

Souvislost akutního koronárního syndromu a dyslipidémie

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova, LF v Plzni
2. interní klinika, FN Plzeň

*Satelitní sympozium společnosti Sanofi,
XXVII. VÝROČNÍ SJEZD ČKS BRNO, 14.5.2019*

Historie cholesterolu

1815 – „cholesterol“ ve žluč. kamenech, 1903 – molekula chol, 1951 syntéza chol
zač. 20. stol – Aničkov (ch ~AS)

20. l. 20. st. – xantomy a angina pectoris → FH

40. l. 20.st. – J.W. Gofman - lipoproteiny – LDL (špatný) a HDL-ch („hodný“)

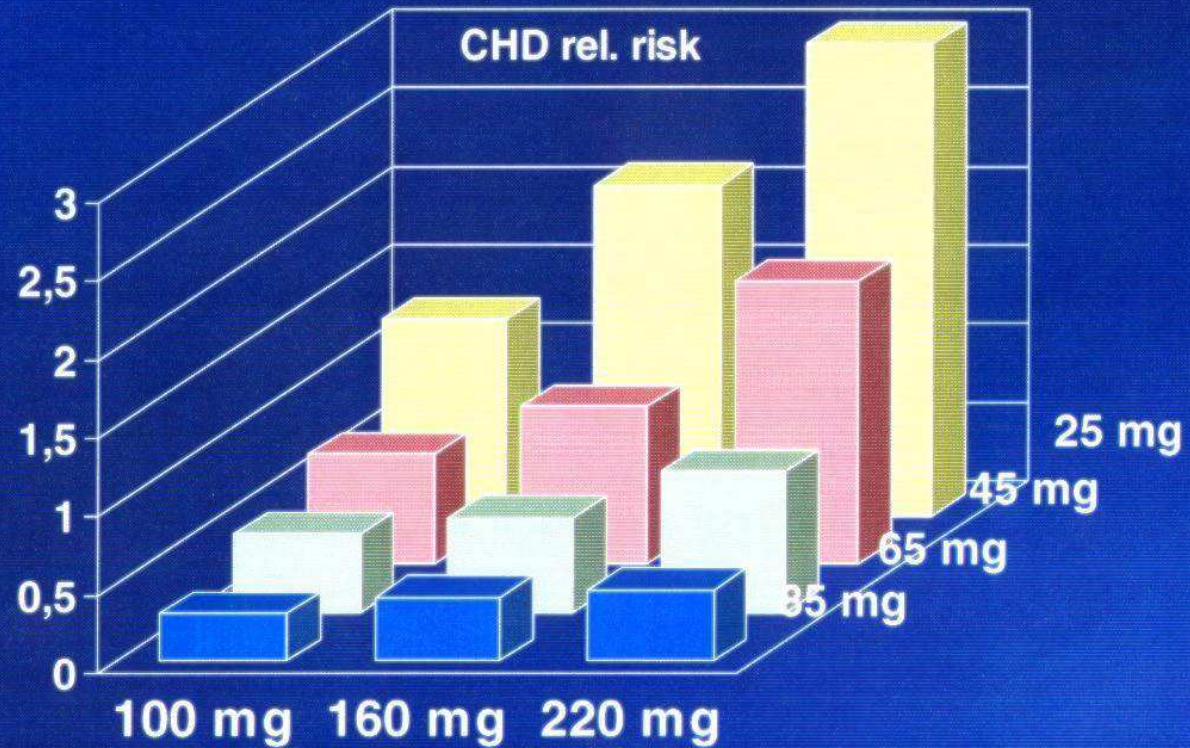
30. – 60. léta 20. st.

zdanlivě zdraví muži ve věku 40-50 let v USA umírají na infarkt myokardu

Framinghamská studie (1948) – National Heart Institute (lékaři, epidemiologové, statistici)- definovány **rizikové faktory** (krevní tlak, cholesterol, kouření)

Framingham: HDL vs LDL as a predictor of CHD risk

Risk of CAD
over 4 yrs of
follow-up*



* Men aged 50-70

LDL- cholesterol

1970 - Vliv diety na výskyt IM v různých zemích

Keys A et al. CHD in seven countries. Circulation 1970;41:120-161.

1984 - první intervenční studie – pol. 80. let 20.st.- LRC-CPTT

(Lipid Research Clinics Primary Preventive Trial)

Cholestyramin snížil významně nemocnost a úmrtnost na ICHS

JAMA 1984;251:365-74

Vývoj hypolipidemik – niacin (50. letech), fibráty (50. léta), pryskyřice (70. léta)

Objev statinů

1976 compactin (mevastatin)

1986 - lovastatin

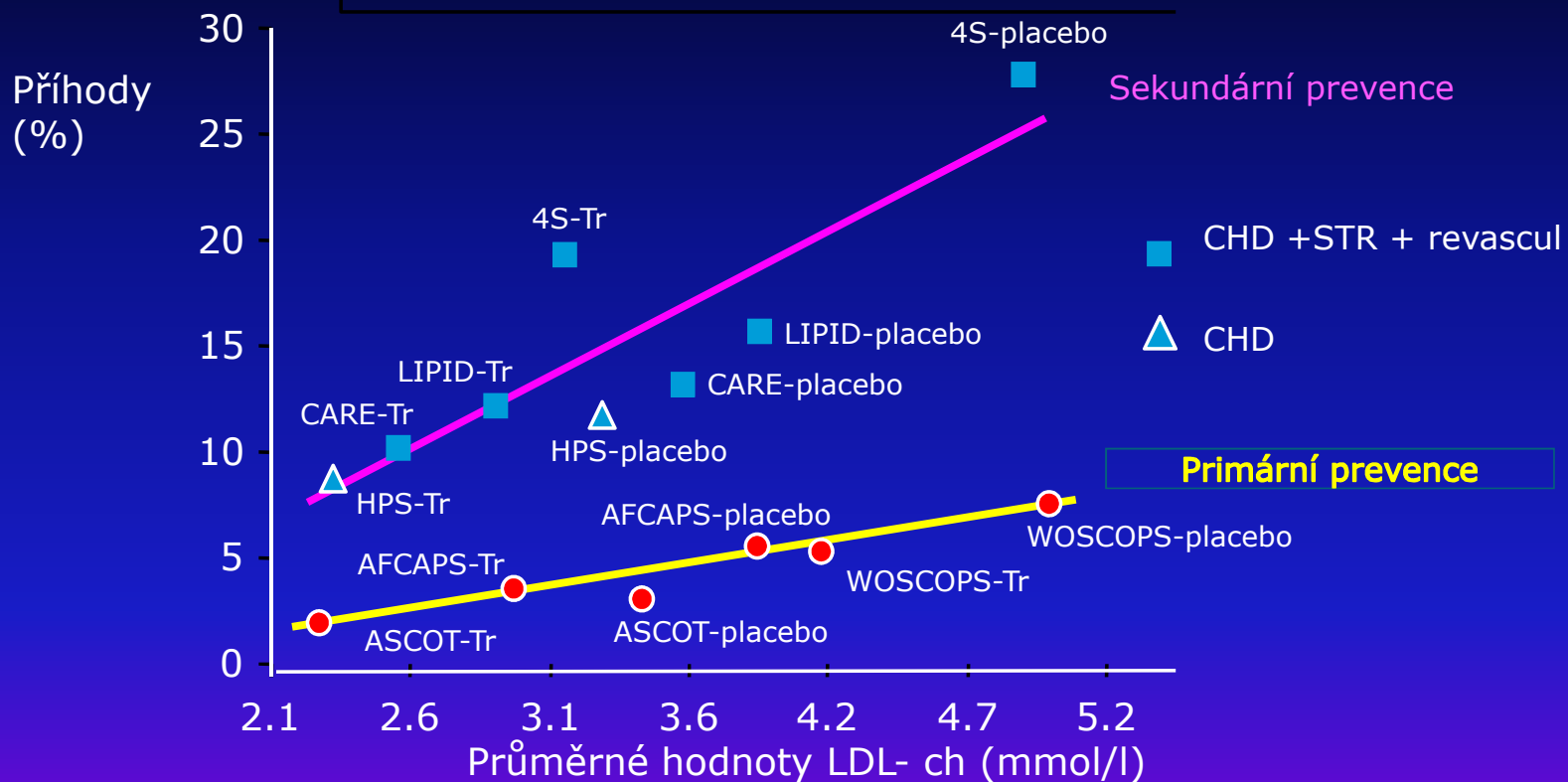
90. léta – klinické studie

přelom v léčbě a prevenci aterosklerózy
a kardiovaskulárních nemocí



Akira Endo

LDL-cholesterol a koronární příhody statinové studie



Ballantyne CM. Am J Cardiol 1998;82:3Q-12Q

Cholesterol Treatment Trialists (CTT)

Metaanalýza statin. studií; n >170 000 pacientů

↓ LDL-ch o 1 mmol/l sníží

riziko pro velké koron. příhody	o 23 %
koronární mortalitu	o 20 %
riziko CMP	o 17 %
celkovou mortalitu	o 10 %

Evropská doporučení prevence

Do r. 1993 nebyla definována cílová hodnota celk. ch

1994 - the First Joint Task Force Recommendations – CAD (ICHS),

farm. léčba dop. u všech s **celk. ch > 8 mmol/l**

u vysokého rizika (**nad 20 % Framinghamského skóre**) > 7

u velmi vysokého rizika **občas** i u celk. ch. > 6

1998 - the Second JTFR – CAD (ICHS), Framinghamské skóre

celk. ch < 5, LDL < 3

2003 - the Third JTFR - KVO, SCORE chart risk!

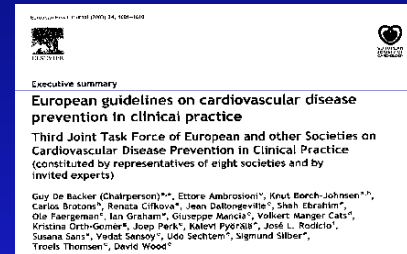
celk. ch < 5, LDL < 3, u **vysokého rizika < 4,5; LDL < 2, 5 mmol/l**

2007 - the Forth JTFR

stejné cíle, možno snížit **celk. ch < 4, LDL < 2 mmol/l**, sekundární cíle

Česká doporučení (ČSAT – 2007): bez přítomnosti KVO

u KVO – LDL < 2 i k 1,5 mmol/l!





European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

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

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

Authors/Task Force Members: Joep Perk (Chairperson) (Sweden)*, Guy De Backer¹ (Belgium), Helmut Gohlke¹ (Germany), Ian Graham¹ (Ireland), Željko Reiner² (Croatia), Monique Verschuren¹ (The Netherlands), Christian Albus³ (Germany), Pascale Benlian¹ (France), Gudrun Boysen⁴ (Denmark), Renata Cifkova⁵ (Czech Republic), Christi Deaton¹ (UK), Shah Ebrahim¹ (UK), Miles Fisher⁶ (UK), Giuseppe Germano¹ (Italy), Richard Hobbs¹⁷ (UK), Arno Hoes⁷ (The Netherlands), Sehnaz Karadeniz⁸ (Turkey), Alessandro Mezzani¹ (Italy), Eva Prescott¹ (Denmark), Lars Ryden¹ (Sweden), Martin Scherer⁷ (Germany), Mikko Syväne⁹ (Finland), Wilma J.M. Scholte Op Reimer¹ (The Netherlands), Christiaan Vrints¹ (Belgium), David Wood¹ (UK), Jose Luis Zamorano¹ (Spain), Faiez Zannad¹ (France).

Other experts who contributed to parts of the guidelines: Marie Therese Cooney (Ireland).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen Bax (Chairman) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Per Anton Sirnes (CPG Review Coordinator) (Norway), Victor Aboyans (France), Eduardo Alegria Ezquerro (Spain), Colin Baigent (UK),

Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> at Stockholm University on May 30, 2012



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)

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

Authors/Task Force Members: Alberico L. Catapano* (Chairperson) (Italy), Ian Graham* (Chairperson) (Ireland), Guy De Backer (Belgium), Olov Wiklund (Sweden), M. John Chapman (France), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (The Netherlands), Catriona S. Jennings (UK), Ulf Landmesser (Germany), Terje R. Pedersen (Norway), Željko Reiner (Croatia), Gabriele Riccardi (Italy), Marja-Riita Taskinen (Finland), Lale Tokgozoglu (Turkey), W. M. Monique Verschuren (The Netherlands), Charalambos Vlachopoulos (Greece), David A. Wood (UK), Jose Luis Zamorano (Spain)

Additional Contributor: Marie-Therese Cooney (Ireland)

Document Reviewers: Lina Badimon (CPG Review Coordinator) (Spain), Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Stefan Agewall (Norway), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Jan Borén (Sweden), Eric Bruckert (France), Alberto Cordero (Spain), Alberto Corsini (Italy), Pantaleo Giannuzzi (Italy),

Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on August 27, 2016

Evidence-based medicine: Třídý doporučení (Classess of recommendations), Úroveň důkazů (Levels of evidence)

STATINY – I/A

Evropská doporučení prevence

2012 - the Fifth JTFR

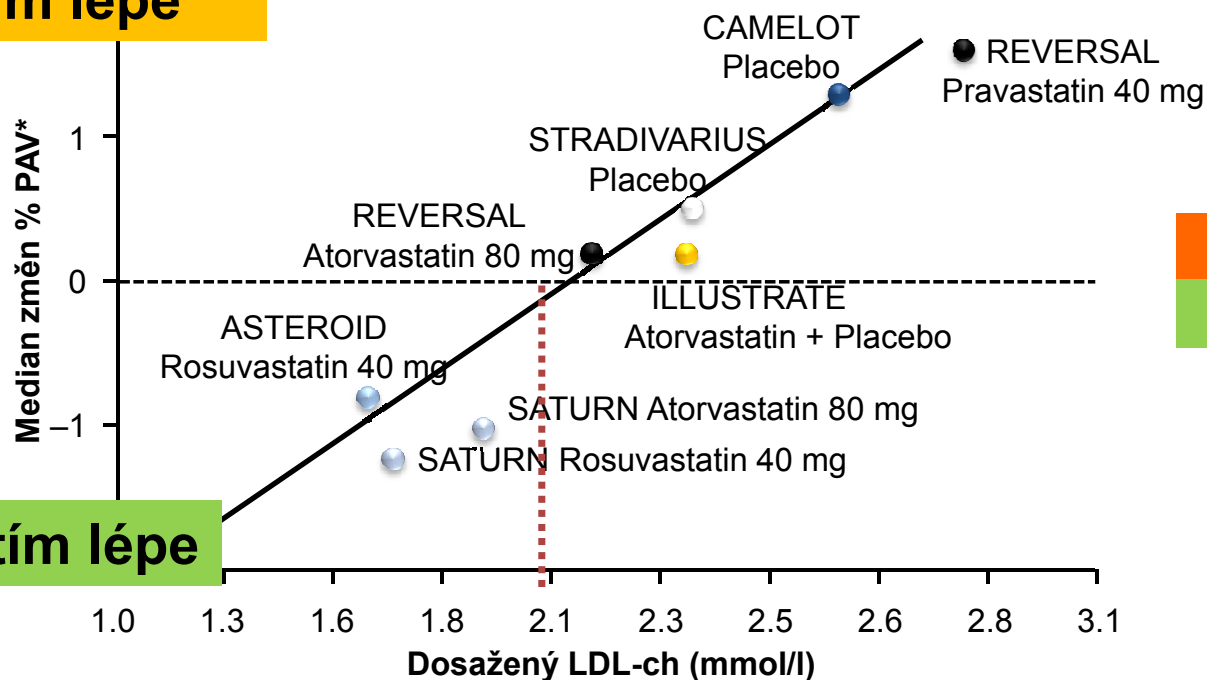
LDL u vysokého rizika **< 2,5** u velmi vysokého rizika **< 1,8 mmol/l**
nebo o 50% snížit LDL (pokud se cíl nedaří dosáhnout)

2016 - the Sixth JTFR

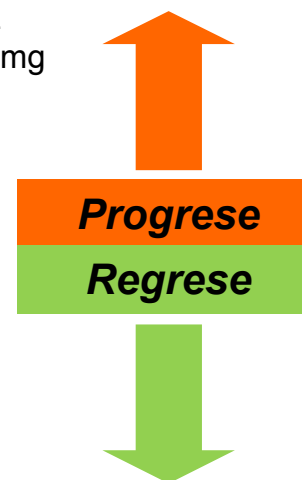
LDL u vysokého rizika **< 2,5 a alespoň o 50 %** u vých. LDL 2,6 – 5,2
u velmi vysokého rizika **< 1,8 a alespoň o 50 %** u vých. LDL 1,8 – 3,5

Vztah mezi dosaženým LDL-ch a změnami procentuálního objemu ateromu (PAV)

Čím níže tím lépe



Čím dříve tím lépe



Summary of trials employing IVUS to measure changes in atheroma burden.
Adapted from Puri R, et al. *Eur Heart J*. 2013;34:1818–1825.

Duální inhibice

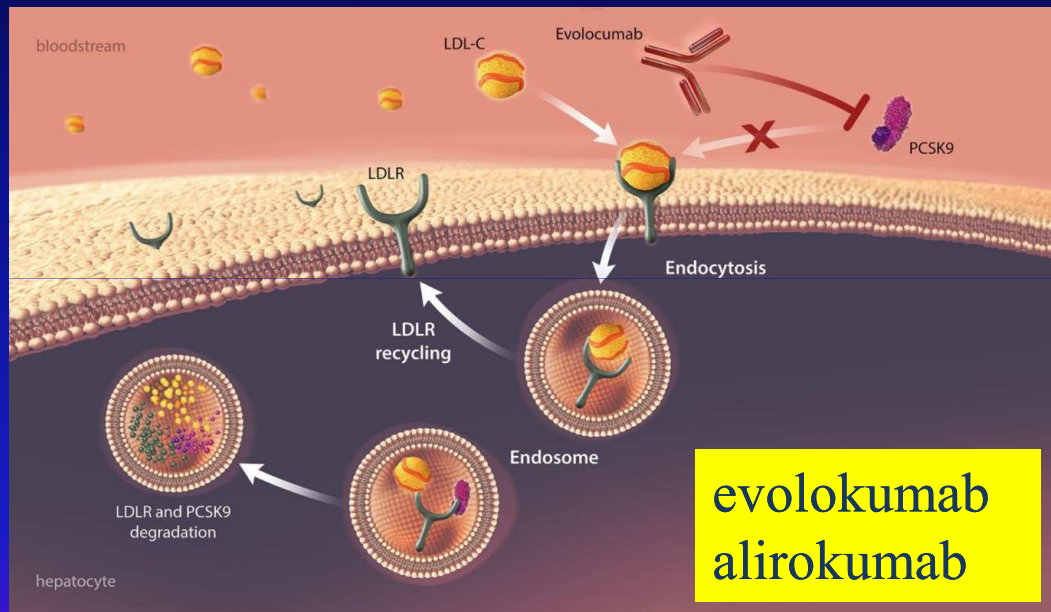
↓ absorpce chol. ve střevě ← **Ezetimib**
(2002)



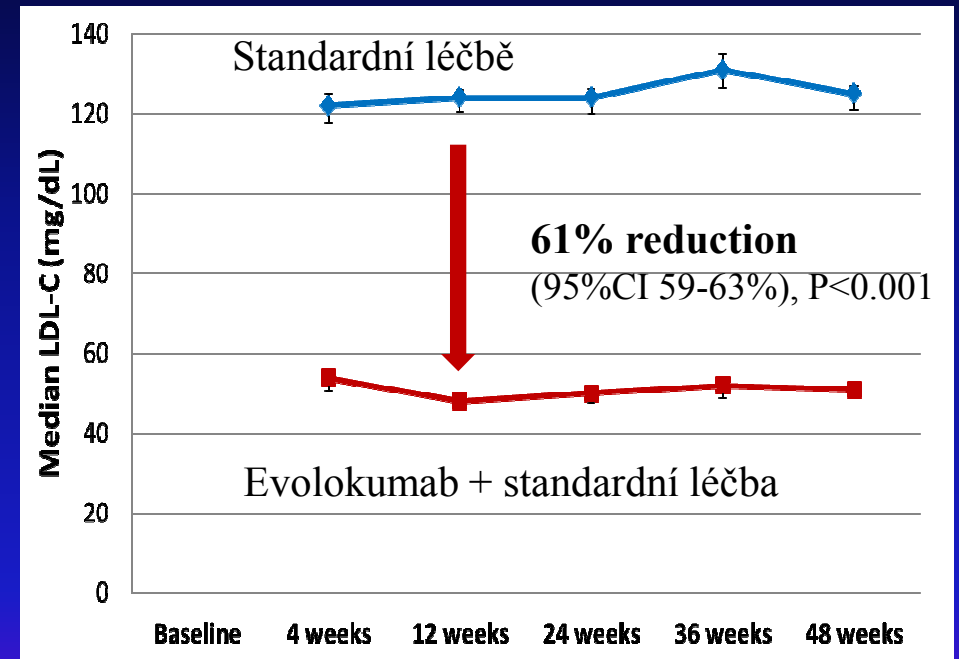
+

↑ syntéza chol. v játrech → **Statin**

Protilátky proti proproteinové konvertáze subtilisinu - kexinu 9 (PCSK 9)

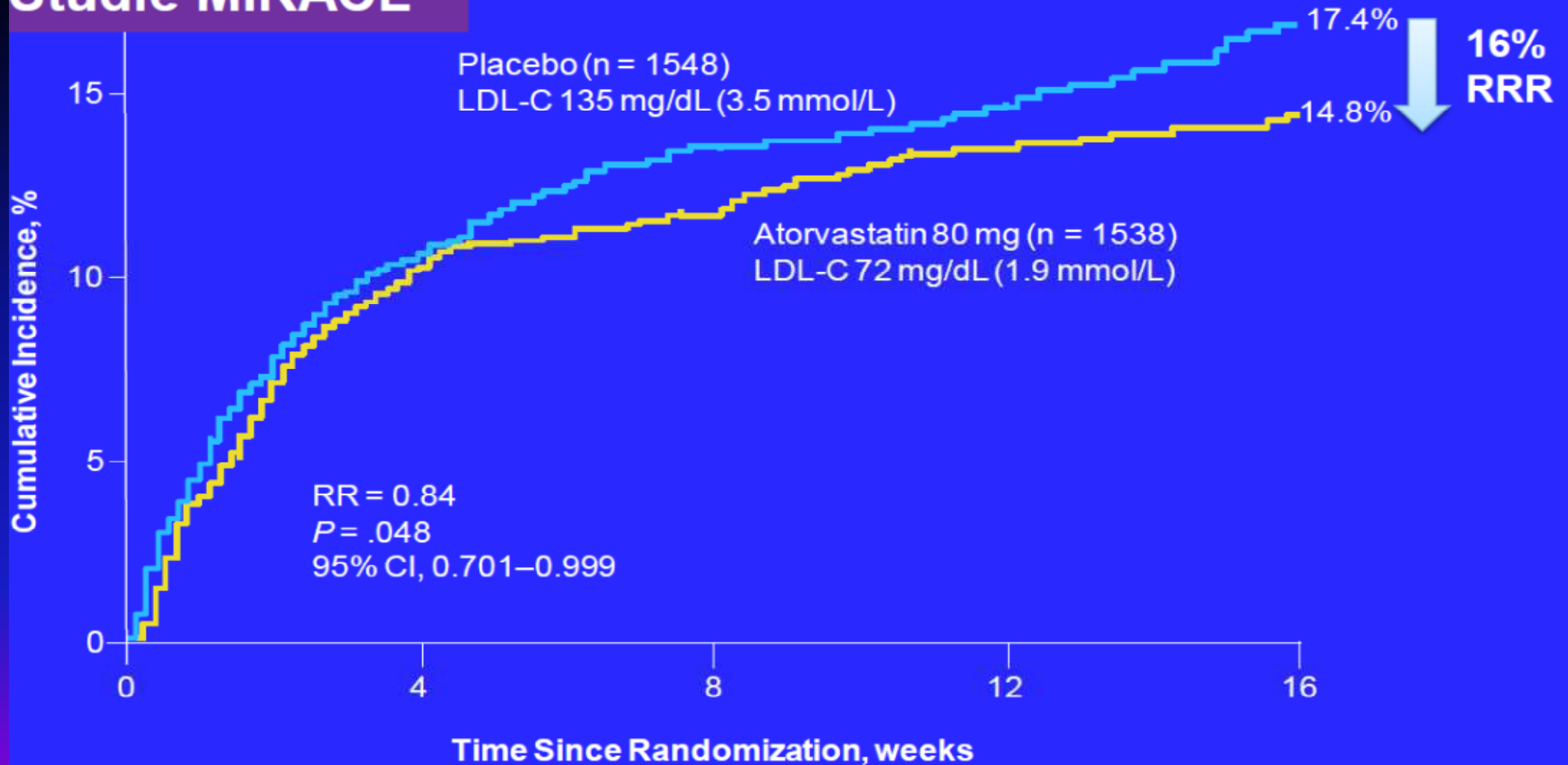


Upraveno dle Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2009;106:9820-9825.
SPC Repatha, únor 2017. SPC Praluent, listopad 2016.

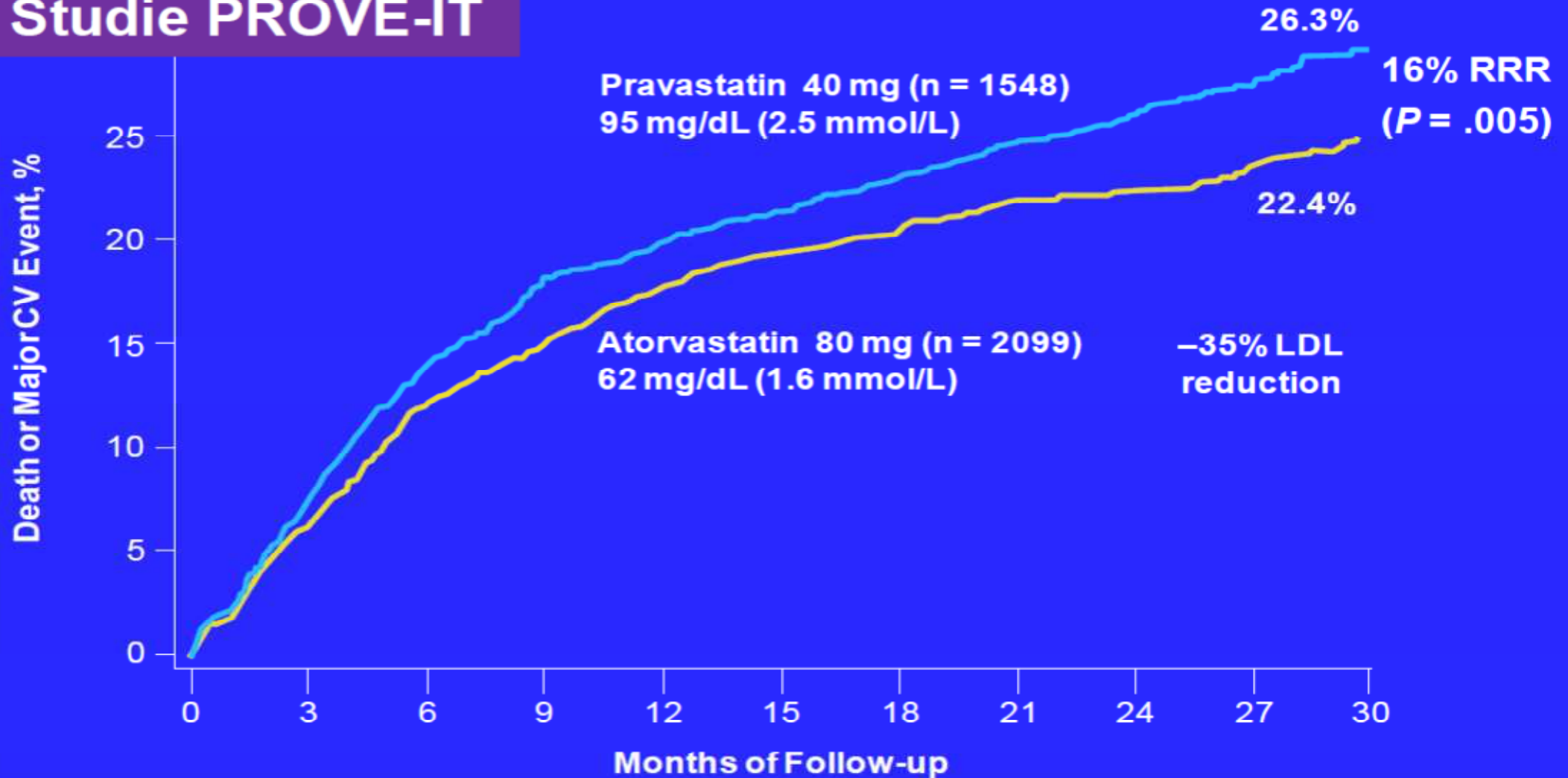


Sabatine et al. *N Engl J Med.* 2015 Apr 16;372(16):1500-9 (Suppl.):1-21

Studie MIRACL

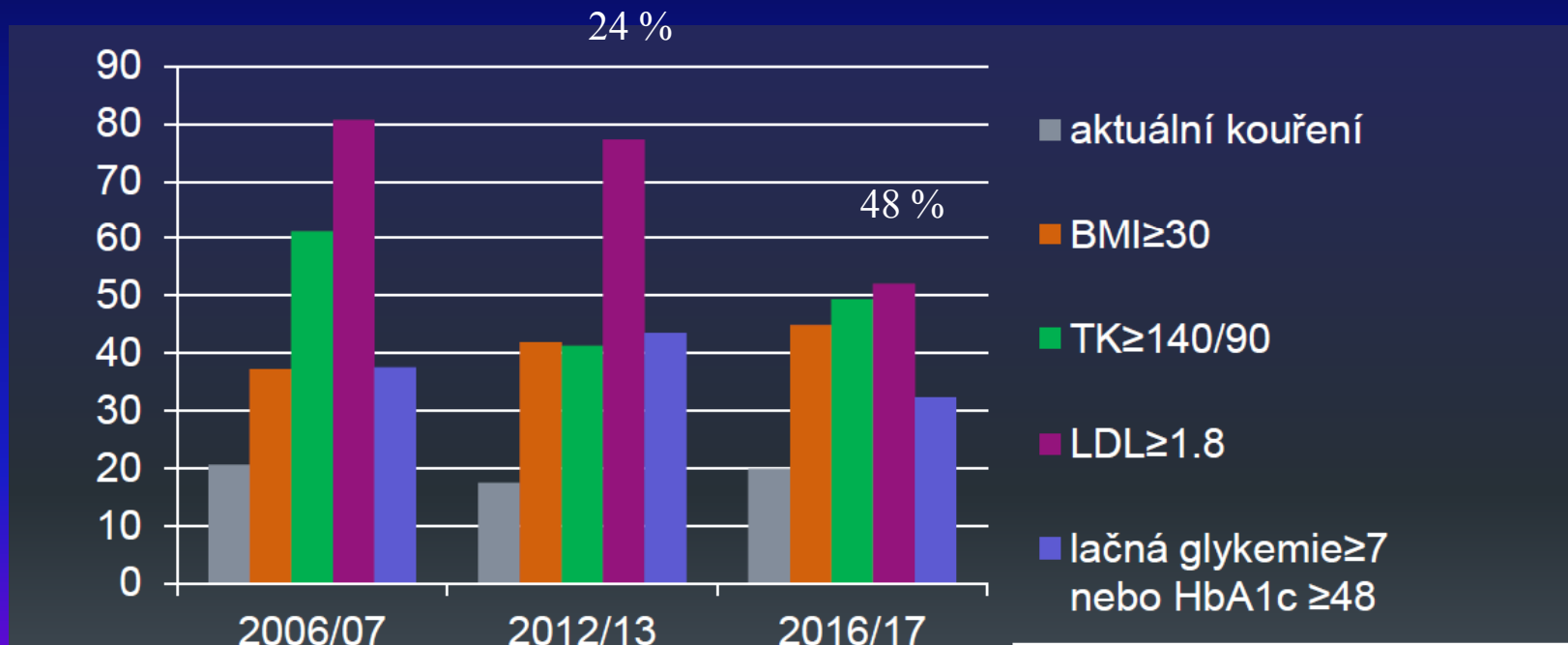


Studie PROVE-IT



Major CV event = IM, hospitalizace pro nestabilní AP, revaskularizace, CMP.
Cannon CP et al. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-1504.

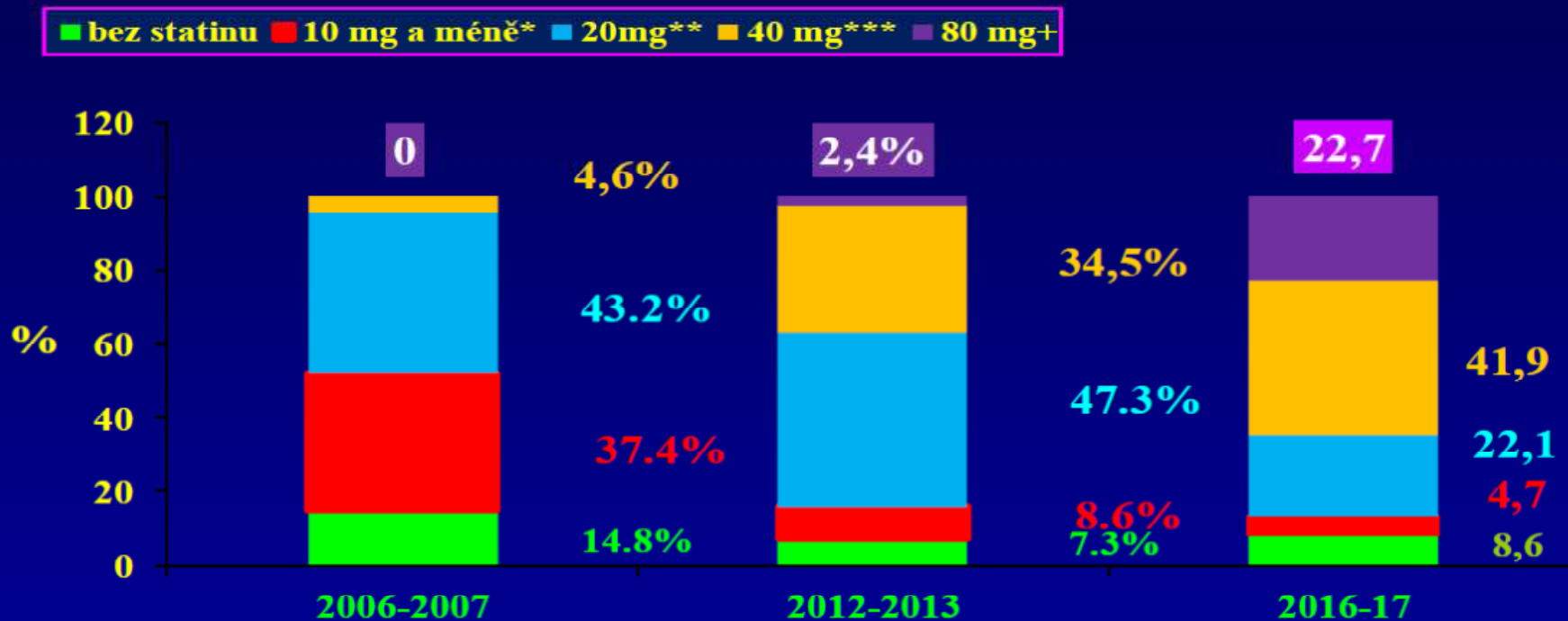
Kontrola hlavních rizikových faktorů ve studiích EA III - V



Vorlíčková I, Mayer O et al: Cor et Vasa 2018

Užívání statinů u pacientů s ICHS

EUROASPIRE III-V



* simvastatin 10 a 20mg, atorvastatin 10 mg, fluvastatin 20 a 40mg, lovastatin 20mg nebo rosuvastatin 5 mg;

** simvastatin 40 mg, atorvastatin 20mg nebo rosuvastatin 10mg;

*** simvastatin 80mg, atorvastatin 40mg nebo rosuvastatin 20mg;

+ atorvastatin 80mg nebo rosuvastatin 40 mg

Vorlíčková, Mayer et al: Cor et Vasa 2018

Vývoj hypolipidemické léčby u pacientů s ICHS v EA studiích (ČR)

%	EA I	EA II	EA III	EA IV	EA V	p
Hypolipidemika	1995/ 1996	1999/ 2000	2006/ 2007	2012/ 2013	2016/ 2017	
statiny	7	39	80	88	89 %	***
Statiny + fibrát	20	9	3,5	2,4	1,4 %	NS
Statiny + eze/IPC9	?	?	2,1	1,9	1,7 %	NS
Bez hypolipidemik	?	?	13	6	7,1 %	NS
Monoterapie fibrát/eze	?	?	?	1	0,7 %	NS

LDL-ch pod 1,8 **24 %** **48 %**
Kdyby se zvýšila dávka statinů a přidal se ezetimib
70 %

Mayer O et al: Cor et Vasa 2014;56:124-130

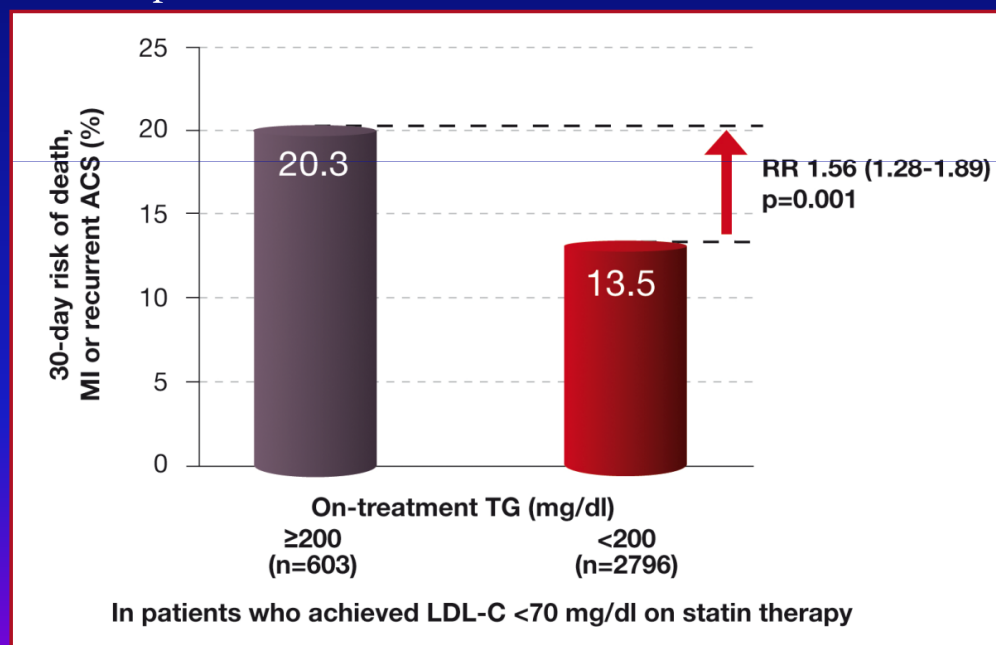
Mayer O et al: Vnitřní Lék 2015;61:439-446

I. Vorlíčková et al: Cor et Vasa 2018

<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2018.05.002>

Smíšená dyslipidémie (zvýšené TG a nízký HDL-chol) přispívá významně k reziduálnímu riziku pro makrovaskulární komplikace

PROVE IT-TIMI 22 study: Ačkoliv bylo dosaženo cíle LDL-ch pod 1.8 mmol/l pomocí vysoké dávky statinu, nemocní s TG nad 2,3 mmol/l mají o 56% vyšší relativní riziko pro úmrtí, IM nebo AKS¹



Miller M et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-30.

Sekundární cílové hodnoty

	Populace obecně	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Non-HDL-ch (mmol/l)	<3,8	<3,3	<2,6
Apo B (g/l)	< 1,0 1	< 0,9	< 0,8

EJH 2016

Vývoj aterogenní dyslipidémie, non-HDL-ch a hypertriglyceridemického pasu

Atherogenic dyslipidemia AD: TG ≥ 2 mmol/L + HDL-C ≤ 1.0 mmol/L , ≤ 1.2 mmol/L

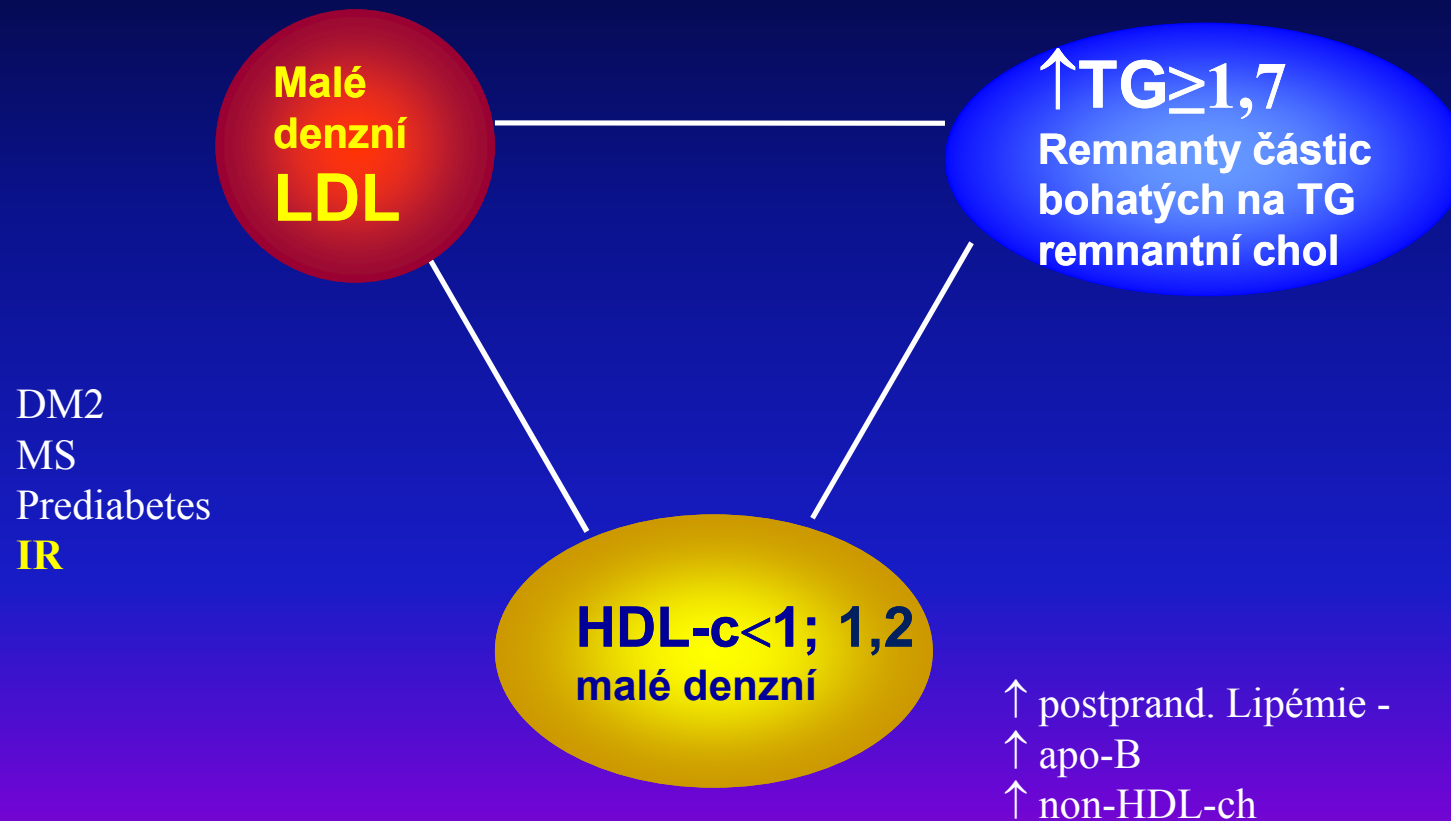
Non-HDL-C = Total-C - HDL-C (< 2.6 mmol/L)

Hypertriglyceridemic waist: TG ≥ 2.0 mmol/l + waist ≥ 90 cm, ≥ 85 cm

Marker	Males				Females				P for trend
	EA	I	II	III	IV	EA	I	II	
AD (%)	21	11	12	13	21	11	12	14	p<0.0001
Non-HDL-C (mmol/L)	4.2	4.47	3.37		4.2	4.45	3.45		p<0.0001
	3.19				3.22				
HyperTG waist (%)	33	27	30	27	33	27	28	29	NS

Nussbaumerova B, Rosolova H, Mayer O jr et al: Cor et Vasa 56 (2014) e98-e104
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865014000198>

Aterogenní dyslipidémie



Familiární kombinovaná hyperlipidémie (FKH) nejčastější familiární dyslipidémie u pacientů s časným AKS

TG \geq 1,5 mmol/l a ApoB \geq 1,2 g/l alespoň u 2 členů jedné rodiny (manifestace v dospělosti)
Hladiny celk. ch a LDL-ch jsou nižší než u familiární hyperchol

Manifestuje se v dospělosti, ale přináší vysoké riziko předčasných ischem. příhod:

AKS do 40 let - FKH u 40 %

AKS do 60 let – FKH u 10 – 20 %

iCMP do 55 let – FKH u 32 %

Zdá se, že celkový cholesterol již není relevantní rizikový faktor u pacientů s AKS

	Pacienti	Kontroly	p	p adj. pro věk
Počet	999	1259		
Věk	55 ± 8	49 ±11	0,001	
Celk. ch (věkově adj.)	4,89 ± 1,13	5,75 ±1,06	0,001	0,001
TG	2,03 ±1,47	1,94 ± 1,24	NS	0,02
Kuřáci	85 %	60 %	0,000001	0,0001
Diabetes	18 %	9 %	0,0005	0,01
Hypertenze	51 %	42 %	0,001	NS
Nadváha	80 %	80 %	NS	NS
Léčba statiny	13,4 %	8 %	0,005	

Hubáček JA, Staněk V et al. Physiol Res 2017;66:S121-S128

Průměrné laborat. parametry u pacientů přijímaných s AKS na 2. IK v Plzni

Roky	C chol	LDL-ch	HDL-ch	TG		počet hospit.
1999						253
2000						269
2001	5,45	3,92	1,48	2,22		266
2002	5,20	3,05	1,44	1,90		269
2003	5,24	3,16	1,37	1,96		270
2004	4,91	2,97	1,31	1,80		226
2005	5,10	3,41	1,13	1,64		278
2006	4,67	3,07	1,03	1,61		233
2007	4,76	2,92	1,26	1,63		229
2008	4,69	2,97	1,12	1,65		191
2009	4,66	2,93	1,18	1,50		204
2010	4,75	2,97	1,22	1,45		213
2011	4,86	3,20	1,11	1,54		219
2012	4,83	3,11	1,12	1,65		247
2013	4,39	2,68	1,14	1,61		212
2014	4,39	2,68	1,17	1,51		222
2015	4,32	2,57	1,15	1,49		178
2016	4,27	2,43	1,06	1,71		207
2017	4,20	2,37	1,09	1,66		177
2018	4,09	2,23	1,07	1,78		143
2019	4,38	2,52	1,07	1,92		52

P pro trend

**
NS

Pacienti s diagnózami I 21.0 až I 21.9 (akutní infarkty myokardu)

Win-Medical FN Plzeň – ing. Šampalík

Souhrn

Cholesterol je znám od r. 1815 (žluč. kamenech)

Zkoumán hl. v 1. pol. 20. st. – biosyntéza, lipoproteiny

kauzální rizikový faktor pro IM → AS KVO

v 2. pol. 20 st. – léčba – vývoj hypolipidemik –, statiny, ezetimib

Cílové hodnoty LDL-ch – od r. 1998 – prevence AS KVO, regrese AS !

21. st. – vývoj PCSK9 I

„čím níže, tím lépe“ a „čím dříve, tím lépe“

Poselství

1. **Velká rezerva v dosahování cílových hodnot LDL-ch: statin překonejme inercií v léčbě hypercholesterolémie využijeme kombinované terapie hypolipidemiky (statin + ezetimib)**
2. **Věnujme pozornost reziduálnímu lipidovému riziku – aterogenní dyslipidémii - souvisí s DM[↑] a IR**

Zkrácená informace o přípravku

▼ 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:** *Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidémie:* 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 dostáhnout 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:** 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 mímou 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, onemocnění podobající se chřipce, 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/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 11.03.2019.

Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem 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 plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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.