



Léčba hypercholesterolemie u pacientů ve vysokém/velmi vysokém kardiovaskulárním riziku

Zpráva ze symposia

Symposium firmy Sanofi, které proběhlo na kongresu České kardiologické společnosti letos v květnu, mělo za cíl představit kardiologům tři skupiny pacientů s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem: pacienty s familiární hypercholesterolemií (FH), s akutním koronárním syndromem (AKS) a pacienty s diabetes mellitus (DM). Tyto skupiny pacientů je třeba intenzivně léčit kromě jiného i hypolipidemií. Tito pacienti představují potenciální adepty pro léčbu inhibitory proproteinové konvertázy subtilisinu/kexinu typu 9 (PCSK9), což jsou lidské monoklonální protilátky: alirocumab (Sanofi) nebo evolocumab (Amgen) v kombinaci se statiny a/nebo ezetimibem.

Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., předseda České společnosti pro aterosklerózu, vedl toto symposium. Ve své přednášce připomněl, že prevalence FH je mnohem vyšší, než se předpokládalo dříve; frekvence výskytu FH je 1 : 500–1 : 200 osob v populaci. Na FH se má pomyslet, pokud má pacient koncentraci LDL cholesterolu vyšší než 5 mmol/l, má-li klinické projevy (především šlachové xantomy, arcus lipoides nebo xantelasmata do 45 let věku) anebo pozitivní osobní či rodinnou anamnézu předčasné ischemické choroby srdeční nebo jiného aterosklerotického vaskulárního onemocnění. Pacient s podezřením na FH by měl být odeslán do jednoho z 63 center MedPed v Česku. Zde se za pomoci skórovacího systému (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) stanoví pravděpodobnost FH a speciální genetické vyšetření může potvrdit nebo vyloučit tuto hypotézu. Včasná a účinná hypolipidemická léčba u pacientů s FH je jedinou cestou, jak snížit vysoké/velmi vysoké KV riziko těchto pacientů. Program MedPed umožní také odhalit onemocnění i u ostatních členů rodiny s FH.

Doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., se věnoval ve své přednášce pacientům po akutním koronárním syndromu, kteří vyžadují léčbu statiny časně a ve vysokých dávkách bez ohledu na vstupní hodnotu LDL cholesterolu. Tito pacienti mají užitek z podání statinů ještě před provedením koronární intervence. Doc. Kovárník připomněl studii IMPROVE-IT, ve které pacienti po AKS léčení kombinací statin + ezetimib dosáhli většího snížení koncentrace LDL cholesterolu i menšího výskytu kardiovaskulárních (KV) příhod ve srovnání s pacienty po AKS léčenými monoterapií statinem. Dále prezentoval studie s alirocumabem, který v kombinaci se statinem (ODYSSEY LONG TERM a ODYSSEY COMBO II) významně snížil koncentraci LDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu, apolipoproteinu B (apoB) i lipoproteinu(a) [Lp(a)]. Připomněl, že čím je větší snížení hodnoty LDL cholesterolu (na hodnotu < 2 mmol/l), tím je také větší regrese aterosklerotických plátů, jak prokázala řada studií, ve kterých byl prováděn intravaskulární ultrazvuk (IVUS) koronárních tepen.

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., v poslední přednášce připomněla, jak máme léčit pacienta s DM 2. typu se

smíšenou dyslipidemií. Celkové KV riziko pacienta s DM není vždy ekvivalentem rizika pacienta po prodělaném infarktu myokardu (IM), jak bylo dříve opakovaně zdůrazňováno. U pacienta s nově a včas diagnostikovaným DM je celkové KV riziko nižší než u pacienta po IM. Teprve s rozvojem diabetických orgánových komplikací (např. albuminurie, diabetické nefropatie, změn na očním pozadí, polyneuropatie aj.) a přítomností dalších rizikových faktorů pro KV choroby (kouření, hypertenze, dyslipidemie) se KV riziko zvyšuje. U pacienta s DM, který prodělal nějakou KV příhodu, je naopak celkové KV riziko mnohem vyšší než u pacienta po IM. Není dosud vysvětleno, proč ženy diabetičky mají vyšší KV riziko než muži diabetici.

Podle současných evropských doporučení pro léčbu dyslipidemie má každý diabetik (1. nebo 2. typu) ve věku nad 40 let užívat statin! Statiny snižují koncentraci LDL cholesterolu, který je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro KV onemocnění na podkladě aterosklerózy, na které umírá většina nemocných s DM. Prvním cílem v léčbě jakékoli dyslipidemie u pacienta s DM je LDL cholesterol. Dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu (tabulka 1) není snadné, a proto je třeba využít jak nefarmakologických opatření, tak i farmakologické hypolipidemické léčby. Pokud pacient s DM netoleruje nejvyšší dávky statinů, je možné kombinovat nižší dávku statinu s ezetimibem. Tato kombinace je u nás k dispozici i v jedné tabletě: Inegy (simvastatin 10 nebo 20 mg + ezetimib 10 mg) nebo Zoletorv (atorvastatin 20 nebo 40 mg + ezetimib 10 mg). Ze studie IMPROVE-IT je známo, že tato kombinace byla více kardioprotektivní právě u nemocných po AKS s DM ve srovnání s pacienty bez DM.

Z řady populačních studií je známo, že u pacientů s DM 2. typu se vyskytuje dvakrát častěji aterogenní dyslipidemie, tj. mírné zvýšení koncentrace triglyceridů (TG) a/nebo snížení koncentrace protektivního HDL (high density lipoprotein) cholesterolu ve srovnání s pacienty bez DM. V současné době na základě všech znalostí o této dyslipidemii se nepochybuje o její aterogenitě a doporučuje se kombinace statinu s fenofibrátem, která ji nejlépe ovlivní. Tato kombinace hypolipidemik snižuje výskyt nefatálních KV příhod, jak prokázaly studie FIELD a ACCORD-Lipid u diabetiků 2. typu. Sekundární cílovou hodnotou v léčbě aterogenní dyslipidemie je koncentrace non-HDL cholesterolu (celkový cholesterol minus HDL cholesterol) nebo apolipoproteinu B (tabulka 1).

Nová hypolipidemika – inhibitory PCSK9 – podle výsledků dosud provedených studií jsou také prospěšná u pacientů s DM. Pacienti s DM jsou více náchylní k úplné nebo částečné intoleranci statinů, a proto kombinace s inhibitory PCSK9 bude jistě užitečná. Prioritním účinkem inhibitorů PCSK9 je velmi intenzivní snížení primárního cílového ukazatele v léčbě dyslipidemií – koncentrace

LDL cholesterolu (snížení až o 50–70 %). Jejich účinnost na koncentraci non-HDL cholesterolu, triglyceridů, HDL cholesterolu a Lp(a) prezentovala prof. Rosolová na základě výsledků subanalýzy studie ODYSSEY COMBO II. Léčba aliocumabem 150 mg (aplikovaný dvakrát měsíčně subkutánně) přidaná k léčbě statiny u pacientů s vysokým KV rizikem měla stejnou účinnost jak u pacientů bez DM, tak u pacientů s DM 2. typu. Právě probíhají studie, které

sledují léčbu aliocumabem u diabetiků různě léčených i u diabetiků s aterogenní dyslipidemií.

Předsedající symposia shrnul v závěru závažnost léčby hypercholesterolemie a dalších dyslipidemií u pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem. Zdůraznil, že v současné době jsou tito pacienti nedostatečně léčeni statiny i dalšími hypolipidemiky, a proto nedosahují doporučených primárních ani sekundárních cílových hodnot lipidů.

Tabulka 1 – Primární a sekundární cílové hodnoty v léčbě dyslipidemií podle celkového kardiovaskulárního rizika

Primární cílová hodnota	Celkové kardiovaskulární riziko		
	Nízké nebo mírné	Vysoké	Velmi vysoké
Celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5	< 4
LDL cholesterol	< 3	< 2,5	< 1,8
Snížení LDL cholesterolu nejméně o 50 %, pokud je výchozí LDL cholesterol		2,6–5,2	1,8–3,5
Sekundární cílové hodnoty	Nízké nebo mírné	Vysoké	Velmi vysoké
Non-HDL cholesterol	< 3,8	< 3,3	< 2,6
Apolipoprotein B	< 1	< 0,9	< 0,8

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

Složení: aliocumabum 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 podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávaná 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. **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. **Interakce:** Aliocumab 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 aliocumabu. **Těhotenství a kojení:** Používání přípravku Praluent se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu aliocumabem. Není známo, zda se aliocumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání přípravku Praluent. **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 aliocumabem vyvinula ADA odpověď vyžadující léčbu. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Mimo ledničku 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 čísla:** EU/1/15/1031/001-10. **Datum revize textu:** 14. 11. 2016

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

Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Přípravek v současnosti není dostupný na trhu. 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.

Zpráva ze satelitního symposia společnosti sanofi-aventis s.r.o. v rámci kongresu ČKS v Brně 8. 5. 2017. SACS.ALI.17.06.0706 – určeno pro odbornou veřejnost.