

# Hypolipidemická léčba pacientů po CMP



Martin Šrámek <sup>1, 2</sup>, Aleš Tomek <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Komplexní cerebrovaskulární centrum, Ústav klinických neurooborů 1. LF UK a ÚVN

<sup>2</sup> Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika UK 2. LF UK a FN Motol

Tato prezentace vznikla za finanční podpory společnosti Amgen

ČKS Brno

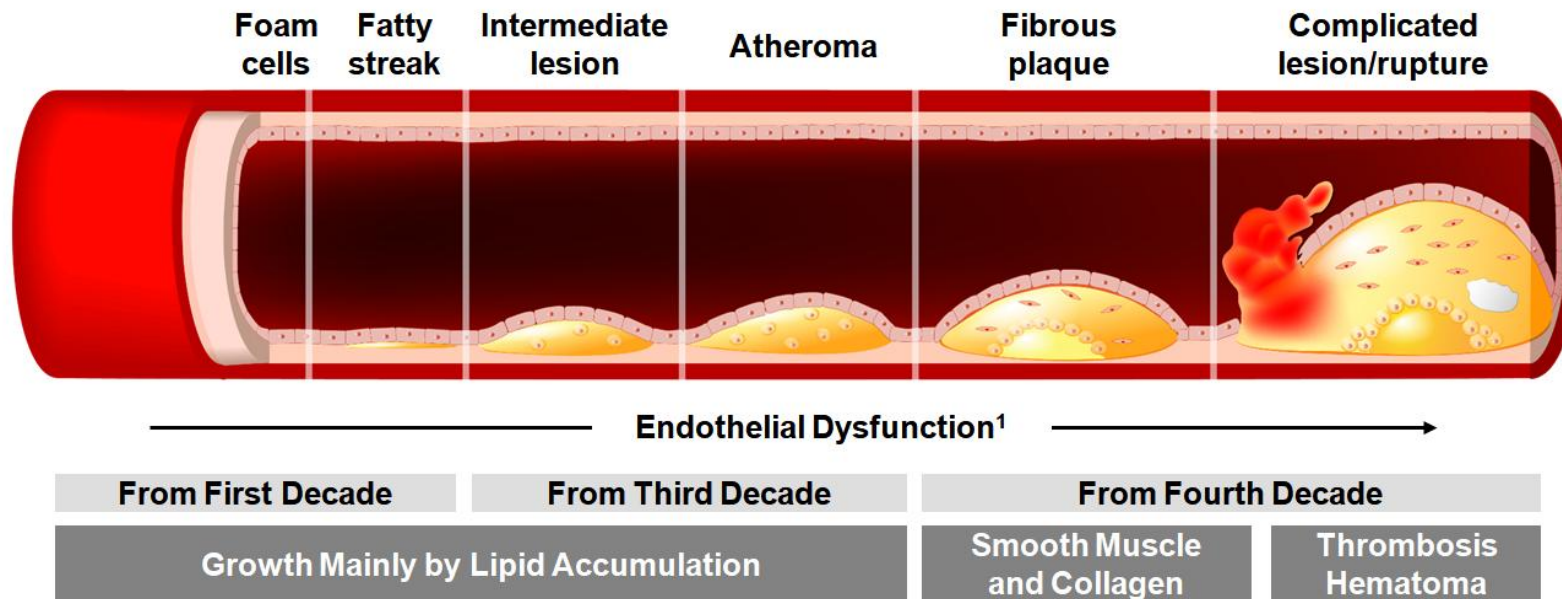
[CZ-P-145-0518-064435](#)

2018



# Ateroskleróza a dyslipidémie

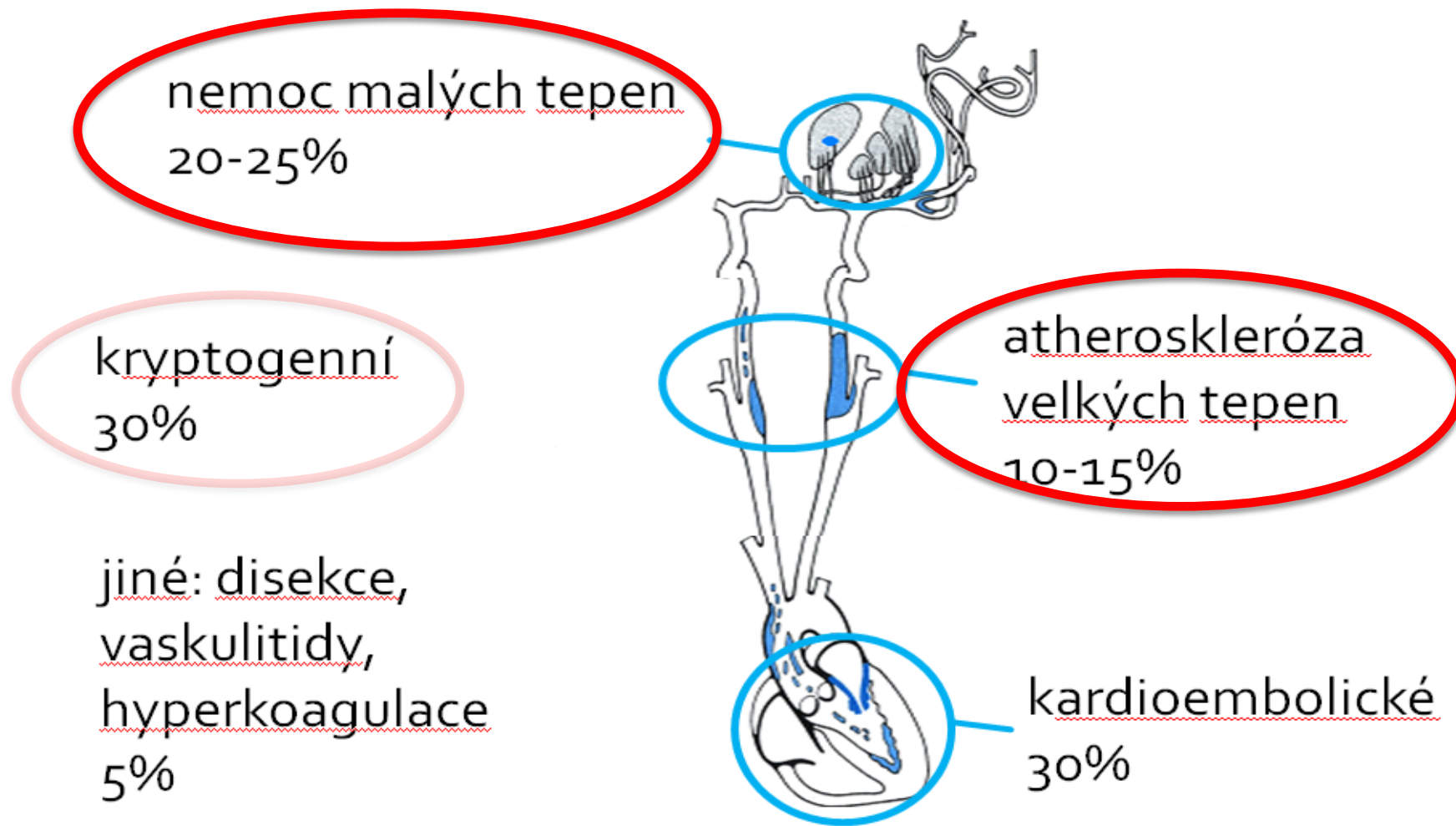
- ateroskleróza – přirozená součást stárnutí
- dyslipidémie – akcelerátor aterosklerózy



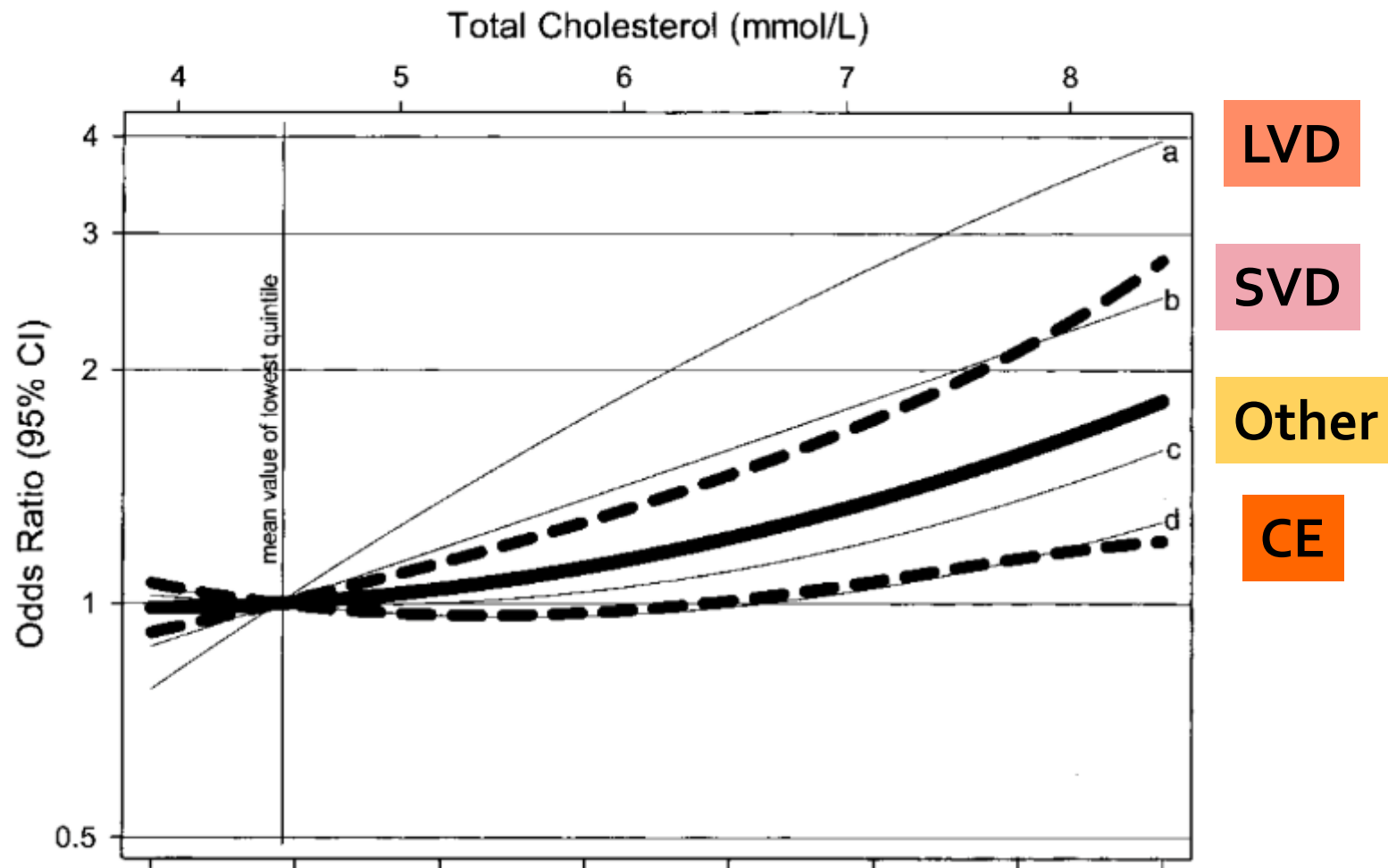
1. Stary HC, et al. *Circulation*. 1995;92:1355-1374. 2. Ross R. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126. 3. Okazaki S, et al. *Circulation*. 2004;110:1061-1068.



# Je dyslipidémie rizikový faktor CMP?



# Celkový cholesterol subtypy iCMP



# Je dyslipidémie rizikový faktor CMP?

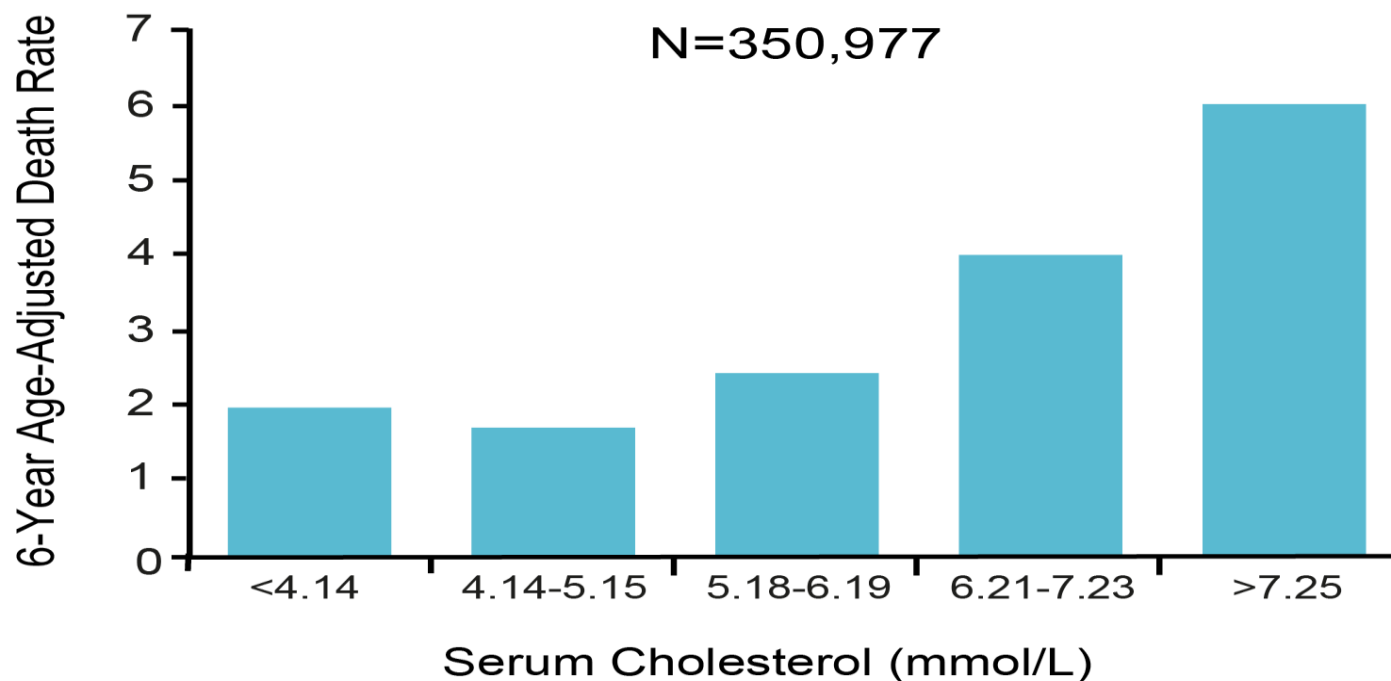
## Primární prevence

- Prospective Study Collaboration meta-analysis
  - 61 prospektivních studií
  - 900 000 pacientů
  - 12 000 fatálních CMP/ 55 000 KV úmrtí
- Cholesterol bez jasné asociace s fatální CMP
  - Významně pouze u pacientů do 70 let
  - Posuzovány **jen fatální CMP!**

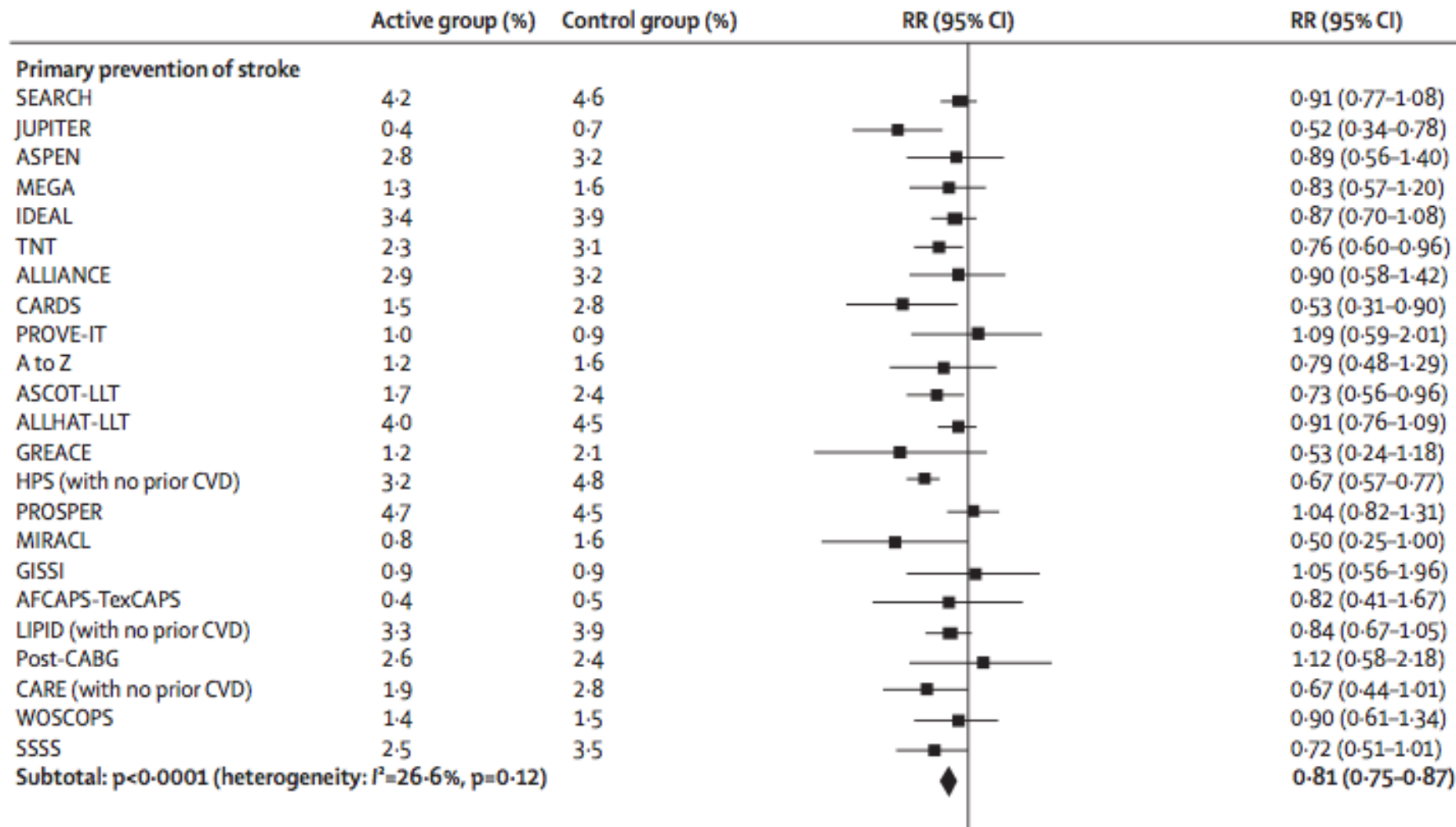
# Je dyslipidémie rizikový faktor CMP?

- riziko iCMP stoupá s hladinou LDL-C

Death from non-haemorrhagic stroke and LDL-C



# Léčba statiny a prevence fatální i nefatální CMP





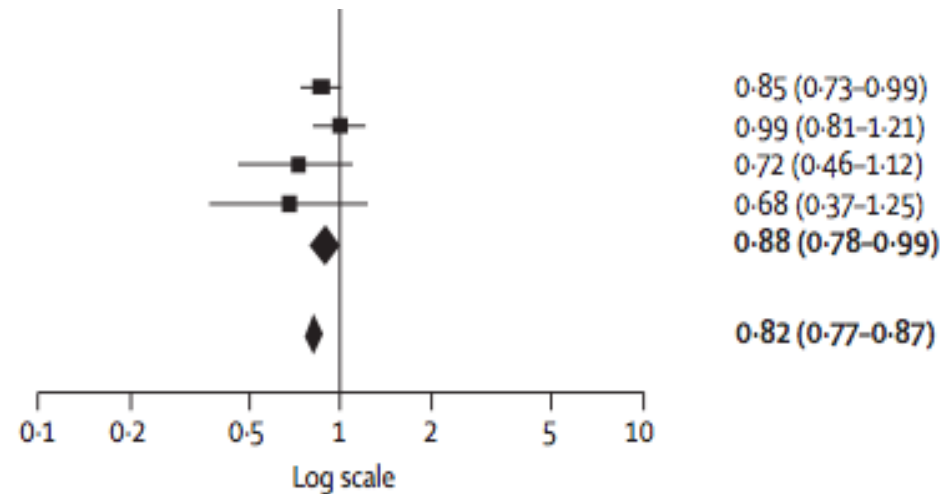
# Léčba statiny a sekundární prevence fatální a nefatální CMP

## Secondary prevention of stroke

SPARCL	11.2	13.1
HPS (with prior CVD)	10.3	10.4
LIPID (with prior CVD)	9.5	13.3
CARE (with prior CVD)	13.5	20.0

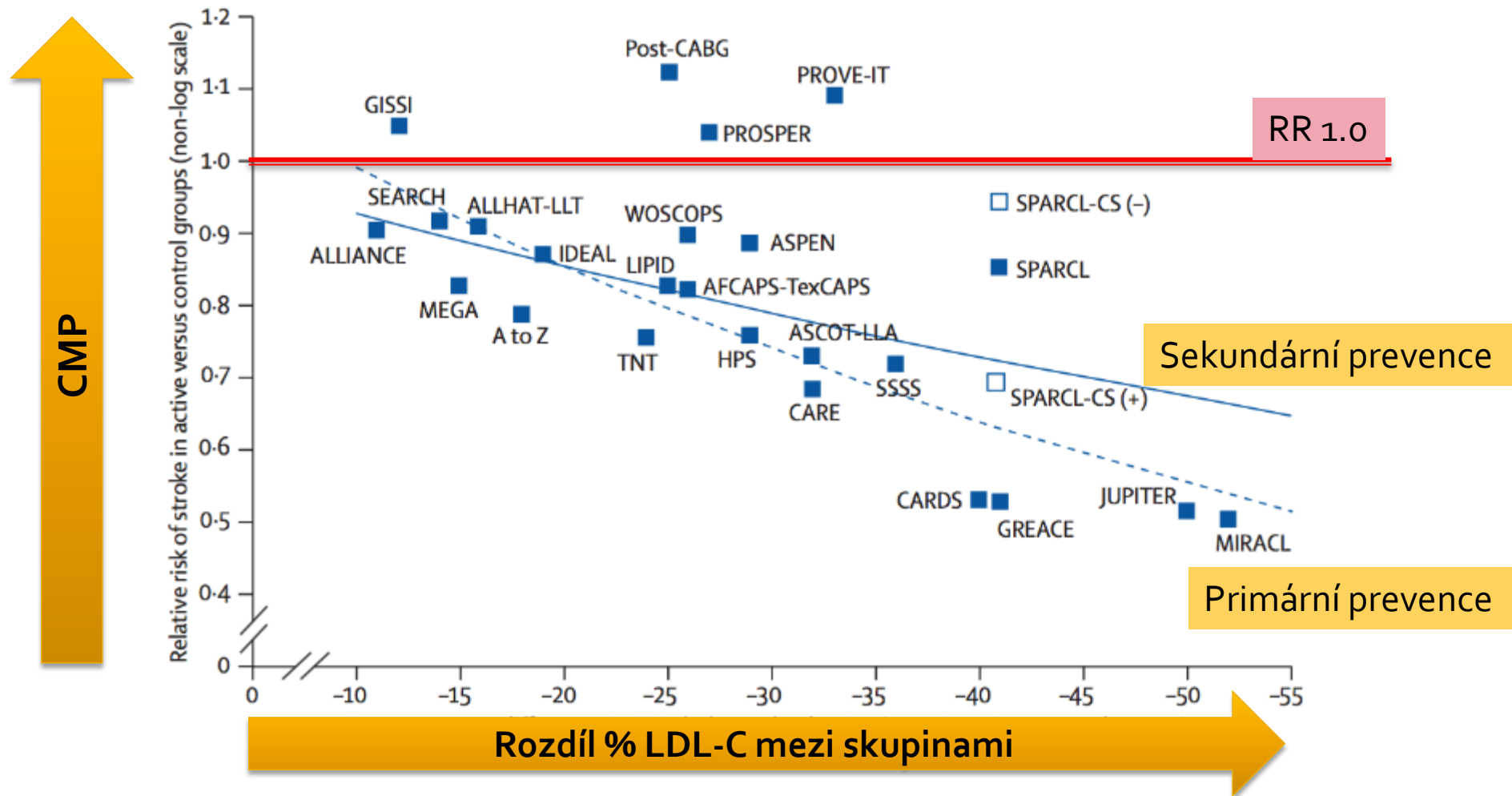
Subtotal:  $p=0.003$  (heterogeneity:  $I^2=0.8\%$ ,  $p=0.39$ )

Total:  $p<0.0001$  (heterogeneity:  $I^2=7.3\%$ ,  $p=0.36$ )



# Snížení LDL-C vede k redukci výskytu CMP

Amarenco, Labreuche. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–63



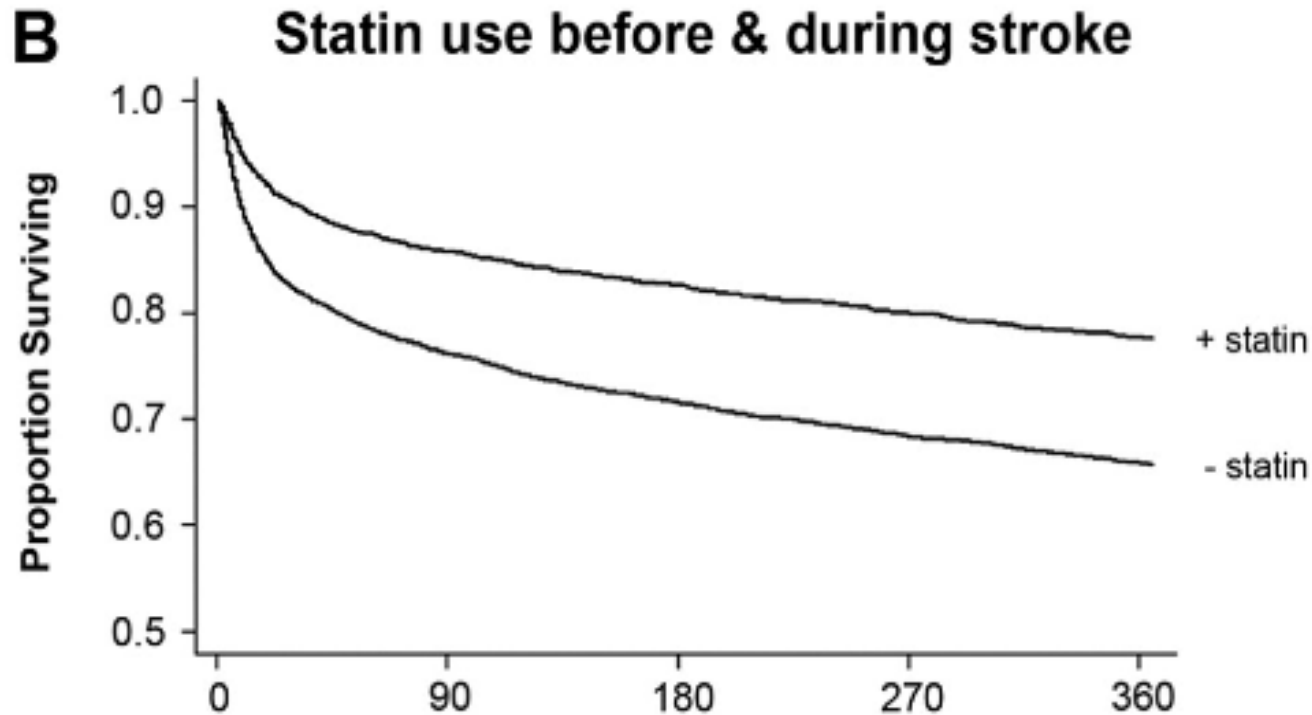
# Může léčba statinem ovlivnit průběh CMP?

## Klinické efekty ze studií:

- Ford et al. J Cereb Circ. 2011;42:1307–13.
- **Vyšší procento reperfúze u rekanalizační terapie u léčených statinem (stejně tak i výsledné NIHSS)**
- Ovbiagele B et al. Neurology. 2007;68:2129–31.
- **Zvýšená kolaterální reperfúze u léčených statinem**
- Birnbaum Y et al. J Cardiovasc Pharm Ther. 2008;13:72–9.
- **Menší velikost výsledného infarktu a zlepšený výsledný klinický stav**

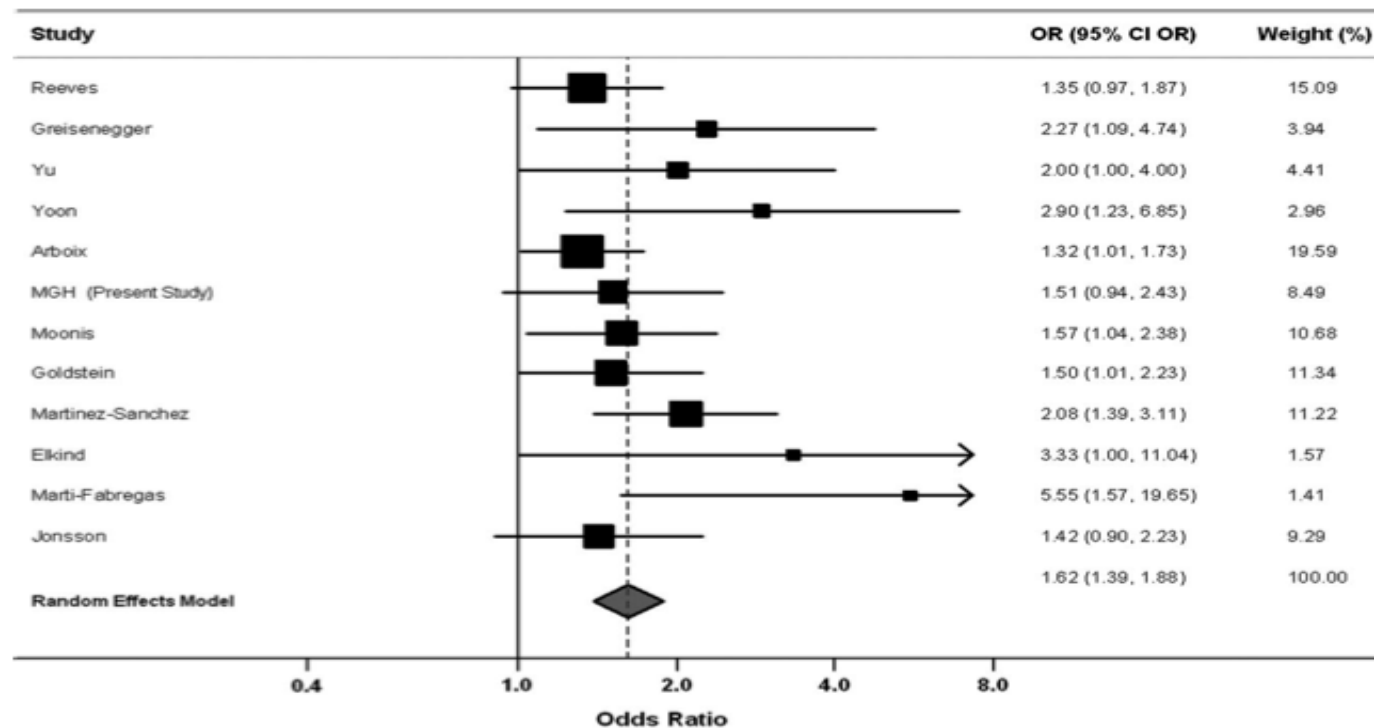
# Mortalita na CMP a předchozí léčba statinem

- 12 689 pacientů s iCMP
- Statin před CMP  $HR_{\text{přežití}} \mathbf{0.85}$ ; 95% CI, 0.79 – 0.93;  $P < 0.001$



# Výsledný klinický stav a statiny

- Meta-analýza 12 RCT, 11 695 pts.
- Zlepšený výsledný stav po CMP u léčených statinem
- OR = 1.62; 95% CI, 1.39 - 1.88





# Jakým mechanismem?

**Table 1. Pleiotropic effects of statins that are potentially beneficial for acute ischemic stroke**

Increased levels of endothelial nitric oxide synthase enhance vasodilatation  
Reduce levels of free radicals that promote tissue injury  
Inhibit activity of excitotoxic amino acids  
Inhibit production of inflammatory mediators  
Reduce clot formation and enhance clot dissolution  
Promote angiogenesis

- zásadní vliv v prvních 3 – 7 dnech po CMP

6. For patients with an AIS who qualify for statin treatment, in-hospital initiation of statin therapy is reasonable.	Ila	C-LD
---	-----	------

# Užívají pacienti po iCMP statiny?

- AHA Get-With-Guidelines Stroke Registry
- 913 436 pacientů po iCMP nebo TIA
- follow-up 9 let, 2003 - 2012

									No History of Stroke/TIA/CAD/MI				
	Overall		Preexisting TIA/Stroke (Without CAD)		Preexisting CAD/MI (Without CVD)		Preexisting Concomitant CAS/MI and TIA/Stroke		Diabetes Mellitus		No Diabetes Mellitus		
Variable	N 913436	(%)	n 194557	(%)	n 148833	(%)	n 88605	(%)	n 126917	(%)	n 354524	(%)	P Value
LDL outcomes													
NCEP III	620846	(68.0)	NA*	NA*	92712	(62.3)	56806	(64.1)	65336	(51.5)	264581	(74.6)	< 0.0001
LDL-C < 2.6 mmol/L	468313	(51.3)	106078	(54.5)	92712	(62.3)	56806	(64.1)	65336	(51.5)	147381	(41.6)	< 0.0001
LDL-C < 1.8 mmol/L	180944	(19.8)	41595	(21.4)	42371	(28.5)	26559	(30.0)	26581	(20.9)	43838	(12.4)	< 0.0001
Cholesterol-lowering therapy													
Discharged on statins	639929	(81.1)	135952	(80.8)	109138	(84.3)	65580	(84.8)	93495	(82.9)	235764	(78.1)	< 0.0001

- cca 81 % pacientů po iCMP nebo TIA užívá statin
- jen cca 20 % těchto pacientů má LDL-C < 1,8 mmol/l

# Nežádoucí účinky statinů?

**Table 3.** Incidence of Adverse Events and Elevated Laboratory Values.\*

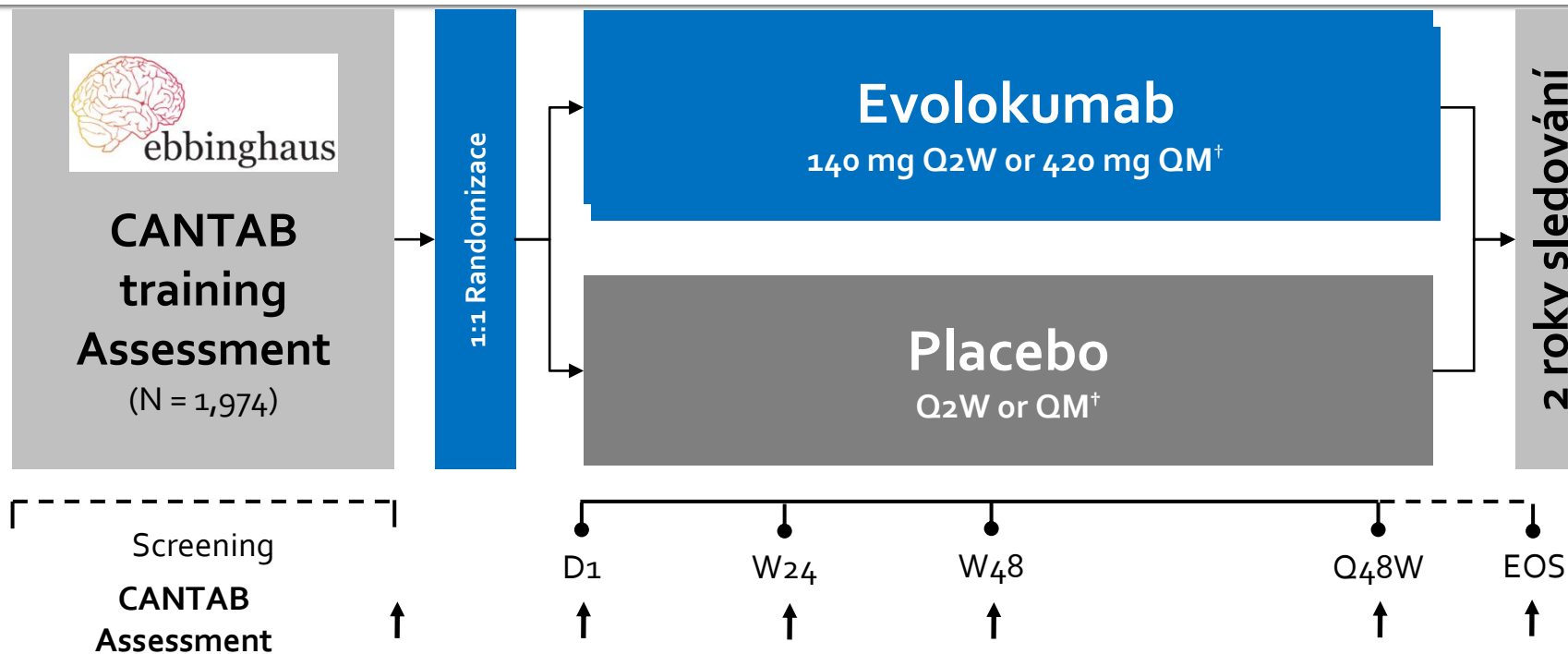
Variable	Atorvastatin (N = 2365)	Placebo (N = 2366)
	no. (%)	
Adverse event		
Any adverse event	2199 (93.0)	2156 (91.1)
Any serious adverse event	988 (41.8)	975 (41.2)
Any adverse event resulting in discontinuation of study treatment	415 (17.5)	342 (14.5)
Musculoskeletal adverse events		
Myalgia	129 (5.5)	141 (6.0)
Myopathy	7 (0.3)	7 (0.3)
Rhabdomyolysis†	2 (0.1)	3 (0.1)
Adverse events with incidence of ≥10% in either group		
Accidental injury	487 (20.6)	447 (18.9)
Infection	414 (17.5)	439 (18.6)
Hypertension	395 (16.7)	443 (18.7)
Pain	357 (15.1)	388 (16.4)
Depression	296 (12.5)	298 (12.6)
Headache	272 (11.5)	271 (11.5)
Back pain	266 (11.2)	241 (10.2)
Diarrhea	238 (10.1)	187 (7.9)
Laboratory value		
ALT or AST >3× ULN at 2 consecutive measurements	51 (2.2)	11 (0.5)
Creatine kinase >10× ULN at 2 consecutive measurements	2 (0.1)	0

## SPARCL

Atorvastatin 80mg x placebo

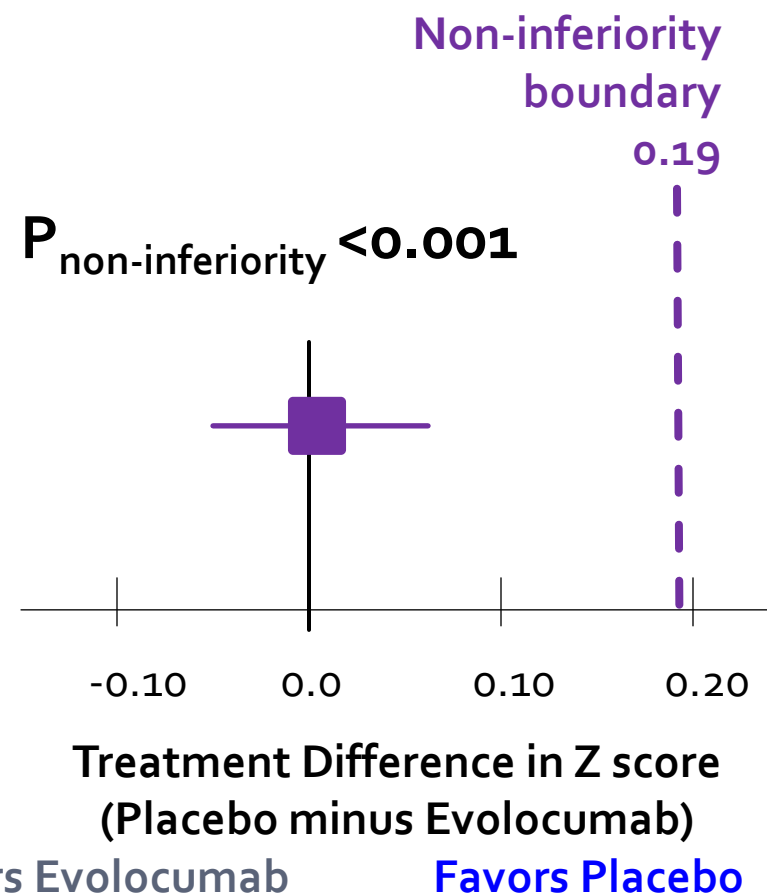
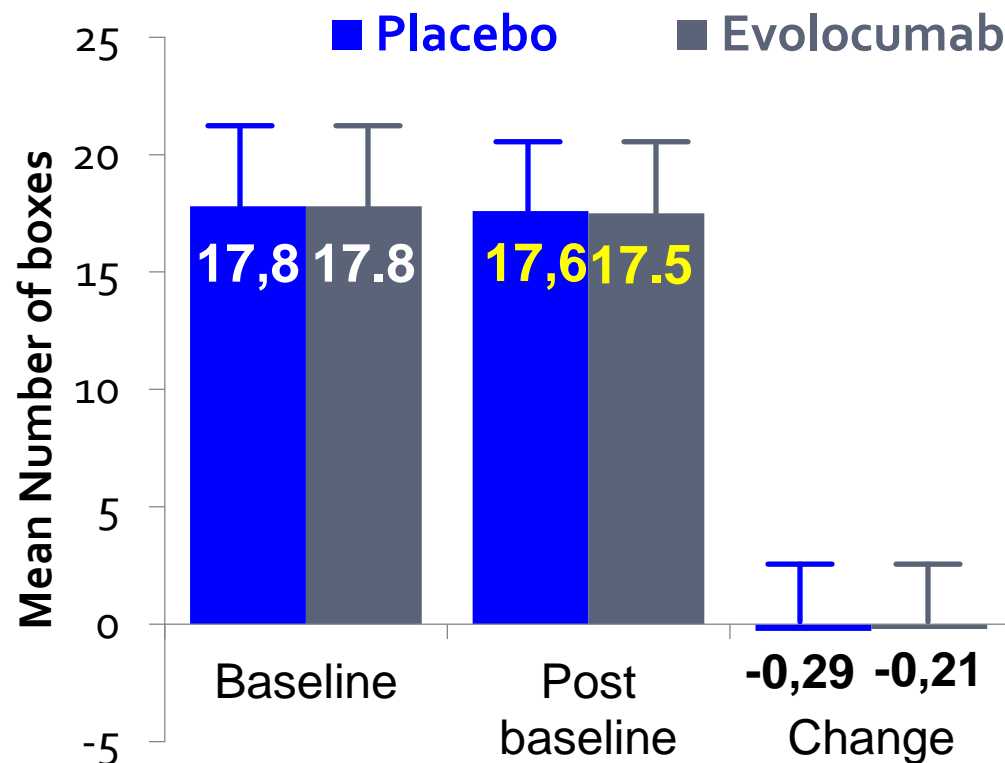
Pacienti po CMP/TIA  
- cholesterol 2,6-4,9

# Neškodí mozku málo cholesterolu?



- **Primární cíl:** Prostorová pracovní paměť (Spatial Working Memory Strategy Index)
- **Sekundární cíle:** paměť pracovní, epizodická, psychomotorická rychlost

# Neškodí mozku málo cholesterolu?





# Statin a riziko hemorhagické CMP

## ■ SPARCL

- HR = 1.68 (CI 95%: 1.09–2.59)\*
- O 52 méně ischemických událostí za cenu 23 krvácení navíc ve statinové větvi\*
- 2 % zařazených pro ICH – HR 5.65 (CI 95%: 2.82–11.30)\*\*

## ■ Metaanalýza RCT u pacientů s anamnézou CMP

- ICH RR = 1.73 [CI95%: 1.19–2.50]
- všechny CMP RR = 0.88 [CI95%: 0.70–0.92]

\*Amarenco P et al. Stroke. 2009;40:2486-2492.

\*\*Goldstein LB et al. Neurology 70, 2364–2370 (2008).

Vergouwen MDI et al. Stroke 39, 497–502 (2008).

# Statiny a hemorhagická CMP

- Nepodávat rutinně po hCMP – zejména po lobární hemoragii
- zvážit při postižení velkých i malých tepen s dyslipidemií a vysoce rizikovou kardiální komorbiditou
  - Bez mikrohemoragií (CBS) na MR
  - Bez alkoholismu (i 1 drink denně je KI)
  - S dobře léčenou hypertenzí

# Statiny a hemorhagická CMP

- Případně vysazovat až po regeneračním období 1-3 měsíců

**There are insufficient data to recommend restrictions on the use of statins in ICH patients (*Class IIb; Level of Evidence C*). (Unchanged from the previous guideline)**

# Závěr

- Dyslipidémie je zásadním rizikovým faktorem CMP
- Redukce LDL-C vede k redukci ischemické CMP
- Benefit ochrany před ischemickou CMP významně převažuje nárůst ICH
- Dosažení léčebné cílové hladiny LDL-C je klíčové pro redukci CMP

LDL-C

2018

Děkuji za pozornost



## Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

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

**Název léčivého přípravku:** Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedno předplněné pero obsahuje evolocumabum 140 mg v 1 ml roztoku.

**Léková forma:** Injekční roztok.

**Terapeutické indikace:** Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie

u dospělých jako přídatek k dietě a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo, 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.

Účinek přípravku Repatha na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl dosud stanoven.

**Dávkování a způsob podání:** Přípravek Repatha se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném vyškolení, případně vyškolenou osobou k podávání tohoto přípravku.

*Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých:* Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní.

*Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů*

*ve věku 12 let a starších:* Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

**Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Porucha funkce ledvin: Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebyli studováni a u této skupiny pacientů lze přípravek Repatha používat s opatrností. Porucha funkce jater: Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. Suchý přírodní kaučuk: Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce.

**Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** S přípravkem Repatha nebyly provedené žádné formální lékové studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Repatha byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem.

Při použití kombinace statinu a přípravku Repatha není nutná úprava dávky statinu.

**Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojenice nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka.

**Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v hlavních klinických kontrolovaných studiích u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (4,8 %), infekce horních cest dýchacích (3,2 %), bolest zad (3,1 %), artralgie (2,2 %), chřipka (2,3 %) a nauzea (2,1 %). Bezpečnostní profil u populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií odpovídal profilu prokázanému u populace pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií.

**Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 měsíce.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko

**Registrační číslo** EU/1/15/1016/003

**Datum revize textu:** březen 2018

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

SC-CZ-AMG145-00035

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1

Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

[CZ-P-145-0518-064435](#)