



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Příhoda není náhoda, nečekejme na ni

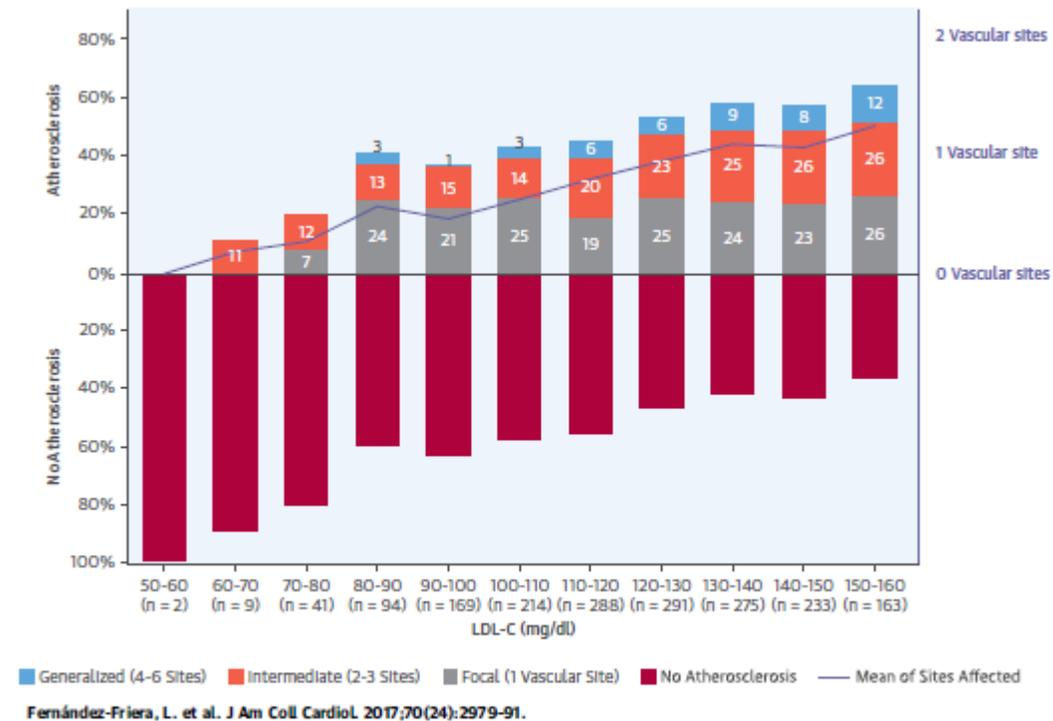
Michal Vrablík

MAT-CZ-2500440-1.0-4/2025

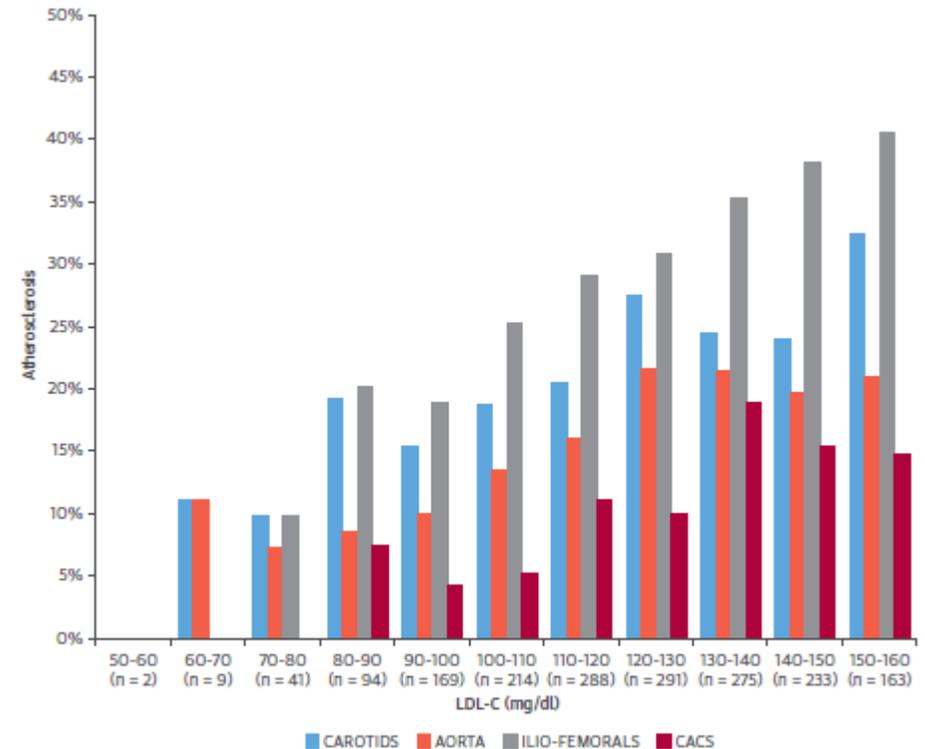
Určeno pro odbornou veřejnost, přednáška sponzorovaná společností
Sanofi s.r.o.

I při optimální konstelaci RF KVO LDL-C predikuje rozsah aterosklerotického poškození

Přítomnost aterosklerózy dle koncentrací LDL-C



Rozsah aterosklerotického cévního poškození dle hladin LDL-C

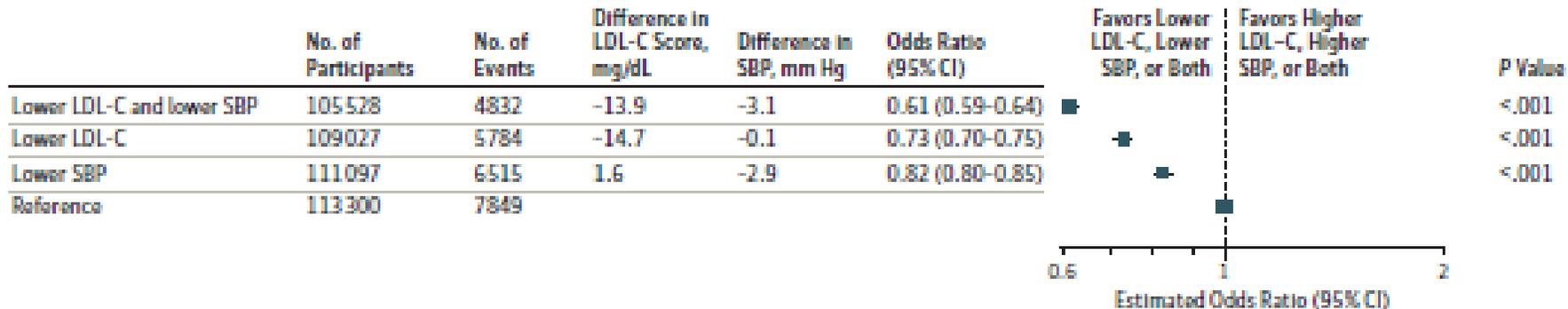


Za všechno může čas

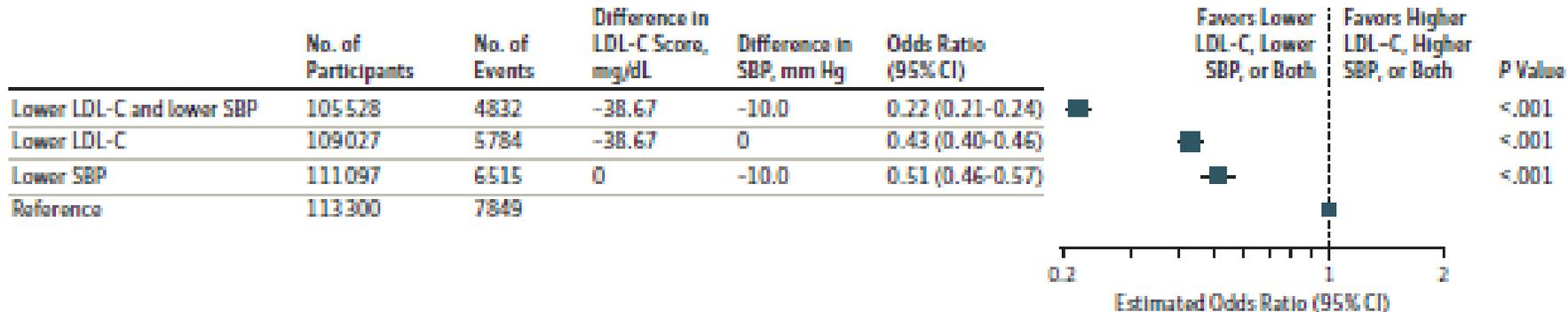
Celoživotní expozice nižšímu LDL-C o 0,36 mmol/l a TK o 3,1 mmHg má významný vliv na výskyt KV příhody

Figure 3. Associations of Exposure to Lower LDL-C, Lower SBP, or Both With Risk of Major Coronary Events

A Associations for the observed difference in LDL-C and SBP vs reference group



B Associations scaled for a 38.67-mg/dL lower LDL-C, 10-mm Hg lower SBP, or both vs the reference group



I malé zvýšení jednoho rizikového faktoru trvajícím celý život podstatně ovlivňuje prognózu

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2020 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk

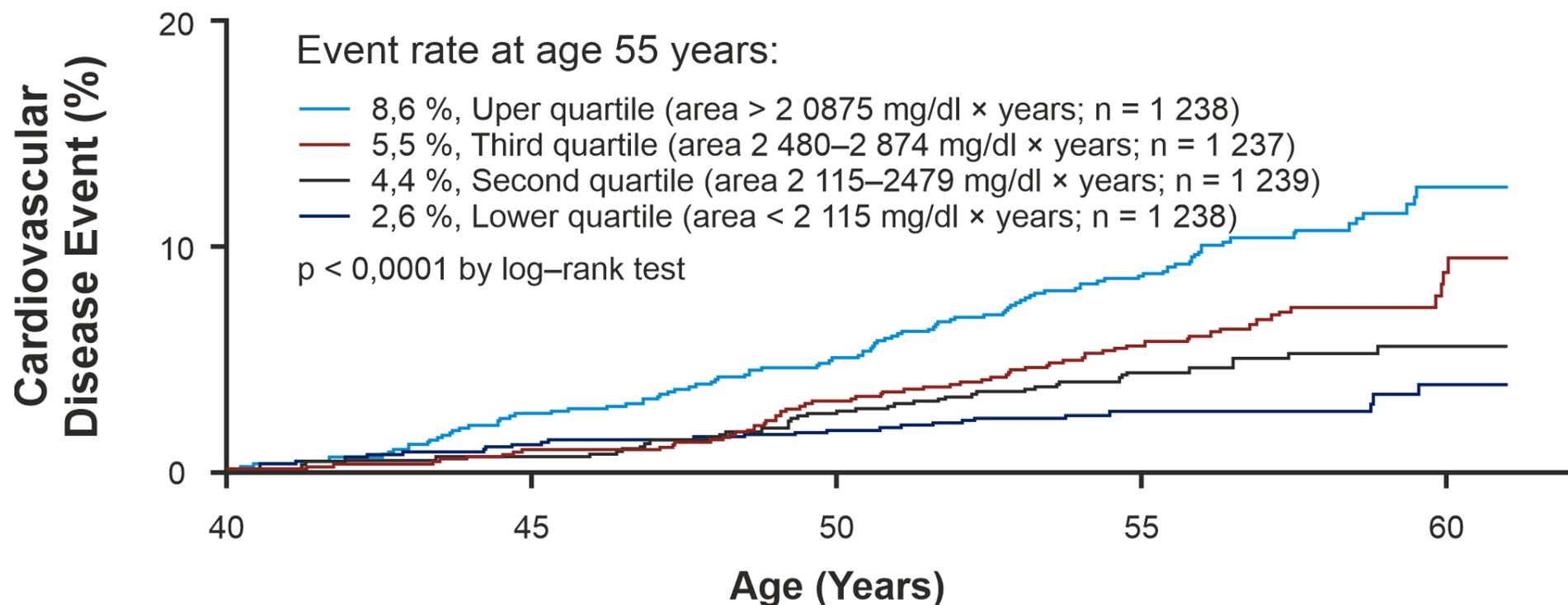


VOL. 76, NO. 13, 2020

ORIGINAL INVESTIGATIONS

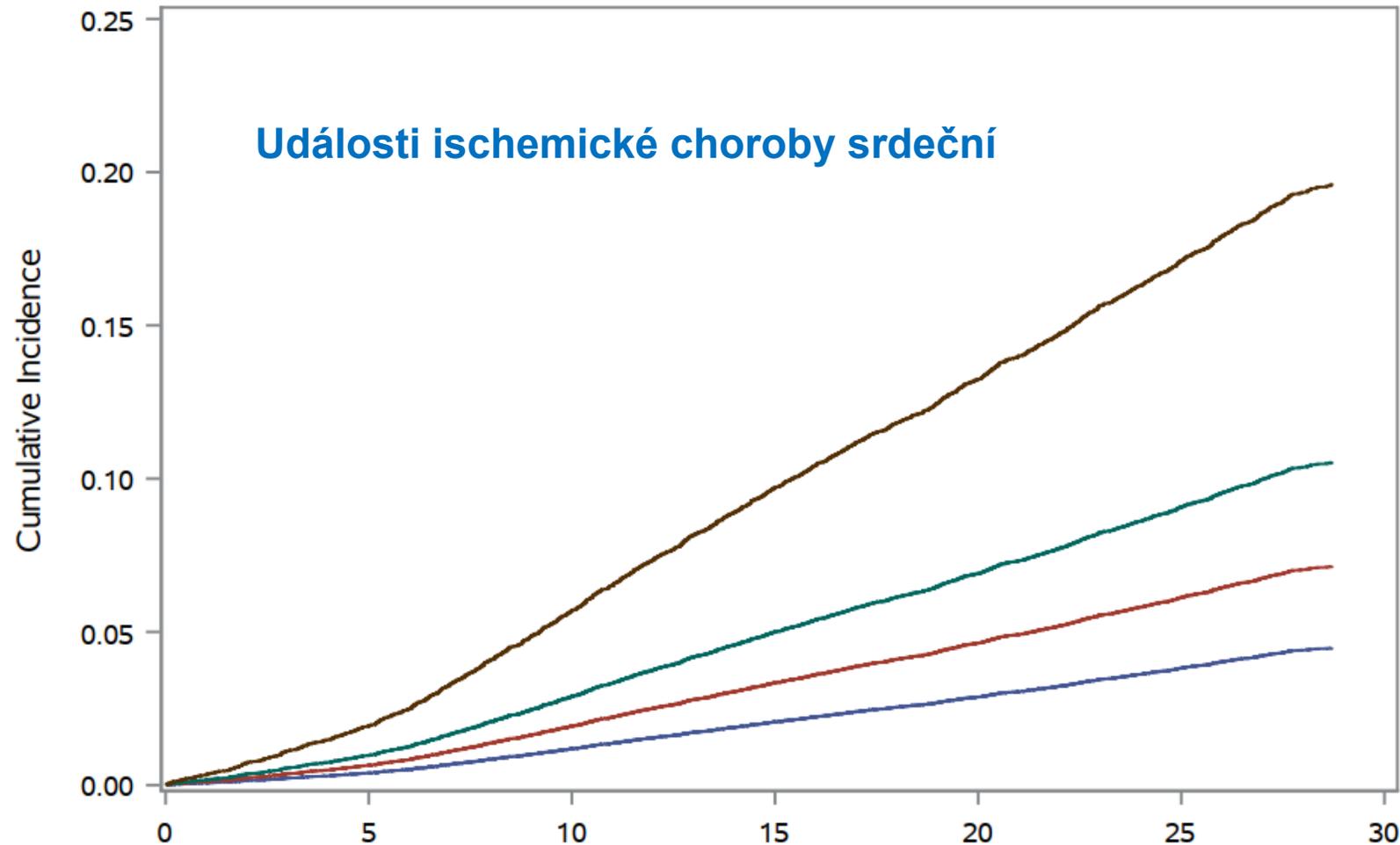
Michael J. Domanski, MD,^a Xin Tian, PhD,^b Colin O. Wu, PhD,^b Jared P. Reis, PhD,^c Amit K. Dey, MD,^d Yuan Gu, PhD,^e Lihui Zhao, PhD,^f Sejong Bae, PhD,^g Kiang Liu, PhD,^f Ahmed A. Hasan, MD, PhD,^c David Zimrin, MD,^a Michael E. Farkouh, MD, MSc,^h Charles C. Hong, MD,^a Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM,^f Valentin Fuster, MD, PhDⁱ

Risk According to LDL-C AUC Only Subgroups



Máme pro to další důkazy ze 30letého sledování...

30leté riziko adjustované na věk a další RF: kumulativní výskyt první závažné KV příhody u 27 939 původně zdravých amerických žen podle hsCRP, LDL-C a Lp(a)



**3 Zvýšené biomarkery
(HR 3,7, 95% CI 2,9-4,7)**

2 Zvýšené biomarkery

1 Zvýšený biomarker

0 Zvýšené biomarkery

**Počet biomarkerů
v Top Quintilu**

Co můžeš udělati hned, neodkládej ...

Příklad: osoby ve věku 45 let s optimálním profilem rizikových faktorů mají šanci žít o 14 let déle bez KVO ve srovnání s těmi, kteří mají 2 a více rizikových faktorů !

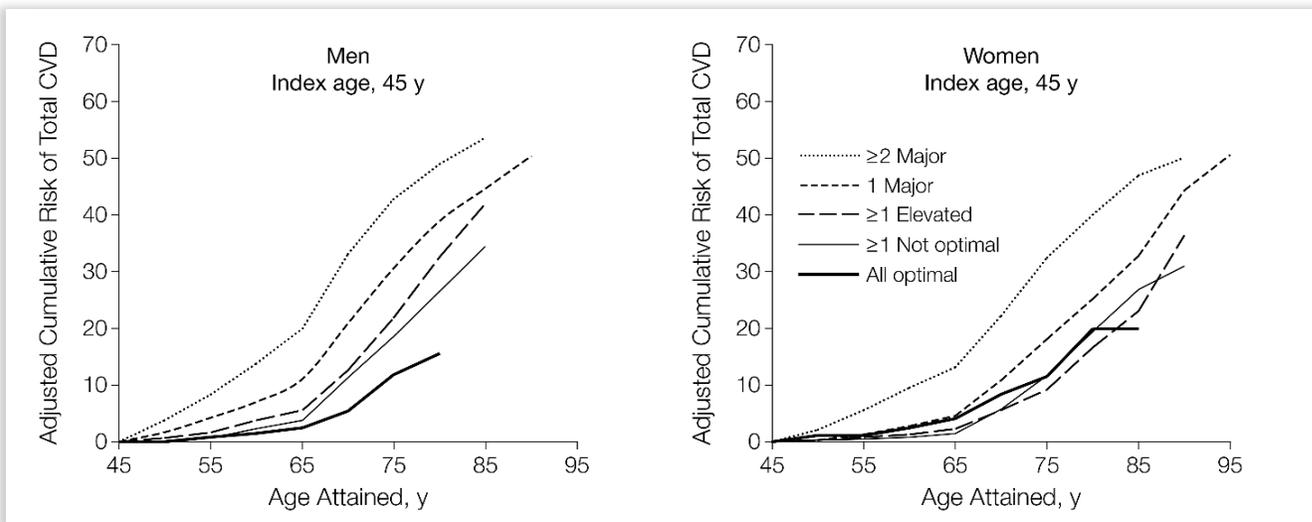


Table 1. Definitions of Risk Factor Strata^a

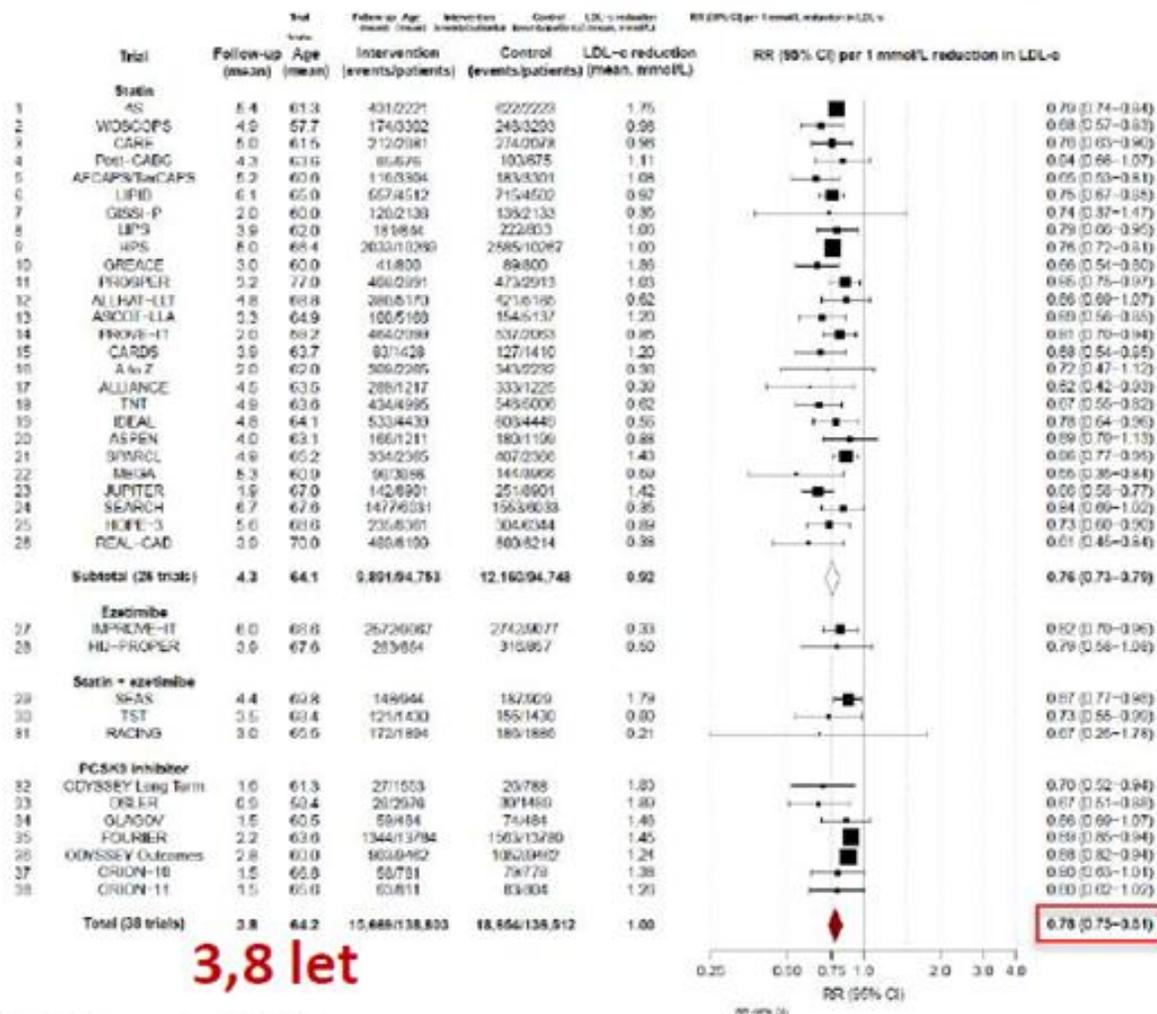
| | Systolic and Diastolic Blood Pressure, mm Hg | Total Cholesterol, mg/dL | Diabetes | Tobacco Smoking |
|----------------------|--|------------------------------------|------------|-----------------|
| All optimal | <120 and <80 and | <180 and | No and | No |
| ≥ 1 Not optimal | 120-139 or 80-89 or | 180-199 and | No and | No |
| ≥ 1 Elevated | 140-159 or 90-99 or | 200-239 and | No and | No |
| 1 Major | ≥ 160 or ≥ 100 or treated or | ≥ 240 or treated or | Yes or | Yes |
| ≥ 2 Major | ≥ 160 or ≥ 100 or treated or and/or | ≥ 240 or treated or and/or | Yes and/or | Yes |

SI conversion: To convert total cholesterol to mmol/L, multiply by 0.0259.

^aRisk factors are additive. Table must be interpreted left to right.

Snižování LDL-C příznivě ovlivňuje prognózu

Results – Meta-analysis: RR per 1 mmol/L LDL-c reduction



3,8 let

38 RCTs of guideline-recommended therapies:

- 26 statin
- 2 ezetimibe
- 3 statin/ezetimibe
- 7 PCSK9i

275,315 participants

34,323 CVD events

RR per 1 mmol/L LDL-c reduction =

0.78 (0.75-0.81)

-22%

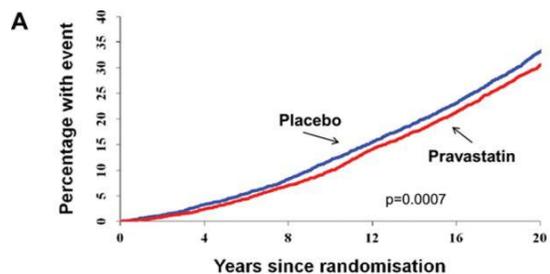
Čím dříve, tím lépe

Odložení intervence znamená trvalé zvýšení rizika

20 let sledování 6,595 mužů ve studii WOSCOPS s pravastatinem

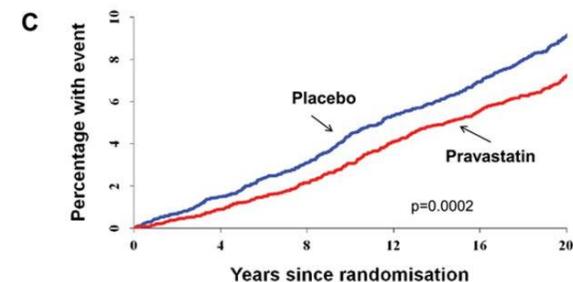
Kumulativní incidence příhod během 20let sledování

Celková mortalita



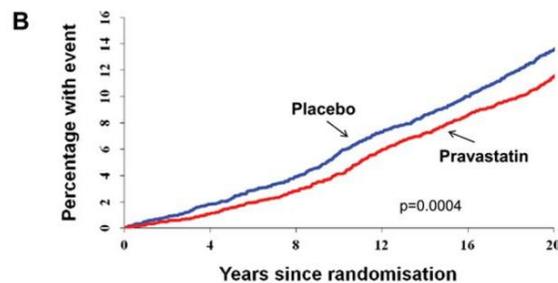
| | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| Numbers at risk: | | | | | | |
| Placebo | 3293 | 3185 | 3021 | 2785 | 2501 | 2203 |
| Pravastatin | 3302 | 3223 | 3069 | 2838 | 2598 | 2295 |

ICHS



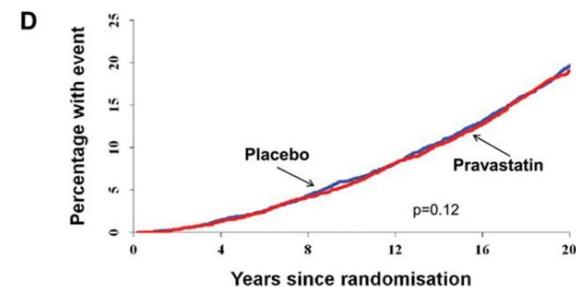
| | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| Numbers at risk: | | | | | | |
| Placebo | 3293 | 3185 | 3021 | 2785 | 2501 | 2203 |
| Pravastatin | 3302 | 3223 | 3069 | 2838 | 2598 | 2295 |

KVO příhody



| | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| Numbers at risk: | | | | | | |
| Placebo | 3293 | 3185 | 3021 | 2785 | 2501 | 2203 |
| Pravastatin | 3302 | 3223 | 3069 | 2838 | 2598 | 2295 |

Ne-KVO příhody



| | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| Numbers at risk: | | | | | | |
| Placebo | 3293 | 3185 | 3021 | 2785 | 2501 | 2203 |
| Pravastatin | 3302 | 3223 | 3069 | 2838 | 2598 | 2295 |

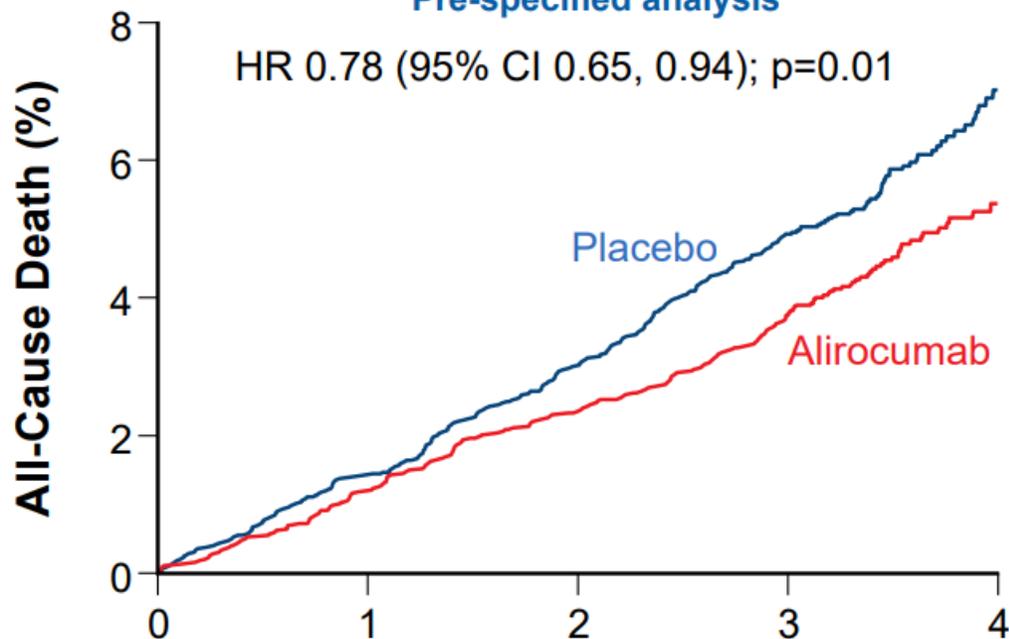
Alirokumab: čím déle níže, tím lépe

Patients eligible for ≥ 3 years follow-up

All-cause Mortality*

*Pre-specified analysis

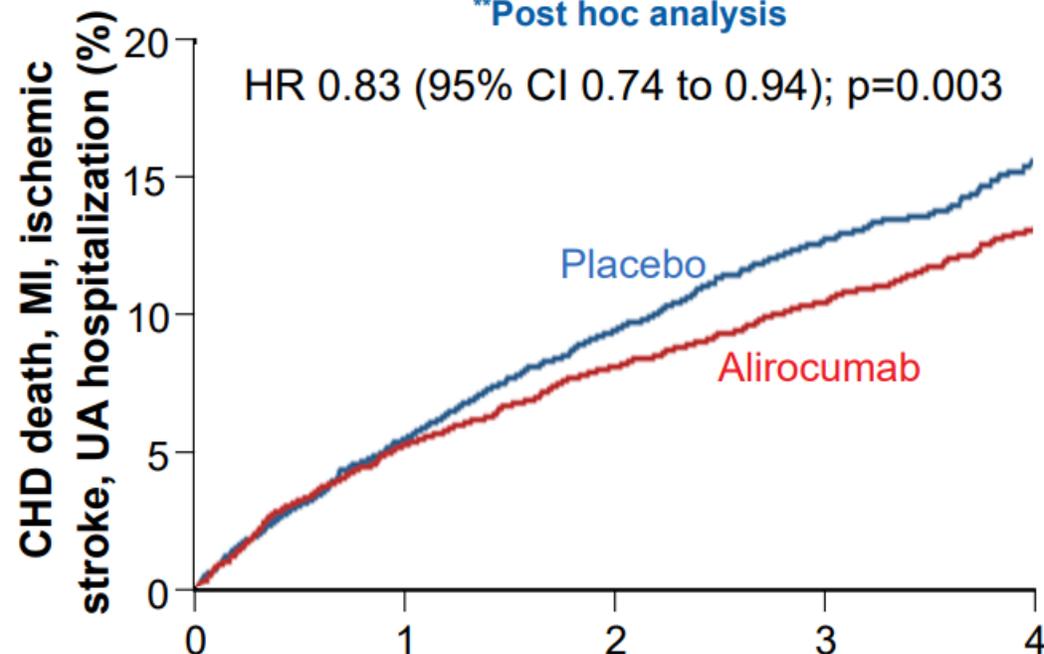
HR 0.78 (95% CI 0.65, 0.94); p=0.01



MACE**

**Post hoc analysis

HR 0.83 (95% CI 0.74 to 0.94); p=0.003



Number at risk

Years Since Randomization

| | | | | | |
|------------|------|------|------|------|-----|
| Placebo | 4126 | 4061 | 3987 | 3898 | 737 |
| Alirocumab | 4116 | 4059 | 4007 | 3946 | 746 |

Number at risk

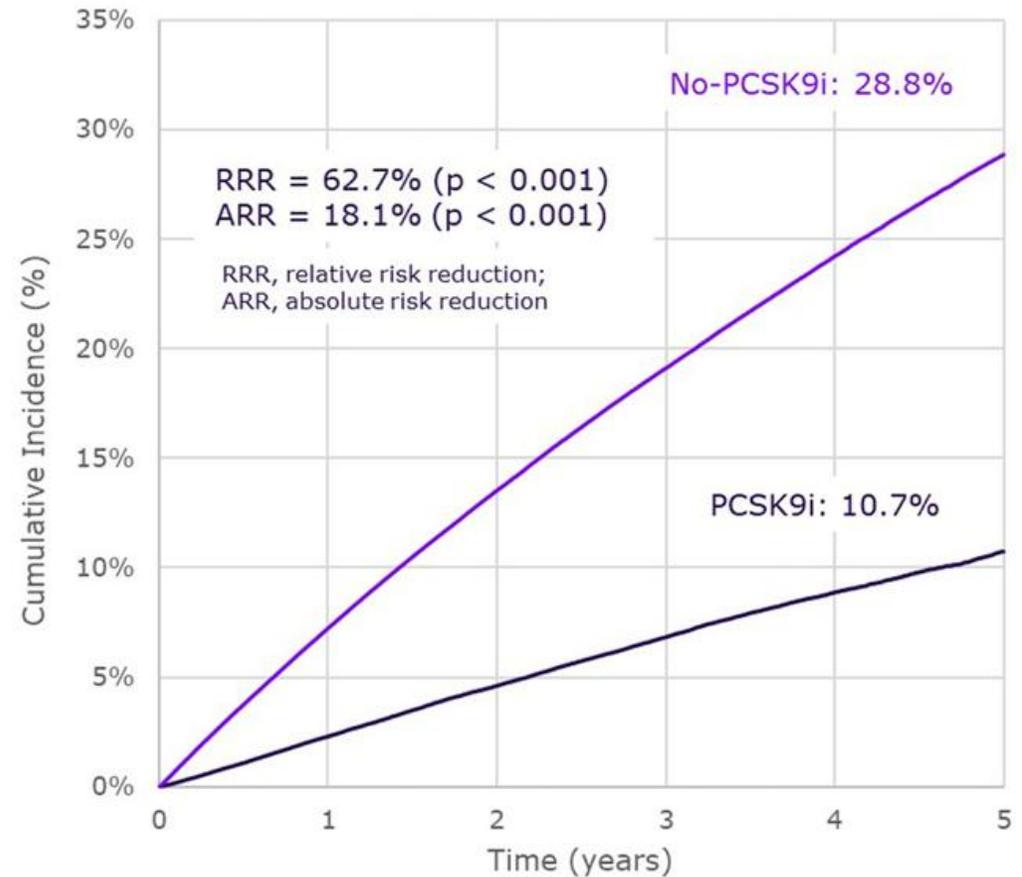
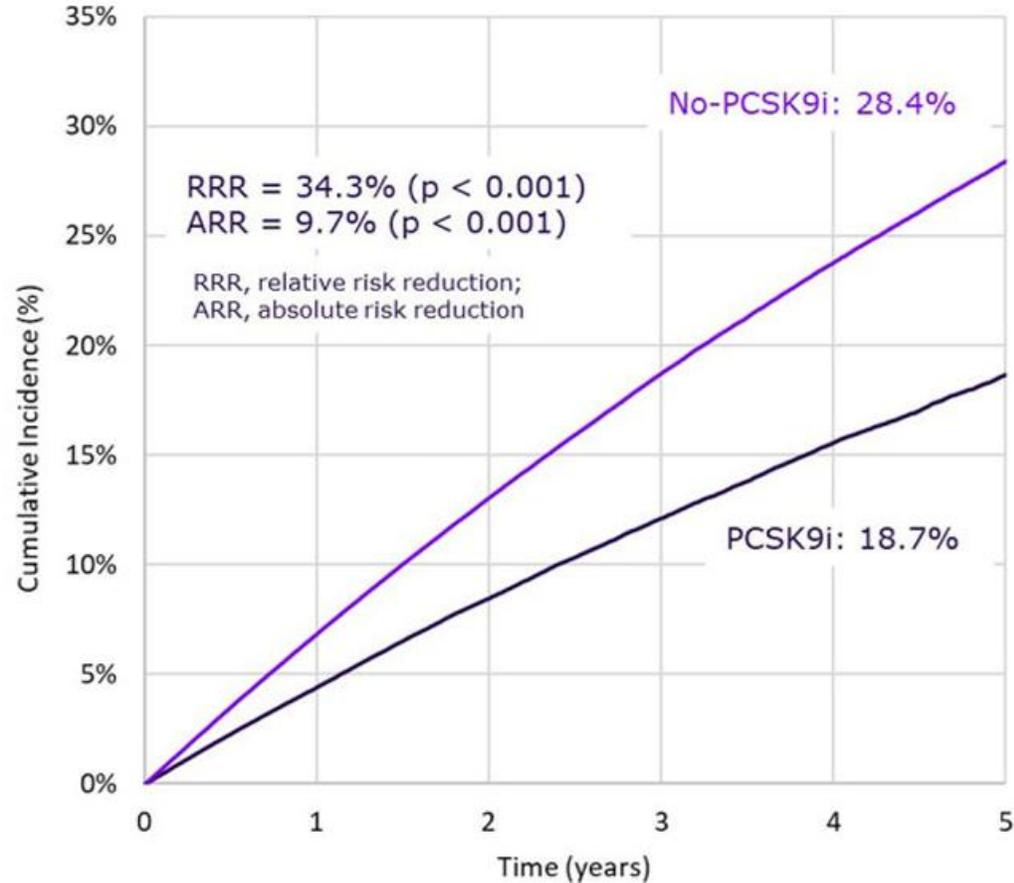
Years Since Randomization

| | | | | | |
|------------|------|------|------|------|-----|
| Placebo | 4126 | 3854 | 3646 | 3471 | 629 |
| Alirocumab | 4116 | 3872 | 3715 | 3574 | 653 |

Steg et al *Circulation* 2019;140:103-12

PCSK9i u pacientů bez anamnézy AS příhody

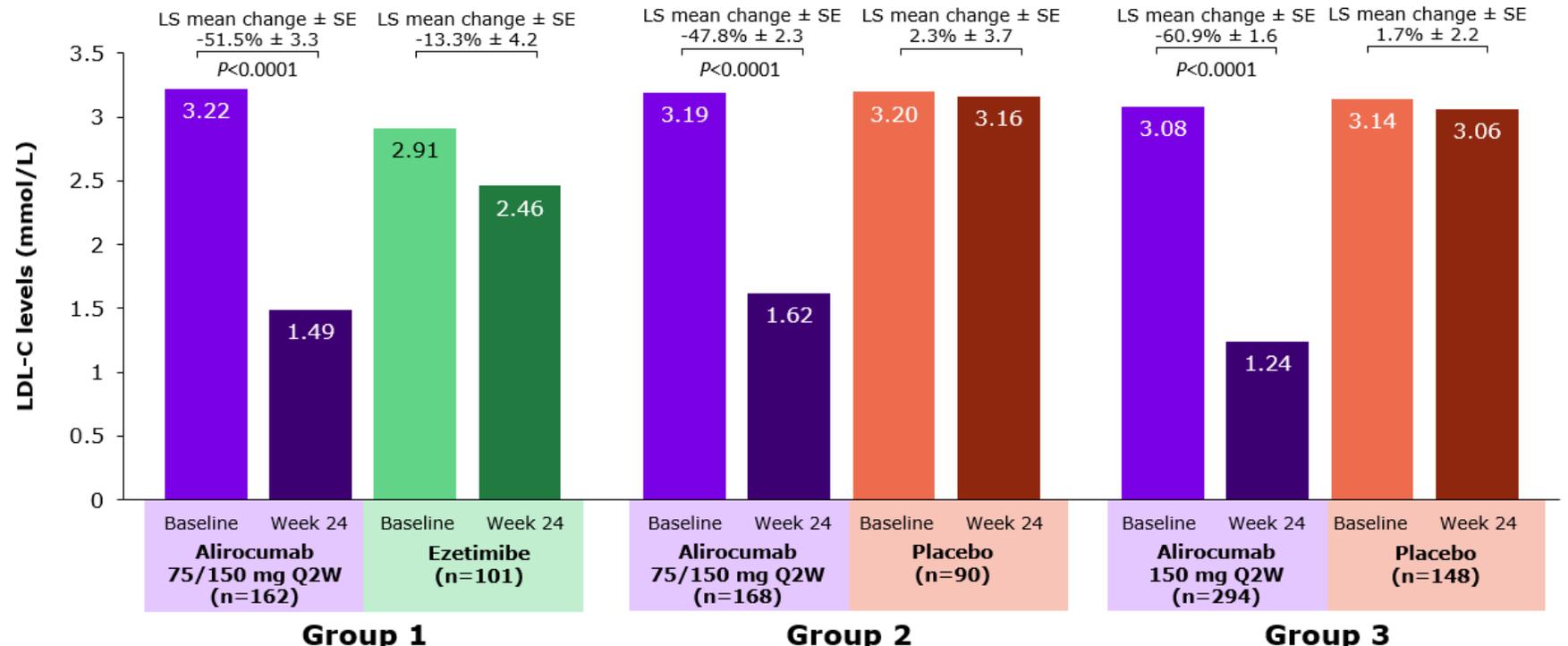
15 067 pacientů léčených PCSK9i a 66 470 kontrol, všichni s
ASKVO



Alirokumab u pacientů bez anamnézy AS KV příhody

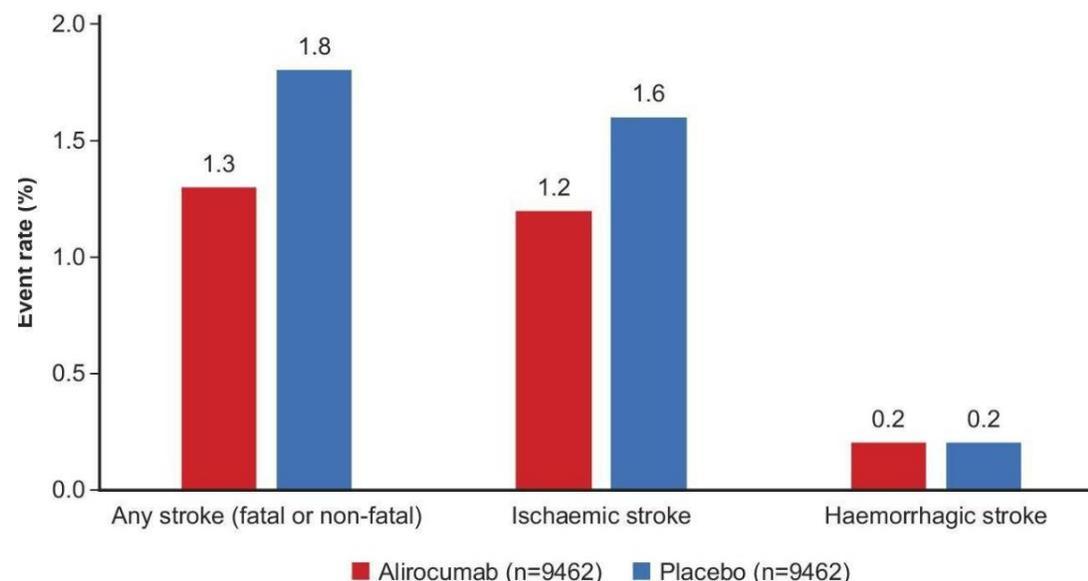
Figure 1: Pooling strategy for ODYSSEY studies' participants without prior ACS or stroke

| 3115 patients without prior ACS or stroke | | |
|--|---|--|
| Alirocumab 75/150 mg Q2W | | Alirocumab 150 mg Q2W |
| Control: Ezetimibe (n=750) | Control: Placebo (n=1188) | Control: Placebo (n=1177) |
| COMBO II, 104 weeks Alirocumab n=129 Ezetimibe n=66 | COMBO I, 52 weeks Alirocumab n=90 Placebo n=45 | HIGH FH, 78 weeks Alirocumab n=51 Placebo n=21 |
| OPTIONS I, 24 weeks Alirocumab n=68 Ezetimibe n=65 | FH I, 78 weeks Alirocumab n=221 Placebo n=107 | LONG TERM, 78 weeks Alirocumab n=743 Placebo n=362 |
| OPTIONS II, 24 weeks Alirocumab n=64 Ezetimibe n=59 | FH II, 78 weeks Alirocumab n=131 Placebo n=61 | |
| MONO, 24 weeks Alirocumab n=52 Ezetimibe n=51 | DM INSULIN, 24 weeks Alirocumab n=245 Placebo n=139 | |
| ALTERNATIVE, 24 weeks Alirocumab n=98 Ezetimibe n=98 | CHOICE II, 24 weeks Alirocumab n=113 Placebo n=36 | |
| Group 1 | Group 2 | Group 3 |

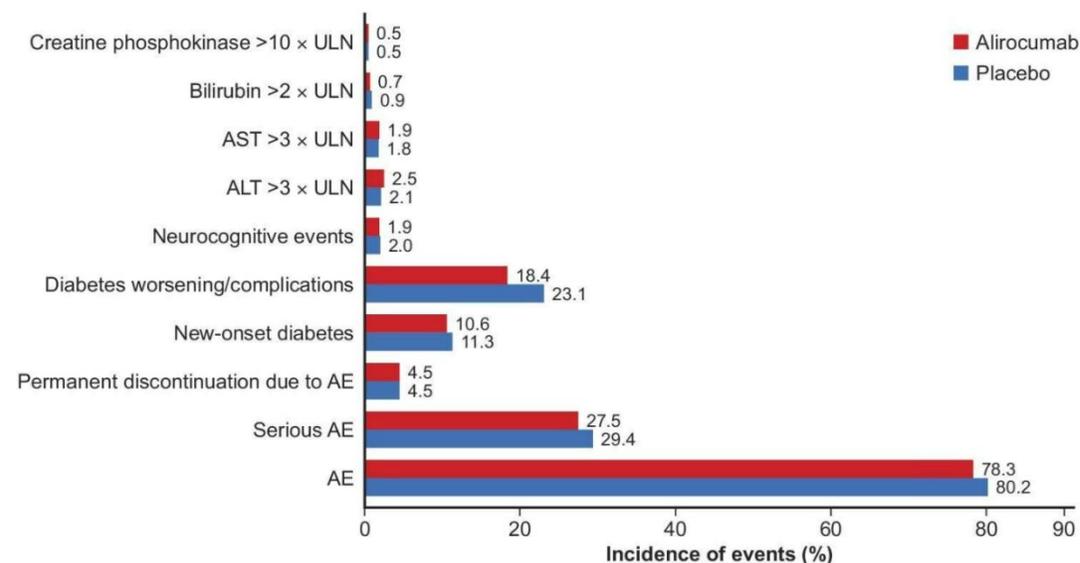


Bezpečnostní data ze 47000 pacientů-roků sledování z alirokumabových studií

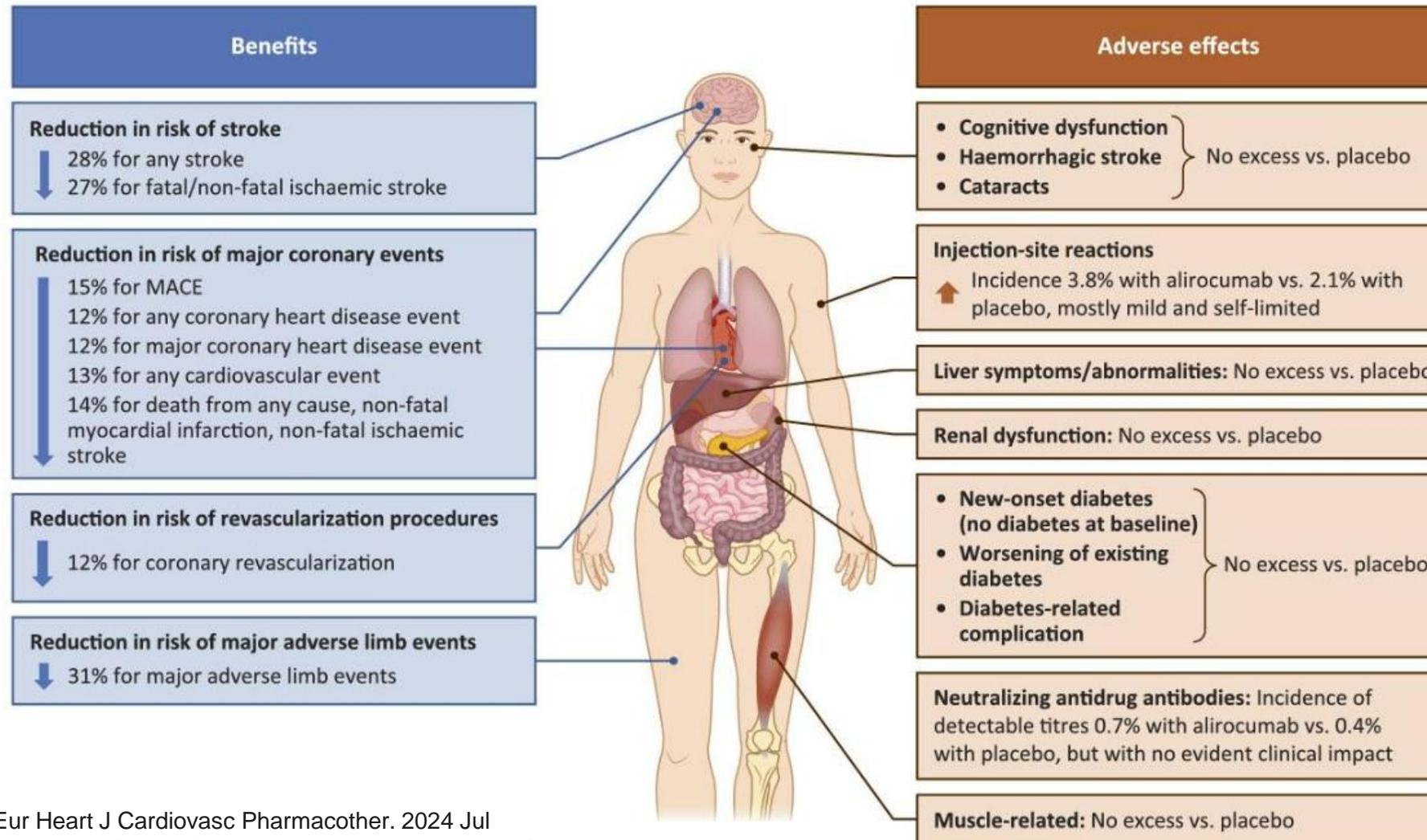
Cévní mozkové příhody aliro/pbo



Všechny NÚ aliro/pbo



Bezpečnostní data ze 47000 paciento-roků sledování z alirokumabových studií



Co z toho všeho vyplývá ?

- Snižování hladin aterogenních lipidů je bezpečnou a účinnou cestou k prevenci ASKVO
- Musí
 - začít včas
 - vést k cílovým hodnotám
 - (většinou) být farmakologická
- PCSK9 inhibitory jsou
 - účinné
 - bezpečné
 - u pacientů s i bez anamnézy AS KV příhody
- Podmínky úhrady terapií jsou vždy podmnožinou populace, která z léčby má profit

Zkrácená informace o 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

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:** alirokumab 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku, nebo 300 mg ve 2ml roztoku. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie: Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií a pediatrických pacientů ve věku od 8 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH 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: Dospělí:** Obvyklá počáteční dávka alirokumabu 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. HeFH u pediatrických pacientů ve věku od 8 let: tělesná hmotnost méně než 50 kg: doporučená dávka je 150 mg jednou za 4 týdny. Doporučená dávka pokud je třeba další snížení LDL-C* je 75 mg jednou za 2 týdny. Při tělesné hmotnosti 50 kg nebo více: doporučená dávka je 300 mg jednou za 4 týdny. Doporučená dávka pokud je třeba další snížení LDL-C* je 150 mg jednou za 2 týdny.* Hladiny lipidů lze vyhodnotit 8 týdnů po zahájení léčby nebo po titraci a podle toho upravit dávku. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí mladších 8 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl přípravek Praluent podáván dospělým a nebo pod jeho dohledem. U dětí mladších 12 let musí být přípravek Praluent podáván ošetřovatelem/ošetřovatelkou. 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 alirokumabem 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. Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním: Roztok se má před použitím nechat ohřát na pokojovou teplotu. **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 alirokumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání alirokumabu se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alirokumabem. Není známo, zda se alirokumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání alirokumabu. 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, numulární 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, 3 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-24. **Datum revize textu:** 18.11.2024

Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku Praluent od 1.4.2024 s ohledem na veřejný zájem opět koncentrováno do specializovaných pracovišť, které jej účtují jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi ním 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. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Praha 6 - Dejvice, 160 00, Česká republika. Tel.: 233 08 9 111, www.sanofi.cz