

Pacient s akutním koronárním syndromem: sekundární prevence

Doc. MUDr. Tomáš Kovárník, PhD.

II. interní klinika

kardiologie a angiologie

Komplexní kardiovaskulární centrum

VFN a 1. LF UK

Praha

Satelitní sympozium

společnosti sanofi, ČKS Brno, 7.5.2018





2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

- Redukce LDL o 50% výchozí hodnoty
- Redukce LDL cholesterolu pod 1.8 mmol/l

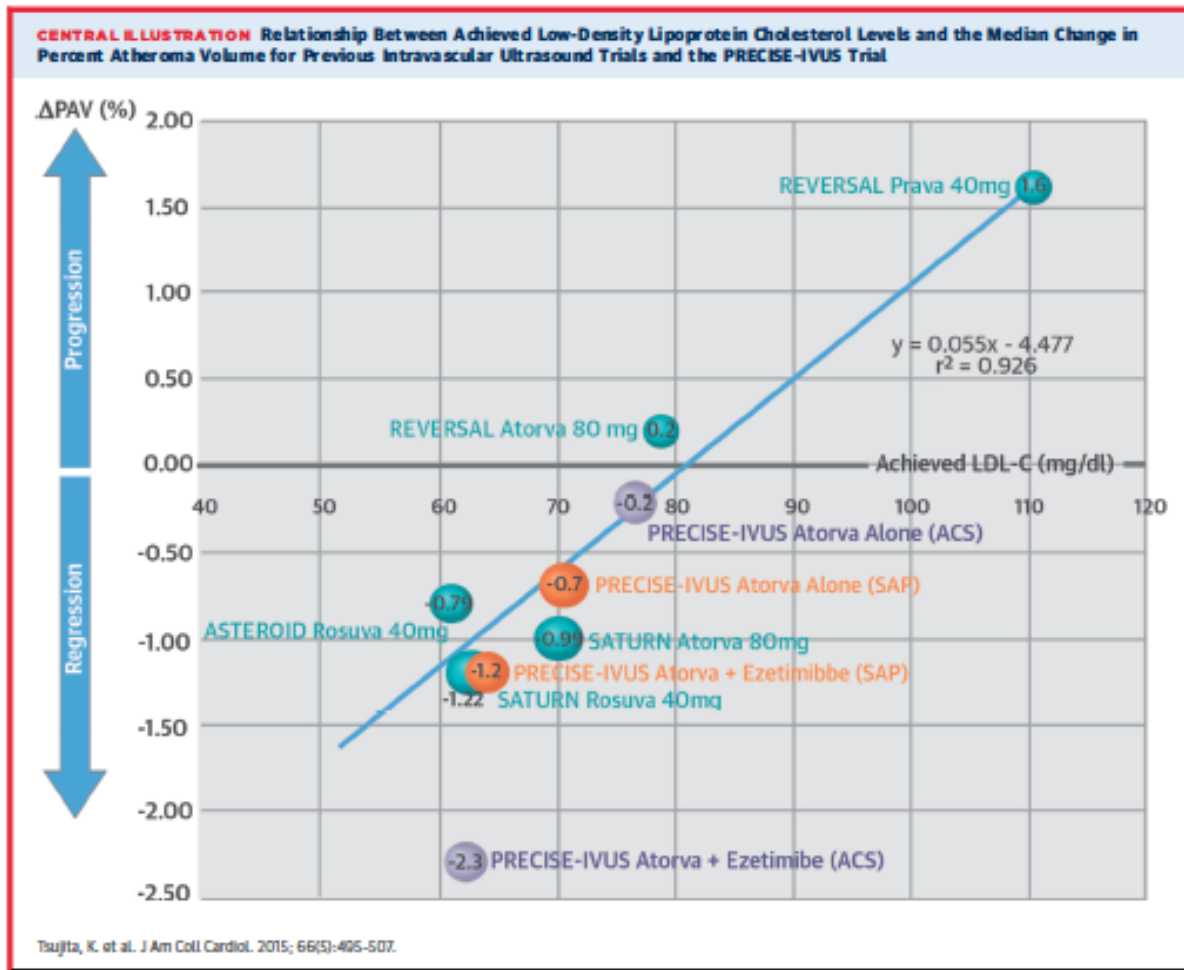
Lipid lowering therapies		
It is recommended to start high-intensity statin therapy ^c as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I	A
An LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. ^{367,369,376,382}	I	B
It is recommended to obtain a lipid profile in all STEMI patients as soon as possible after presentation. ^{369,406}	I	C
In patients with LDL-C ≥1.8 mmol/L (≥70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered. ^{376,382}	IIa	A

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

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

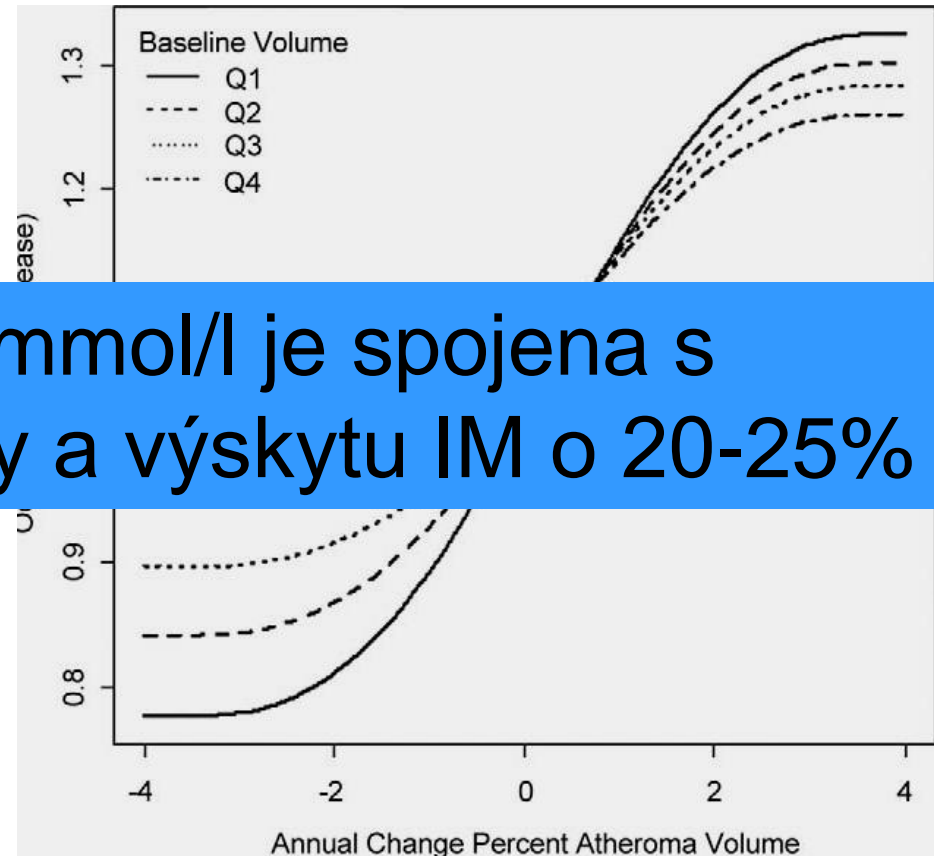
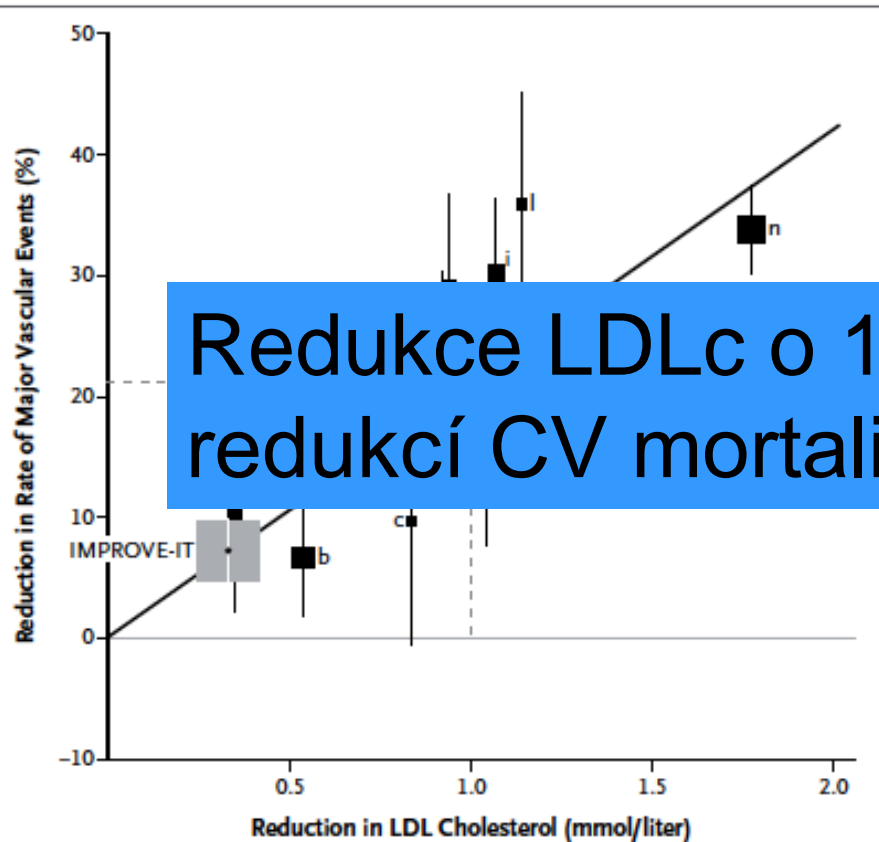
- Vysoko-dávkované léčba statiny **IA**
- Pokud statiny nestačí k dosažení cílů je třeba přidat ezetimib **Ila B**
- Pokud statiny a/nebo ezetimib nestačí k dosažení cílů je možno přidat PSCK9 inhibitory **Ilb C**
- Kontrola lipidů za 4-6 týdnů od zahájení terapie s cílem pro LDL cholesterol < 1.8 mmol/l nebo redukce o 50% u vstupního LDL cholesterolu 1.8 -3.5 mmol/l **Ila C**
- Krátké před léčení (u nemocných bez statinů) nebo reloading (u pacientů užívajících statiny) v případě pacientů s NSTEMI **Ila A**

Redukce LDL vede k regresi koronární aterosklerózy



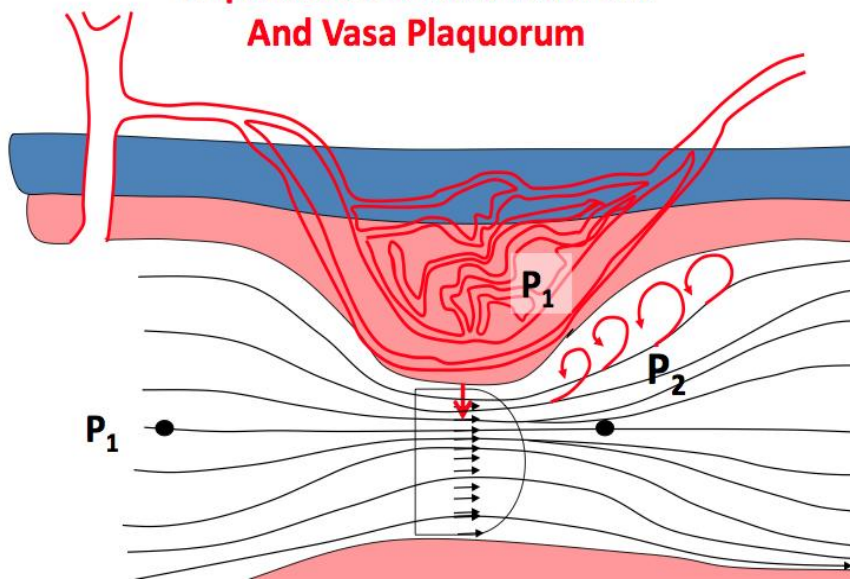
Redukce LDL vede k redukci kardiovaskulárních příhod

Redukce LDLc o 1 mmol/l je spojena s redukcí CV mortality a výskytu IM o 20-25%

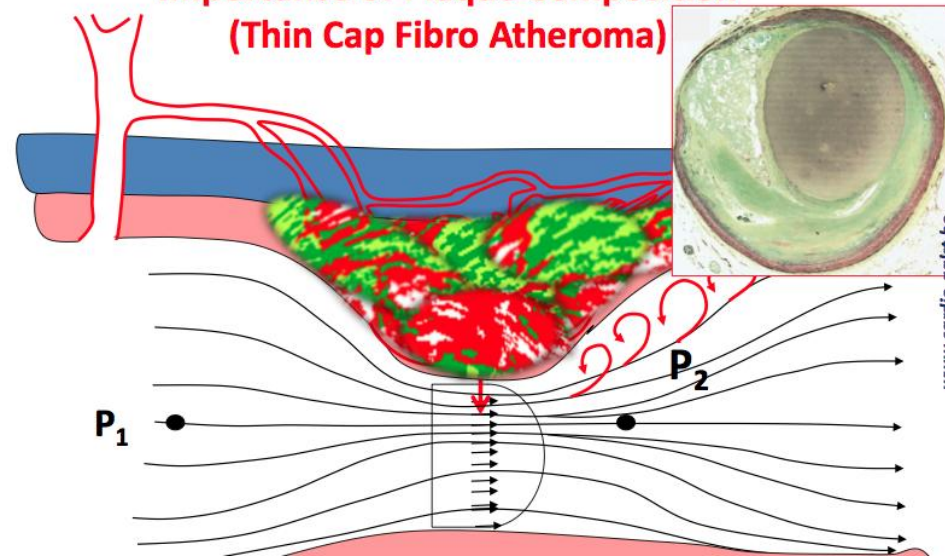


Vztak mezi rizikovostí plátu a jeho hemodynamickou významností

Importance of Vasa Vasorum
And Vasa Plaquorum



Importance of Plaque Composition
(Thin Cap Fibro Atheroma)

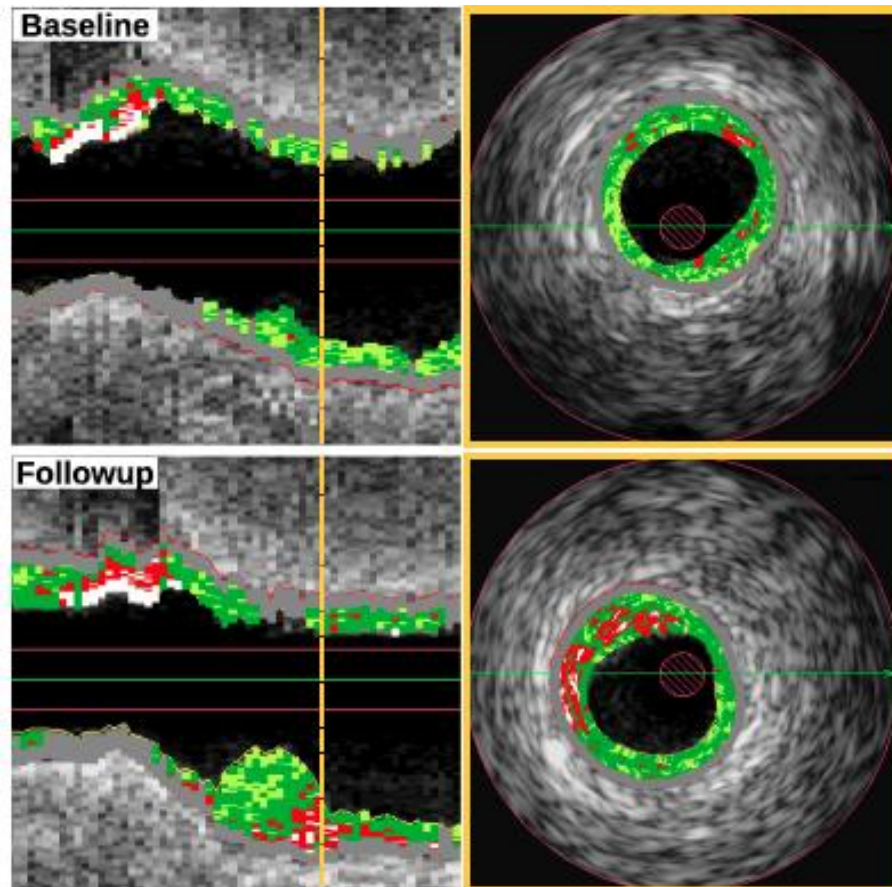


Tlakový
gradient

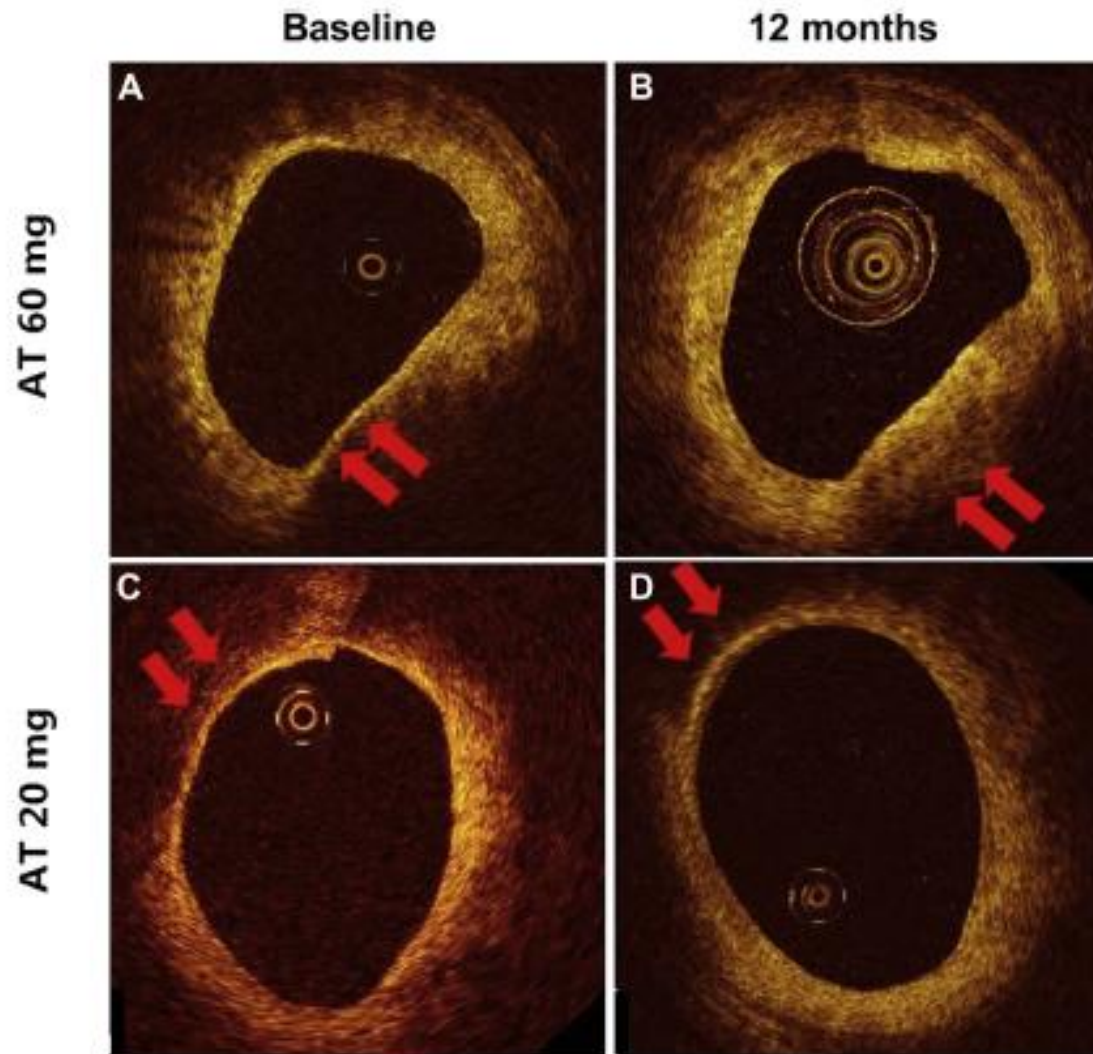


Progrese
stenózy

Hodnocení složení plátů - virtuální histologie -

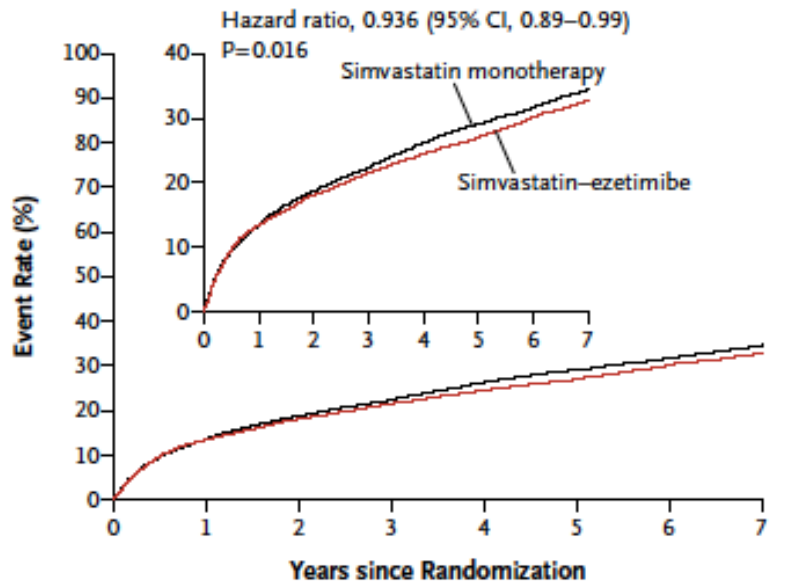


Změna fibrózní čepičky plátu během hypolipidemické terapie



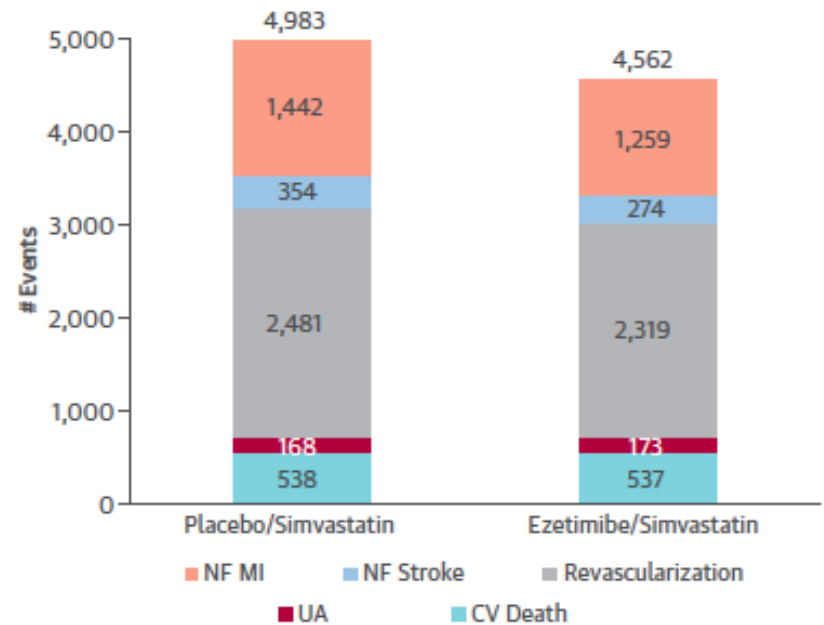
IMPROVE IT

Celkem 18 144 pacientů s AKS s LDLc 1,3-2.6 mmol/l se statiny, nebo 1.3-3.3 mmol/l bez statinů, simvastatin 40m + ezetimib 10 mg vs. simvastatin 40mg, FU 6 let



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Simvastatin–ezetimibe	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

FIGURE 2 Total Events During Follow-Up by Randomization Group for Components of the Primary Endpoint



Cannon Ch NEJM 2015;372:2378-2397

Murphy S. JACC 2016;67:353-361

Regrese koronární aterosklerózy při duální hypolipidemické terapii (atorvastatin 80 mg + ezetimib 10 mg)



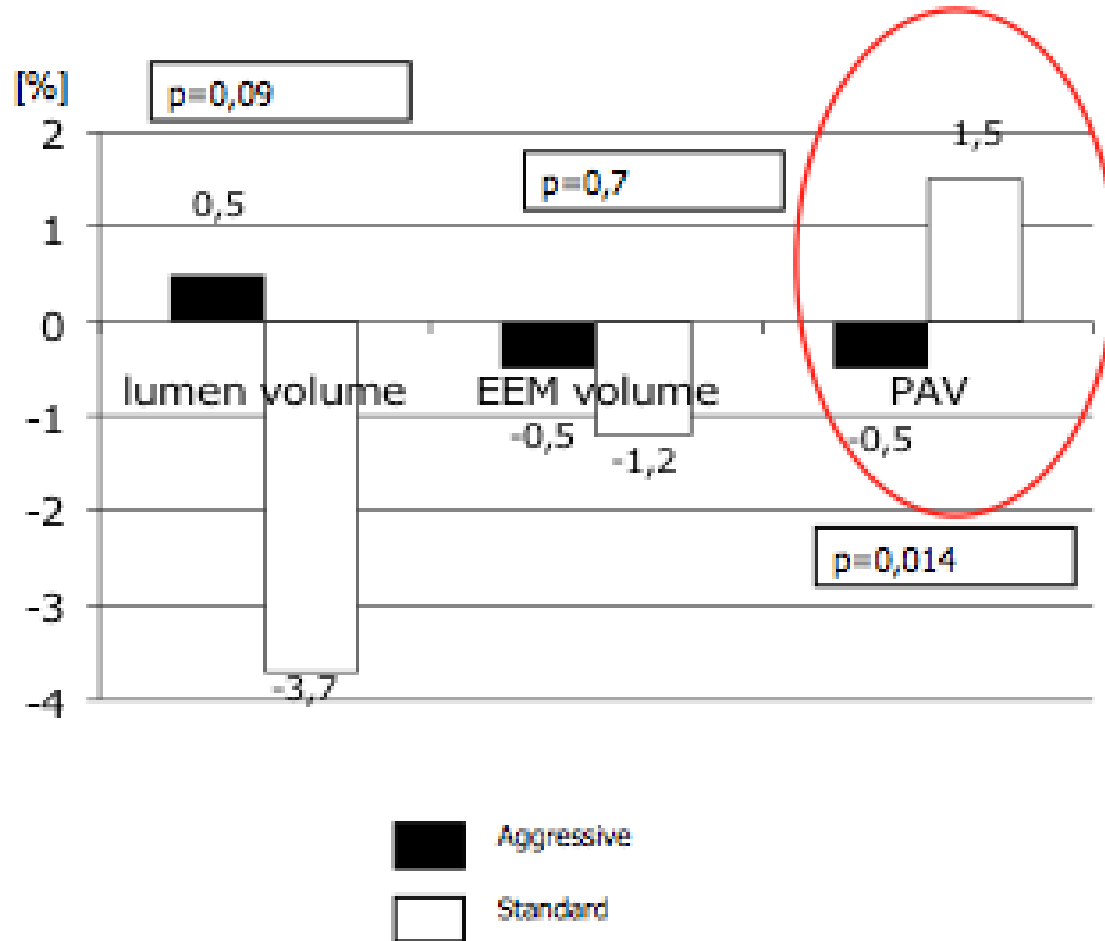
Circulation Journal
Official Journal of the Japanese Circulation Society
<http://www.j-circ.or.jp>

Virtual Histology Evaluation of Atherosclerosis Regression During Atorvastatin and Ezetimibe Administration

– HEAVEN Study –

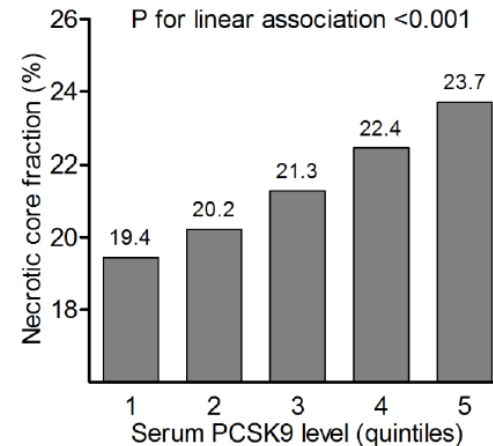
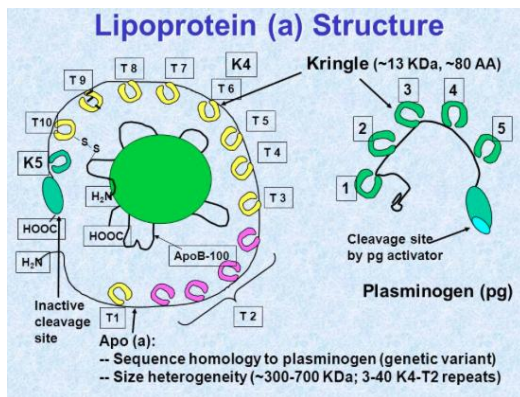
Tomas Kovamik, MD; Gary S. Mintz, MD; Hana Skalicka, MD, PhD; Ales Kral, MD;
Jan Horak, MD, PhD; Roman Skulec, MD; Jana Uhrova; Pavel Martasek, MD, PhD;
Richard W. Downe, BSc; Andreas Wahle, PhD; Milan Sonka, PhD; Vratislav Mrazek, MD, PhD;
Michael Aschermann, MD, PhD; Ales Linhart, MD, PhD

Změny objemu plátů



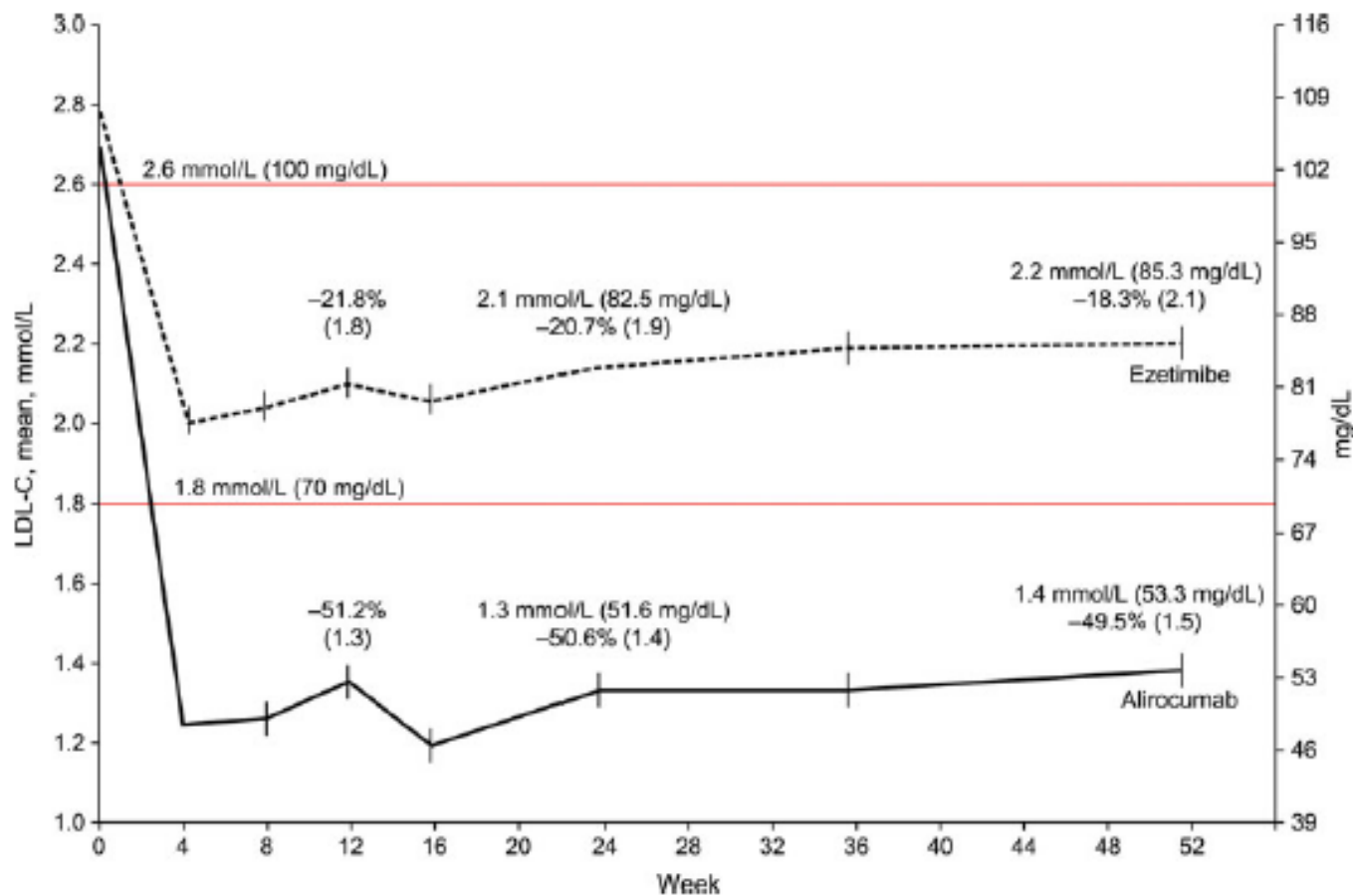
Specifické postavení inhibitorů PCSK-9 u akutního koronárního syndromu

- Exprese proteinu PCSK-9 je u pacientů s AKS zvýšena
- Sérová hladina proteinu PCSK-9 koreluje se zastoupením nekrotické tkáně v plátech, a to nezávisle na hladině LDLc a užívání statinů
- Inhibitory proteinu PCSK-9 snižují, na rozdíl od statinů, lipoprotein (a)



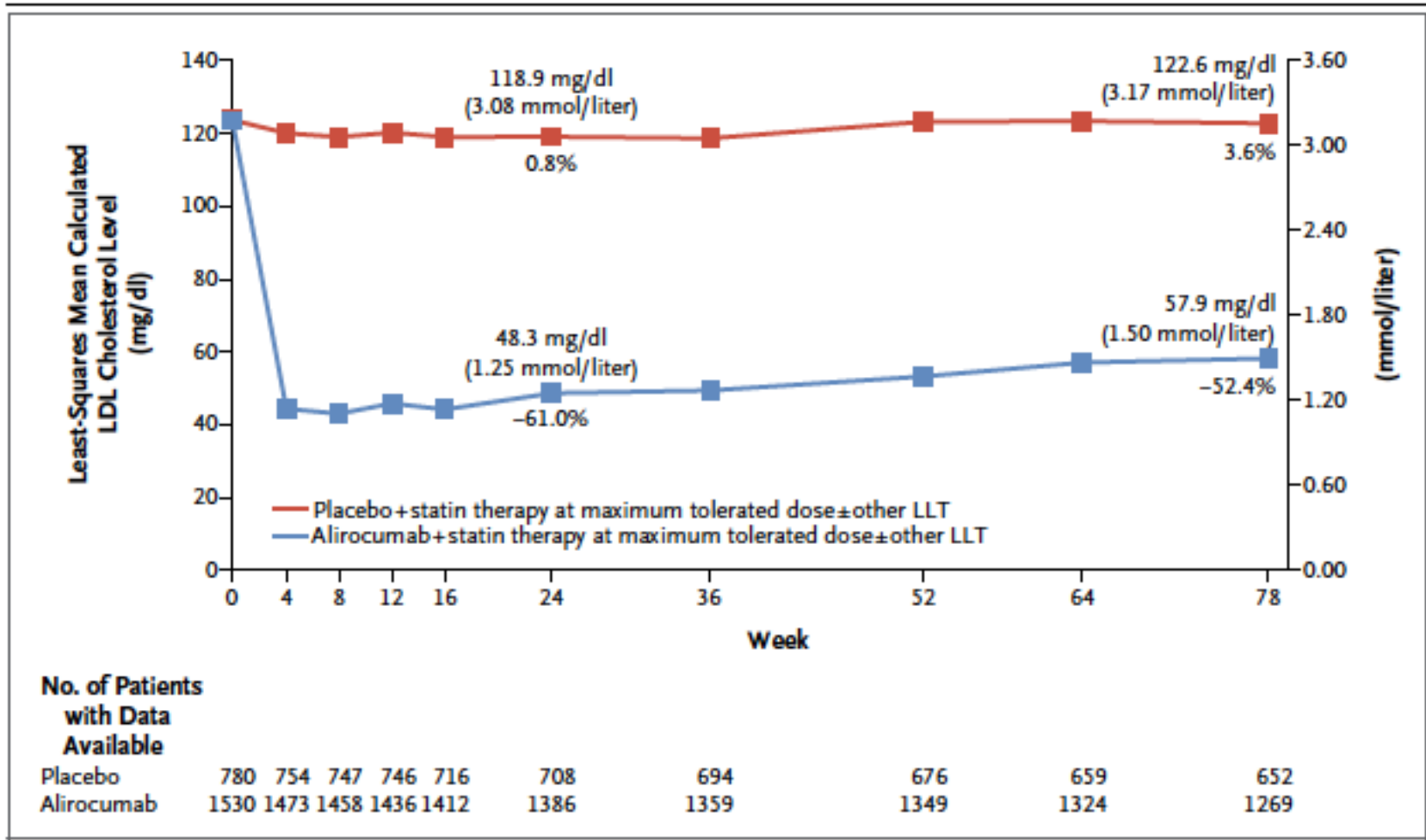
ODYSSEY COMBO II

Celkem 720 pacientů s vysoký KV rizikem (58% pacientů po AIM) a LDLc > 1.8 mmol/l přes maximální léčbu statiny, alirocumab 75 mg s.c / 2 týdny vs. ezetimib 10mg



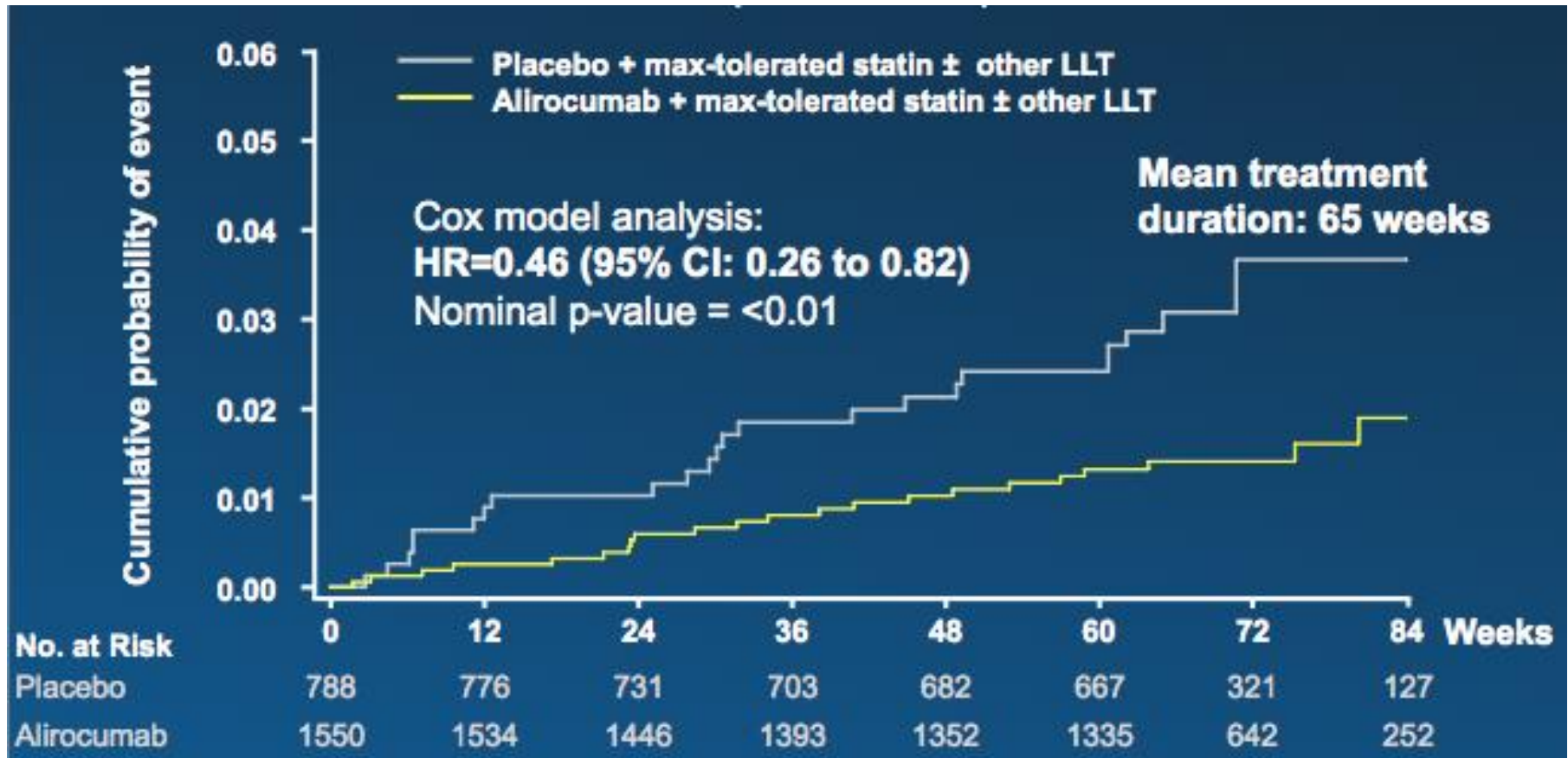
ODYSSEY LONG TERM

2341 nemocných s vysokým KV rizikem (70% s ICHS)
a LDLc > 1.8 mmol/l přes max. statinovou terapii



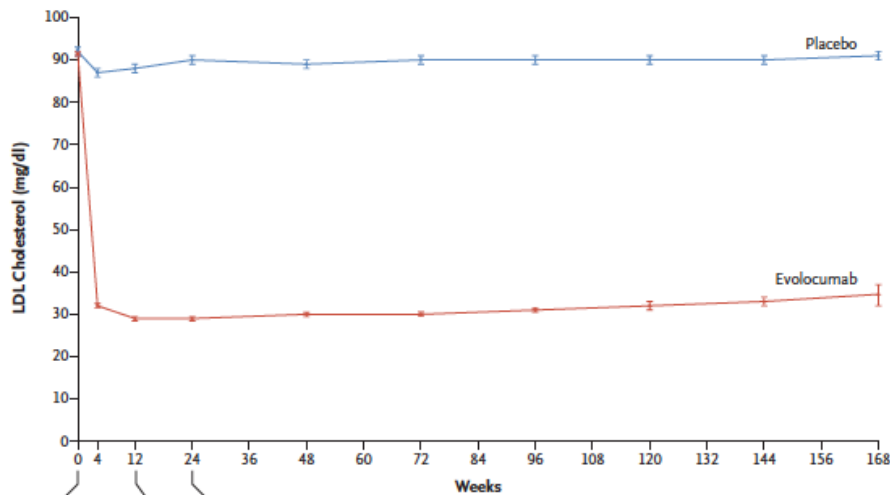
ODDYSEY LONG TERM

výskyt kardiovaskulárních příhod



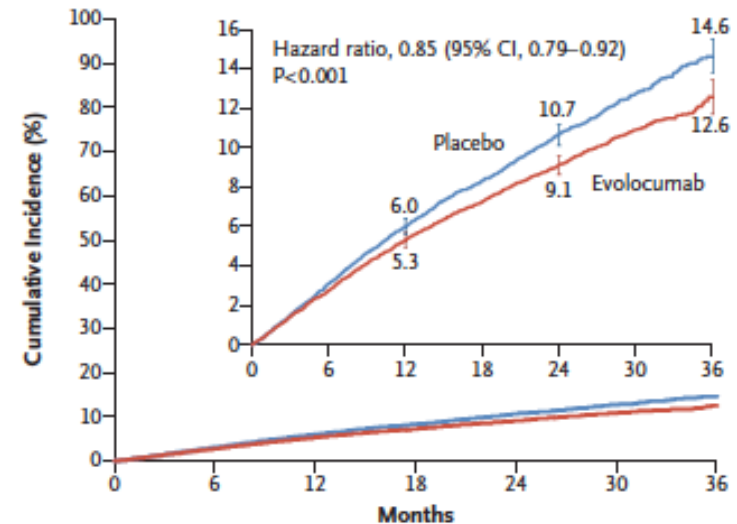
FOURIER

**27.674 nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem (80% po IM, v průměru 3 roky od příhody),
LDLc > 1.8 mmol/L přes maximální léčbu statiny**



No. at Risk	0	4	12	24	48	72	96	120	144	168
Placebo	13,779	13,251	13,151	12,954	12,596	12,311	10,812	6,926	3,352	790
Evolocumab	13,784	13,288	13,144	12,964	12,645	12,359	10,902	6,958	3,323	768
Absolute difference (mg/dl)		54	58	57	56	55	54	52	53	50
Percentage difference		57	61	61	59	58	57	55	56	54
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

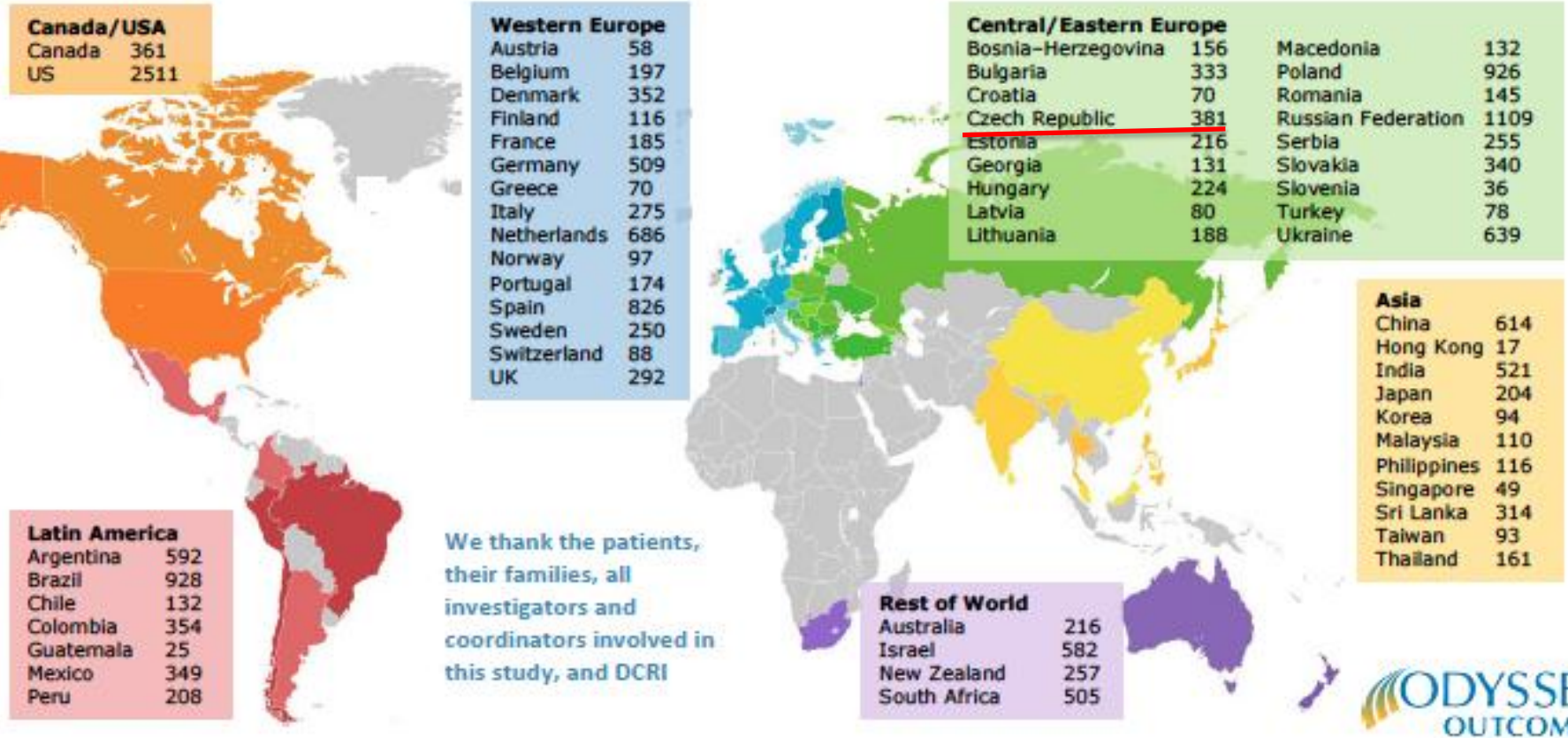
A Primary Efficacy End Point



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7,610	3,690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7,771	3,746	689

ODYSSEY OUTCOMES

18.924 pacientů 1-12 měsíců po AKS s LDLc > 1.8 mmol/l přes maximální statinovou léčbu



Design studie

- Pacienti s akutním koronárním syndromem do 72 hodin vzniku obtíží
- Koronarograficky prokázaná významná stenóza
- Nedostatečná komp. hyperlipoproteinémie:
 - LDLc > 1.8 mmol/l
 - Non HDLc > 2.6 mmol/l
 - Apo B > 2.07 mmol/l
- Předpokládaná doba sledování 2-5 let, resp. do výskytu 1613 klinických příhod
 - Mortalita způsobená ICHS
 - ACS
 - Ischemická CMP



ODYSSEY OUTCOMES

Výsledky

6.–11. května 2018 | Veletřhy Brno
ROTUNDA (pavilon A) – pondělí 7. 5. 2018

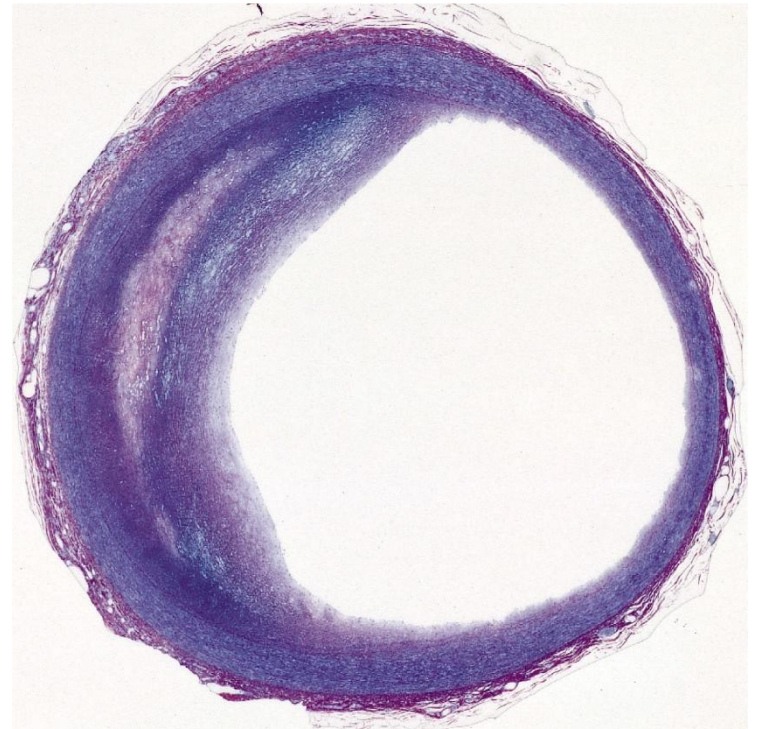
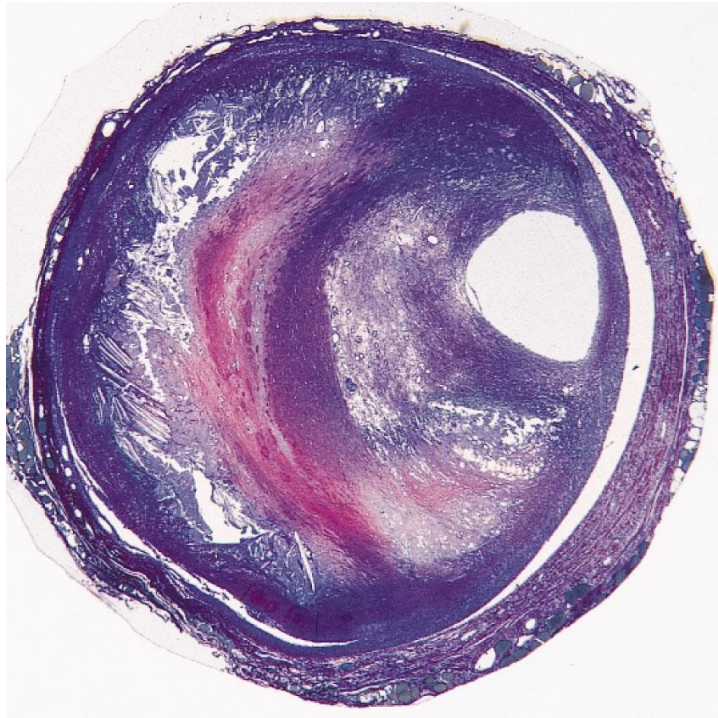
- 15:20-17:20** **PS Kardiovaskulární farmakoterapie**
HOT lines
Předsedající: L. Špinarová, P. Jansky (Brno, Praha)
- 15:20** **77. STUDIE ODYSSEY**
J. Špinar (Brno)

Závěry

- Pacienti s akutním koronárním syndromem profitují z agresivní hypolipidemické léčby bez ohledu na vstupní hladinu LDL cholesterolu.
- Terapie statiny často ani ve vysokých dávkách nevede k dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu.
- Cílové hodnoty LDL cholesterolu jsou navíc stále nejasné.
- Dalšími možnostmi v léčbě je duální hypolipidemická terapie, statin + ezetimib a brzy již statin + PCSK9 inhibitor
- PCSK9 inhibitory mají kromě dramatické redukce LDLc ještě schopnost redukovat Lp(a)



Dosažitelný cíl ???



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

Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru

Složení: alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka přípravku Praluent 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 podávána jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávána subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. **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. Přípravek Praluent má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba přípravkem Praluent musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. **Interakce:** alirocumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice alirocumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání přípravku Praluent se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alirocumabem. Není známo, zda se alirocumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání přípravku Praluent. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Praluent nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** lokální reakce v místě vpichu, příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, kopřivka, numulární ekzém, ve 3. fázi klinického výzkumu se u 4,8 % pacientů léčených alirocumabem vyvinula ADA odpověď vyžadující léčbu. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávat v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per.

Držitel rozhodnutí o registraci: sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie; F – 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-10. **Datum revize textu:** 16.11.2017

Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Přípravek v současnosti není dostupný na trhu v České republice. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.