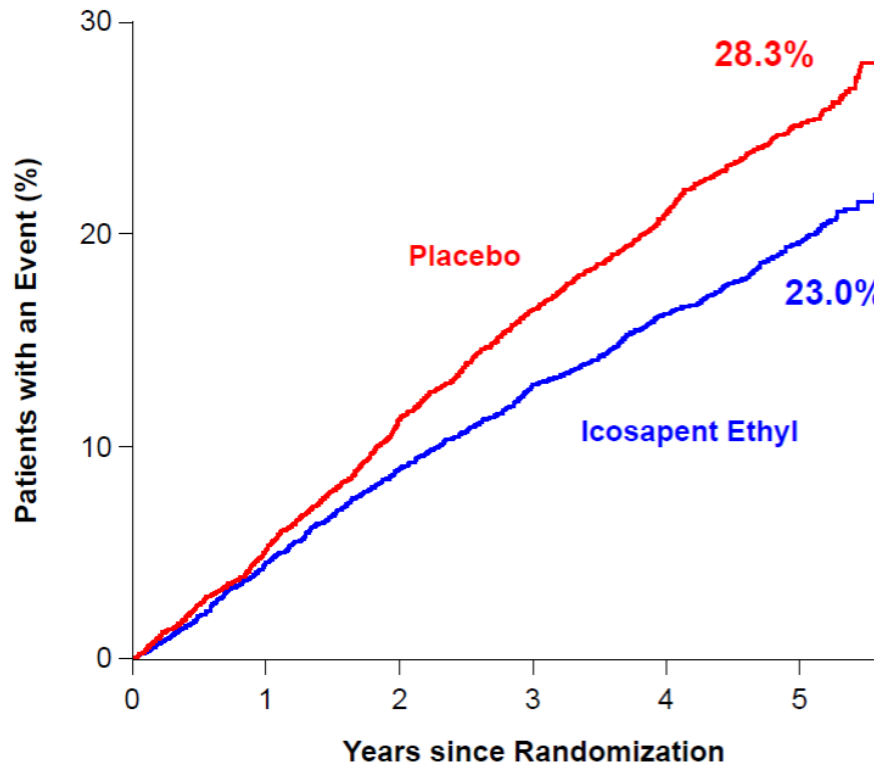


	Icosapent Ethyl (N=4089)	Placebo (N=4090)
Age (years), Median (Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)
Female, n (%)	1162 (28.4%)	1195 (29.2%)
Non-White, n (%)	398 (9.7%)	401 (9.8%)
Westernized Region, n (%)	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)
CV Risk Category, n (%)		
Secondary Prevention Cohort	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)
Primary Prevention Cohort	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)
Ezetimibe Use, n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)
Statin Intensity, n (%)		
Low	254 (6.2%)	267 (6.5%)
Moderate	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)
High	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)
Type 2 Diabetes, n (%)	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)
Triglycerides (mg/dL), Median (Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)
HDL-C (mg/dL), Median (Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)
LDL-C (mg/dL), Median (Q1-Q3)	74.0 (61.5 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
Triglycerides Category		
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)
150 to <200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)
≥200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. *N Engl J Med.* 2018.

# Primary End Point:

CV Death, MI, Stroke, Coronary Revasc, Unstable Angina



**Hazard Ratio, 0.75**

(95% CI, 0.68–0.83)

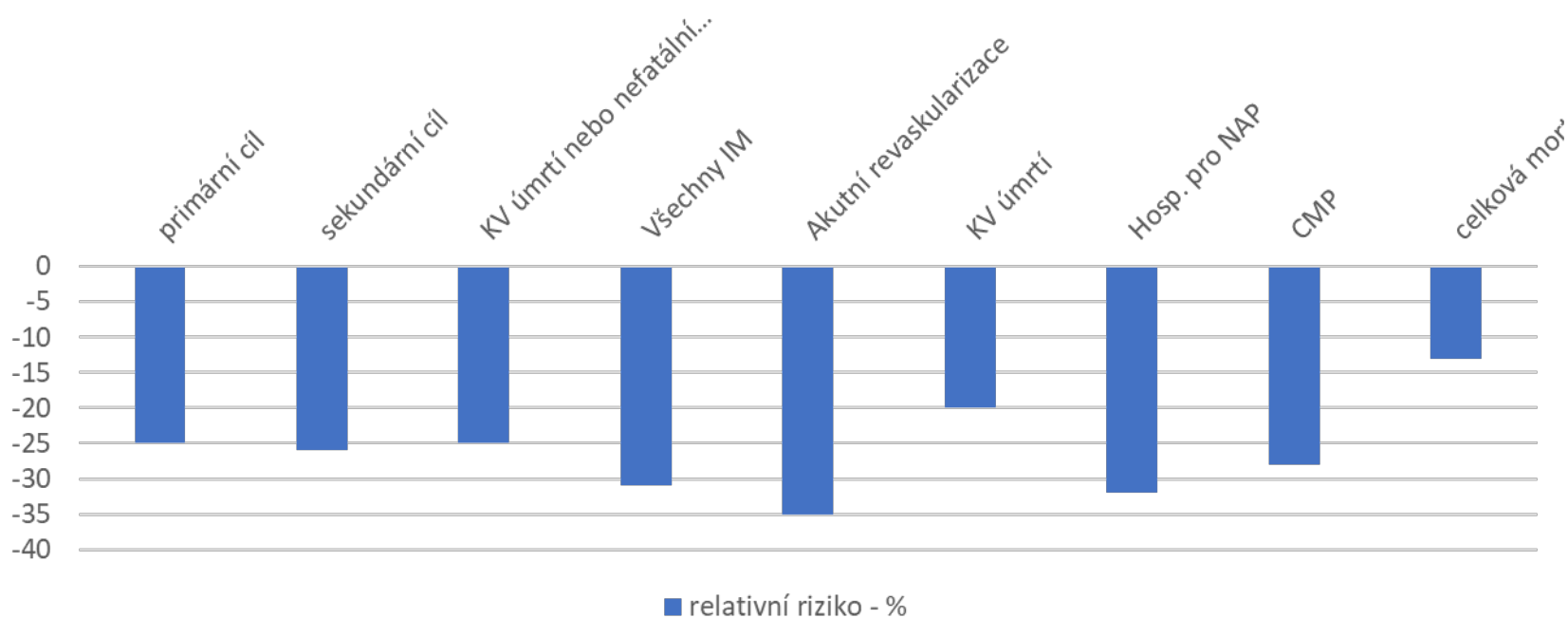
**RRR = 24.8%**

**ARR = 4.8%**

**NNT = 21** (95% CI, 15–33)

**P=0.00000001**

# Obrázek 1. Vliv aktivní léčby na relativní riziko výskytu sledovaných ukazatelů ve studii REDUCE-IT





# Farmakologická léčba

sekvestranty žlučových kyselin - pryskyřice

## ✓ Mechanismus účinku

- zabránění resorpce žlučových kyselin v distálním ileu  
⇒ zvýšený katabolismus LDL (↑ exprese receptorů)  
⇒ zvýšení syntézy VLDL

- Jediné povolené v dětství, těhotenství a laktaci !

## ✓ Účinky

- snížení celkového a LDL-cholesterolu méně než statiny
- vzestup triglyceridů

## ✓ Nežádoucí účinky

- GIT intolerance - zhoršení compliance

# Hypolipidemická farmakoterapie pro 21. století

- nové inhibitory HMG-CoA reductázy
  - pitavastatin
- Omega 3 MK
- Modulátory PPAR  $\alpha$  receptorů
- biologická léčba
  - PCSK9i
  - Antisense terapie
  - Genová léčba

# MoAB x PCSK9 = PCSK9 inhibitory

---

## Celé to začalo před 12 lety

### Brief Communication

*Nature Genetics* **34**, 154 - 156 (2003)  
Published online: 5 May 2003 | doi:10.1038/ng1161

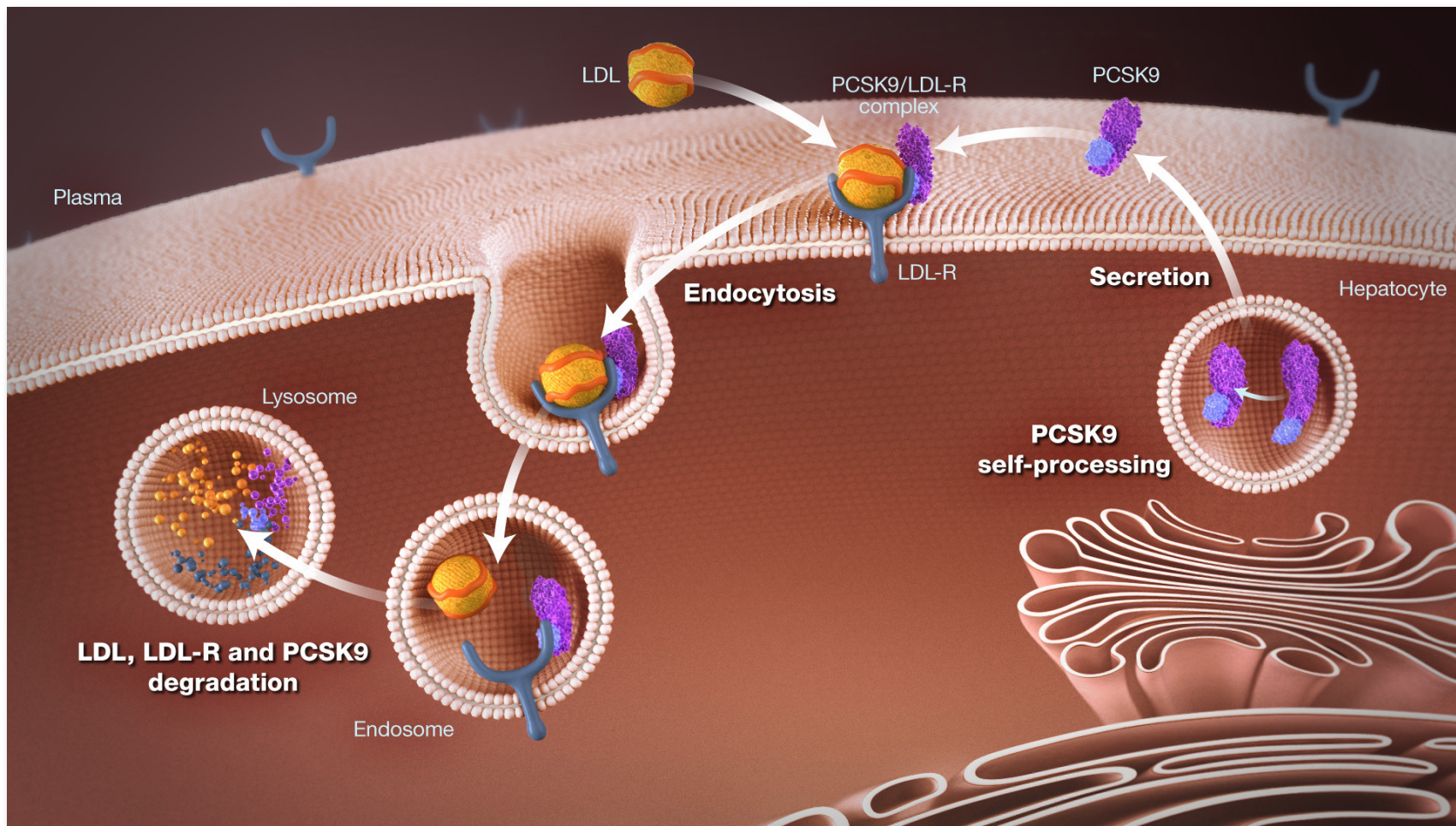
### Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia

Marianne Abifadel<sup>1,2</sup>, Mathilde Varret<sup>1</sup>, Jean-Pierre Rabès<sup>1,3</sup>, Delphine Allard<sup>1</sup>, Khadija Ouguerram<sup>2</sup>, Martine Devillers<sup>1</sup>, Corinne Cruaud<sup>2</sup>, Suzanne Benjannet<sup>2</sup>, Louise Wickham<sup>2</sup>, Danièle Erlich<sup>1</sup>, Aurélie Derré<sup>1</sup>, Ludovic Villéger<sup>1</sup>, Michel Farnier<sup>2</sup>, Isabel Beucler<sup>2</sup>, Eric Bruckert<sup>2</sup>, Jean Chambaz<sup>10</sup>, Bernard Chanu<sup>11</sup>, Jean-Michel Lecerf<sup>12</sup>, Gerald Luc<sup>12</sup>, Philippe Moulin<sup>13</sup>, Jean Weissenbach<sup>2</sup>, Annick Prat<sup>2</sup>, Michel Krempf<sup>2</sup>, Claudine Junien<sup>1,3</sup>, Nabil G Seidah<sup>2</sup> & Catherine Boileau<sup>1,3</sup>

**Autosomal dominant hypercholesterolemia (ADH; OMIM144400), a risk factor for coronary heart disease, is characterized by an increase in low-density lipoprotein cholesterol levels that is associated with mutations in the genes *LDLR* (encoding low-density lipoprotein receptor) or *APOB* (encoding apolipoprotein B). We mapped a third locus associated with ADH, *HCHOLA3* at 1p32, and now report two mutations in the gene *PCSK9* (encoding proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) that cause ADH. *PCSK9* encodes NARC-1 (neural apoptosis regulated convertase), a newly identified human subtilase that is highly expressed in the liver and contributes to cholesterol homeostasis.**

- Nově identifikovaný enzym vysoce exprimovaný v játrech
- 9. člen rodiny proteinových konvertáz
- 3. příčina ADH
  - LDLR mutace
  - apoB mutace

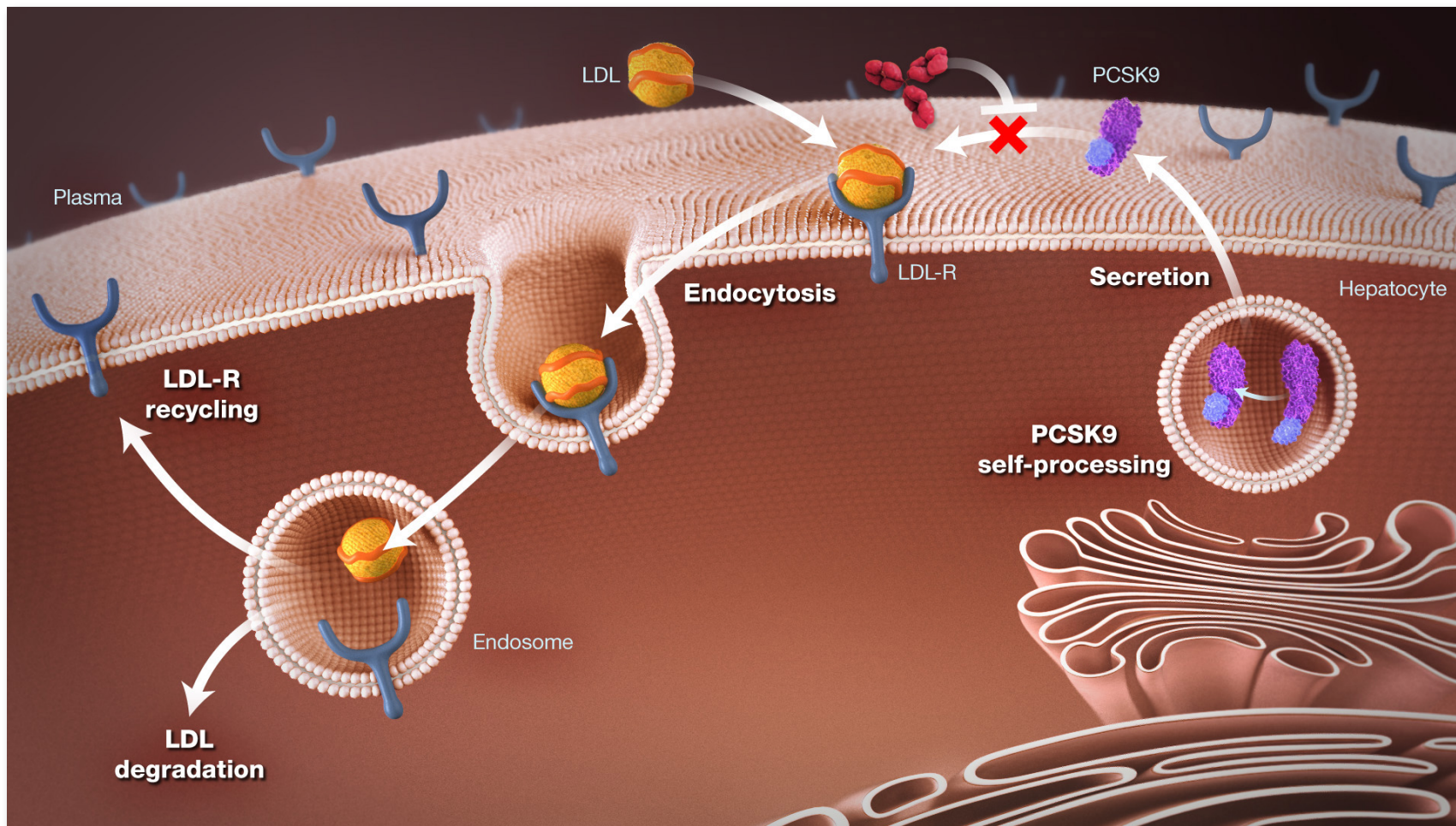
# Monoklonální protilátky proti PCSK9: mechanismus účinku



1. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y, et al. *J Lipid Res.* 2007;48:1488-1498.
2. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. *J Lipid Res.* 2009;50(suppl):S172-S177

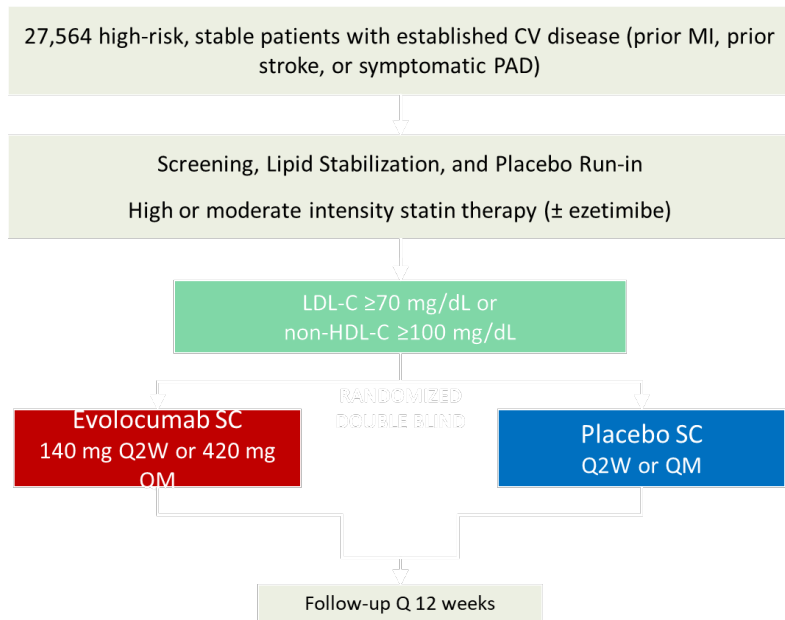


# Monoklonální protilátky proti PCSK9: mechanismus účinku

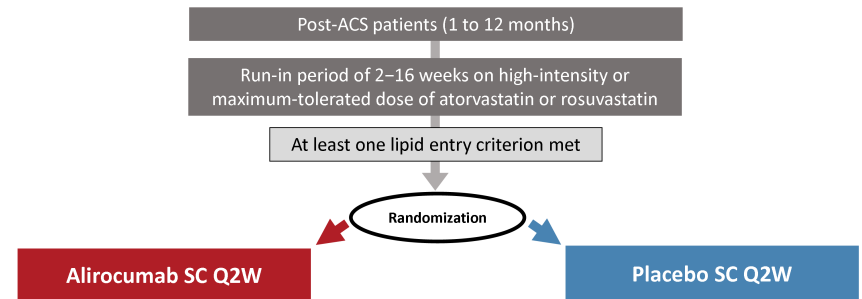


# PCSK9 inhibitory ve velkých studiích

## FOURIER Trial



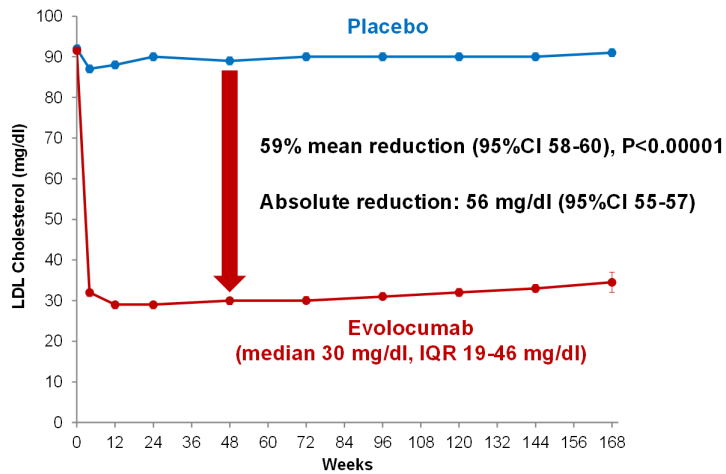
## ODYSSEY Outcomes Trial



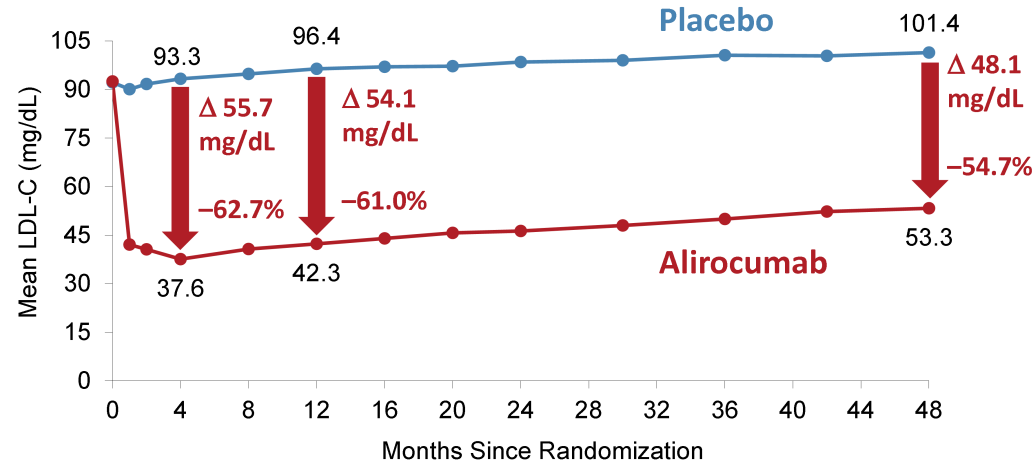


# LDL Cholesterol

## FOURIER

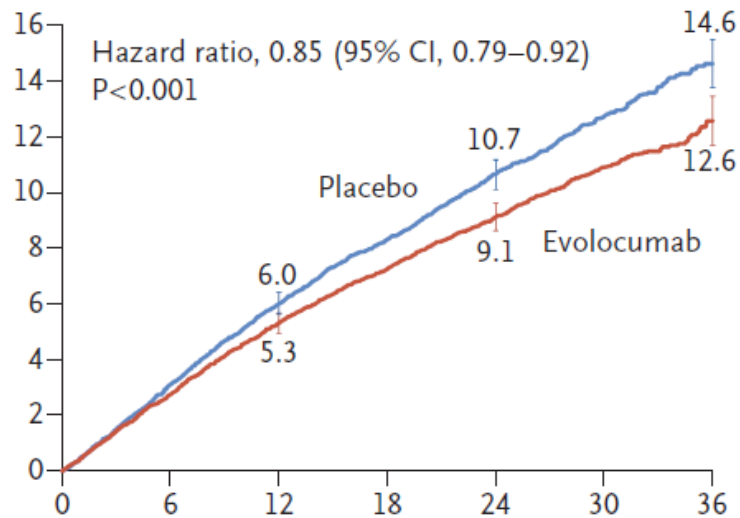


## ODYSSEY Outcomes

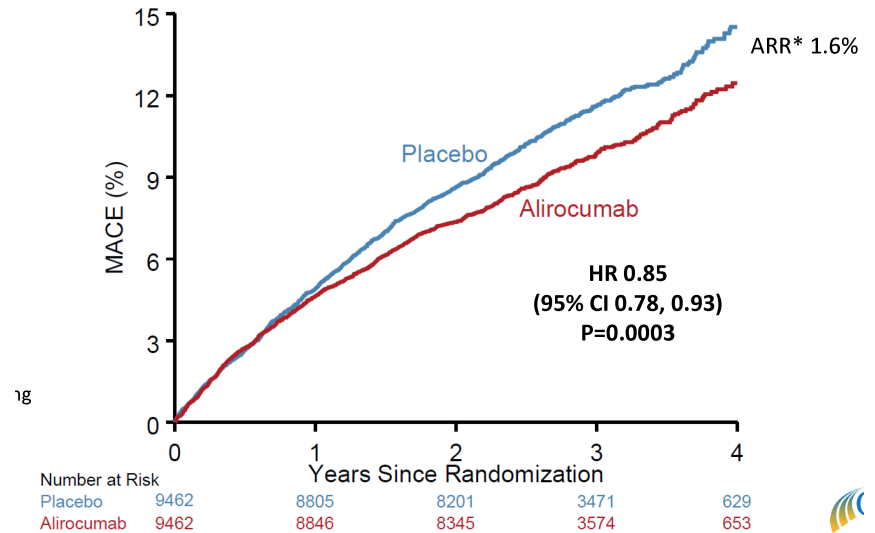


# Primární endpoint: Kumulativní incidence velkých příhod

## FOURIER



## ODYSSEY (MACE)



RRR, Relative Risk Reduction ; ARR, Absolute Risk Reduction

Sabatine MS *et al.* N Engl J Med. 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Steg *et al.* ACC Orlando, 2018

# Podmínky úhrady PCSK9i: v základě uniformní

S

P: **PCSK9i** je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním,

u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu **4,0 mmol/l** v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie a **2,6 mmol/l** v případě nefamiliární hypercholesterolemie či smíšené

...za vysoce intenzivní hypolipidemickou terapii lze považovat kromě kombinace

vysoce účinného statinu a ezetimibu případně také kombinaci s dalším

hypolipidemikem (např. fibrátem), v případě statinové intolerance pak terapii

ezetimibem v monoterapii nebo v kombinaci s dalším hypolipidemikem,

případně použití jakéhokoliv hypolipidemika, pokud je toto jako jediné z hlediska

pacientova stavu pro něj indikováno.

# Podmínky úhrady: v základě uniformní

---

S

P: **PCSK9i** je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním,

u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň **4,0 mmol/l** v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie, nebo alespoň **3,0 mmol/l** nefamiliární hypercholesterolemie či smíšené dyslipidemie.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

# Další definice

---

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.

Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich KV rizika

# Další definice

---

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jiného statinu, **v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno.**

**Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.**

Statinová intolerance je definována jako intolerance **alespoň dvou po sobě jdoucích statinů**, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4 násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie **PCSK9i** je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.



# Ukončení úhrady

---

Úhrada **alirokumabu 75 mg** je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu terapie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada **alirokumabu 150 mg** je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu **o alespoň 40%** ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C.

---

Efekt terapie **evolokumabem** je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada evolokumabu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu **o alespoň 40 %** ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C.

# Praktické otázky použití PCSK9i v souhrnu

odporúčané postupy | doporučené postupy | guidelines

201

## Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů

Consensus statement of professional associations on prescribing of PCSK9-inhibitors

Richard Česka<sup>a</sup>, Miloš Táborský<sup>b</sup>, Michal Vrablík<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Česka internistická společnost ČLS JEP  
<sup>b</sup>Česka kardiologická společnost  
<sup>c</sup>Česka společnost pro aterosklerózu

Předložený materiál není ani odborným doporučením pro léčbu, není ani souhrnem našich současných znalostí o moderní léčbě hypercholesterolemie. Je do velké míry zjednodušeným pohledem, a třeba i návodem, na možnost využití inhibitorů proprotein konvertazy subtilisin/kexin 9 (PCSK9) v realitě současného českého zdravotního systému a úhradových limitů. Měl by sloužit jako podklad pro rozhodování o indikaci léčby pro lékaře z center a současně by měl pomoci revizním lékařům ve snadné a jednoznačné kontrolní činnosti.

© prof. MUDr. Richard Česka, CSc. | richard.ceska@vfn.cz | www.cuni.cz

**Klíčová slova**  
alirocumab  
centra inhibitorů PCSK9  
centrová léčba  
evolocumab  
familiální hypercholesterolemie  
inhibitory proprotein konvertazy subtilisin/kexin 9 (PCSK9)  
sekundární prevence  
statinová intolerance

**Abstrakt**  
Nova skupina léků, tzv. PCSK9-inhibitorů (PCSK9i), představuje biologickou léčbu hypercholesterolemie. Tyto léky jsou podávány injekční formou, subkutánně, a to 1krát za 2 nebo za 4 týdny. PCSK9i NEJSOU náhradou za stávající hypolipidemika, představují jen rozšíření terapeutické palety pro nejzávažnější nemocné a pro nemocné, kteří nemohou standardní léčbu užívat a nedosahují příslušných cílových hodnot.  
Indikace jsou v zásadě dvě:  
• hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie  
• sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění  
Statinová intolerance není samostatnou indikací léčby. V zhlédem k tomu, že ale její přítomnost hraje někdy v rozhodování o léčbě zásadní roli, bude v odstavci o podmínkách úhrady rovněž probírána.  
Podmínky úhrady (velmi zjednodušeně): Léčba bude probíhat ve vybraných centrech. Seznam center je přílohou tohoto článku. Naleznete jej na webových stránkách [www.interna.cz.eu](http://www.interna.cz.eu), dále [www.kardio.cz.cz](http://www.kardio.cz.cz) a [www.athero.cz](http://www.athero.cz).

Indikační koncentrace LDL-cholesterolu, od které lze předepisovat PCSK9i s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je následující:  
• familiální hypercholesterolemie: 4,0 mmol/l  
• sekundární prevence KVO: 3,0 mmol/l

**POZOR!!!** Toto je hladina LDL-cholesterolu při maximální (tolerované) výsoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Výsoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako podávání atorvastatinu v dávce 40–80 mg nebo rosuvastatinu v dávce 20–40 mg + ezetimib. V případě prokázané intolerance obou uvedených statinů musí být pacient léčen maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s dalším hypolipidemikem (ezetimibem).

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Statinová intolerance sama o sobě nepředstavuje indikaci léčby PCSK9i! Vždy musí být splněna úhradová kritéria.

Samozřejmě platí, že v mimořádných případech lze požádat o schválení léčby revizního lékaře.

524

Odborné stanovisko



Odborné stanovisko | Expert consensus statement

## Společné stanovisko odborných společností k předepisování inhibitorů PCSK9

Richard Česka<sup>a</sup>, Miloš Táborský<sup>b</sup>, Michal Vrablík<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Česka internistická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně  
<sup>b</sup>Česka kardiologická společnost  
<sup>c</sup>Česka společnost pro aterosklerózu

**Klíčová slova:** alirocumab, centra inhibitorů PCSK9, centrová léčba, evolocumab, familiální hypercholesterolemie, inhibitory proprotein konvertazy subtilisin/kexin 9 (PCSK9), sekundární prevence, statinová intolerance

Předložený materiál není ani odborným doporučením pro léčbu, není ani souhrnem našich současných znalostí o moderní léčbě hypercholesterolemie. Je do velké míry zjednodušeným pohledem, a třeba i návodem, na možnost využití inhibitorů proprotein konvertazy subtilisin/kexin 9 (PCSK9) v realitě současného českého zdravotního systému a úhradových limitů. Měl by sloužit jako podklad pro rozhodování o indikaci léčby pro lékaře z center a současně by měl pomoci revizním lékařům ve snadné a jednoznačné kontrolní činnosti.

### Rozšířený souhrn

Nova skupina léků, tzv. inhibitorů PCSK9, představuje biologickou léčbu hypercholesterolemie. Tyto léky jsou podávány injekční formou, subkutánně, a to jedenkrát za dva nebo za čtyři týdny. Inhibitory PCSK9 NEJSOU náhradou za stávající hypolipidemika, představují jen rozšíření terapeutické palety pro nejzávažnější nemocné a pro nemocné, kteří nemohou standardní léčbu užívat a nedosahují příslušných cílových hodnot.

**Indikace jsou v zásadě dvě:**

- hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie,
- sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Statinová intolerance není samostatnou indikací léčby. V zhlédem k tomu, že ale její přítomnost hraje někdy v rozhodování o léčbě zásadní roli, bude v odstavci o podmínkách úhrady rovněž probírána.

**Podmínky úhrady:** Velmi zjednodušeně: Léčba bude probíhat ve vybraných centrech. Seznam center je přílohou tohoto článku. Naleznete jej na webových stránkách [www.interna.cz.eu](http://www.interna.cz.eu), dále [www.kardio.cz.cz](http://www.kardio.cz.cz) a [www.athero.cz](http://www.athero.cz).

**Indikační koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C), od které lze předepisovat inhibitorů PCSK9 s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je následující:**

- familiální hypercholesterolemie 4,0 mmol/l,

- sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) 3,0 mmol/l.

**POZOR!** Toto je koncentrace LDL-C při maximální (tolerované) výsoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Výsoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg + ezetimib. V případě prokázané intolerance obou uvedených statinů musí být pacient léčen maximální tolerovanou dávkou statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem (ezetimibem).

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Statinová intolerance sama o sobě nepředstavuje indikaci léčby inhibitorů PCSK9! Vždy musí být splněna úhradová kritéria.

Samozřejmě platí, že v mimořádných případech lze požádat o schválení léčby revizního lékaře.

### Úvod

V současné době přichází i na český trh zcela nová skupina léků, které představují skutečně zcela nový směr v léčbě hypercholesterolemie. Jsou to léky, které ovlivňují enzym PCSK9. V této chvíli jsou to monoklonální protilátky proti tomuto klíčovému enzymu, který ovlivňuje funkci LDL-receptoru. Hovoříme o biologické léčbě hypercholesterolemie, která je také první u nás dostupnou léčbou nikoliv perorální, ale podávanou v injekční formě v této indikaci. Injekce jsou podávány jedenkrát za dva nebo čtyři týdny subkutánně.

V současné době jsou dostupné dva přípravky inhibitorů PCSK9, evolocumab (Repatha, Amgen) a alirocumab (Praluent, Sanofi). Oba tyto přípravky mají v současné době dostatek důkazů o jejich účinnosti a bezpečnosti. Oba přípravky mají dokumentaci nejen hypolipidemických účinků, ale také data z rozsáhlých, kontrolovaných klinických studií prokazující příznivé ovlivnění rizika aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Z výše popsaného

**Adresa:** Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

# Sledování nemocných léčených farmakologicky

## Testování lipidů

Jak často by se hladiny lipidů měly testovat?

Před zahájením hypolipidemické farmakoterapie je třeba provést alespoň 2 měření v intervalu 1-12 týdnů, s výjimkou stavů, při nichž je doporučena okamžitá farmakoterapie, jako např. AKS

Jak často by se u pacientů měly testovat hladiny lipidy po zahájení farmakoterapie?

- 8 ( $\pm$ 4) týdnů po zahájení farmakoterapie.
- 8 ( $\pm$ 4) týdnů po úpravách farmakoterapie, do doby než bude dosaženo cílových hodnot.

Jak často by se měly testovat hladiny cholesterolu nebo lipidů poté, co pacient dosáhl cílových hodnot nebo optimální hladiny cholesterolu?

1krát ročně (pokud nejsou problémy s adherencí k léčbě nebo se nevyskytne jiný konkrétní důvod)

# Sledování nemocných léčených farmakologicky

## Sledování jaterních a svalových enzymů

Jak často by se měly standardně měřit hodnoty jaterních enzymů (ALT) u pacientů užívajících hypolipidemika?

- před zahájením terapie
- 8 týdnů po zahájení farmakoterapie nebo po jakémkoli zvýšení dávky
- 1krát ročně, poté pokud vykazují jaterní testy hodnoty > 3násobek ULN

Co když dojde ke zvýšení jaterních enzymů u pacienta užívajícího hypolipidemika?

Pokud vykazují jaterní testy hodnoty do trojnásobku ULN:

- pokračujte v terapii
- zkontrolujte jaterní enzymy znovu za 4 až 6 týdnů

Pokud vykazují jaterní testy hodnoty zvýšené na více než 3násobek ULN:

- léčbu statiny zastavte nebo snižte jejich dávku, za 4 až 6 týdnů znovu zkontrolujte hodnoty jaterních enzymů
- po návratu hodnot ALT k normálu lze zvážit obezřetné obnovení terapie

# Sledování nemocných léčených farmakologicky

## Souhrn doporučení pro sledování lipidů a enzymů u pacientů léčených hypolipidemiky (pokračování)

### Sledování jaterních a svalových enzymů

Jak často by se měla měřit hodnota CPK u pacientů užívajících hypolipidemika?

V období před terapií

- před zahájením terapie
- je-li výchozí hodnota CPK > 5násobku ULN, nezačínáte farmakoterapii; proveďte znovu kontrolu.

Sledování

- pravidelné sledování hodnoty CPK není nutné
- CPK zkontrolujte, jestliže se u pacienta vyvine myalgie

Zvýšenou pozornost věnujte myopatii a zvýšení hodnoty CPK u pacientů s rizikem, jako jsou starší pacienti, současná interferující terapie, polypragmazie, jaterní nebo renální nedostatečnost.

Co když se zvýší hodnoty CPK u osoby užívající hypolipidemika?

Pokud dosahují hodnoty >5násobku ULN:

- Zastavte léčbu, zkontrolujte renální funkci a kontrolujte hodnoty CPK každé 2 týdny.
- Zvažte možnost přechodného zvýšení hodnot CPK z jiných důvodů, např. svalové námahy.
- Zvažte možnost sekundární příčiny myopatie, zůstane-li hodnota CPK zvýšená.

Pokud dosahují hodnoty  $\leq$  5násobku ULN:

- Nejsou-li zjištěny žádné svalové příznaky, pokračujte v léčbě statiny (pacienty je třeba upozornit, aby příznaky hlásili; zvažujte další kontroly CPK)
- Pokud se svalové příznaky objeví, pravidelně sledujte tyto příznaky a hodnoty CK.

# Co doporučit pro každodenní praxi ?

✓ Hypolipidemika podáme:

–Každému nemocnému s manifestní aterosklerózou anebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem

**Vyhodnocujeme kontraindikace, indikace je jednoznačná!**

**Hypolipidemika nepodáváme ke snížení  
hladin sérových lipidů, ale ke snížení  
kardiovaskulárního rizika.**