

Musejí se infarkty myokardu opakovat?

Jan Václavík

I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

SOUHRN

Klíčová slova:

Evolocumab
Infarkt myokardu
Inhibitory PCSK9
Kardiovaskulární prevence
LDL-cholesterol
Rekurentní příhody

Popisujeme kazuistiku pacienta s významnou hypercholesterolemií, který prodělal celkem čtyři infarkty myokardu. I přes léčbu vysokou dávkou statinu následně došlo ke vzniku cévní mozkové příhody. Ani maximální dávka statinu v kombinaci s ezetimibem nevedla k normalizaci hodnot LDL-cholesterolu. Od roku 2013 byla proto pacientovi zahájena aplikace evolocumabu, která vedla k výrazné úpravě lipidogramu a zabránila do dnešního dne recidivě další kardiovaskulární příhody.

© 2019, ČKS.

Keywords:

Cardiovascular prevention
Evolocumab
LDL-cholesterol
Myocardial infarction
PCSK9 inhibitors
Recurrent events

ABSTRACT

We describe a case report of a patient with severe hypercholesterolemia who has had a total of four myocardial infarctions. Despite treatment with a high dose statin, a stroke event occurred. Even the maximum statin dose in combination with ezetimibe did not lead to the normalization of LDL-cholesterol. Since 2013, therefore, the patient has started evolocumab administration, which has led to a marked lipidogram adjustment and prevented until today the relapse of another cardiovascular event.

Popis případu

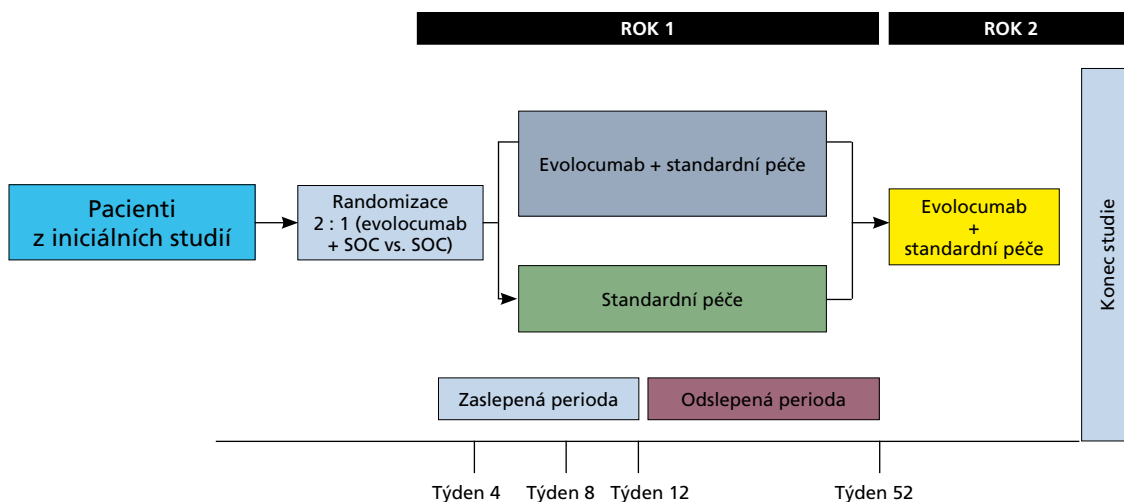
V dubnu roku 2008 byl na naše pracoviště přijat pacient – pan Zdeněk, ročník 1949, pro diagnózu akutního diafragmatického infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI). Tento pacient s chronickou ischemickou chorobou srdeční (IHS) již v roce 2003 i v roce 2005 prodělal diafragmatický Q-infarkt myokardu. Koronarograficky bylo zjištěno postižení více tepen (multivessel disease) – stenóza proximálního ramus interventricularis anterior (RIA) 50 %, ramus marginalis sinister (RMS2) 99 %, sekundární větve RMS2 70 % a uzávěr ramus posterolateralis dexter (RPLD) s kolateralizací. Léze na RMS2 byla ošetřena koronární angioplastikou s implantací stentu. Zjištěn byl rovněž uzávěr RPLD a stenóza RIA a sekundární větve RMS2, indikovány ke konzervativnímu postupu, ejekční frakce levé komory byla 45 %.

Vzhledem k tomu, že byl pan Zdeněk již před přijetím v kategorii sekundární kardiovaskulární (KV) prevence a dle tehdejších doporučení by jeho cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu) měly být < 2,0 mmol/l (pacient v nejvyšším kardiovaskulárním riziku)¹ a měl by užívat vysokou dávku statinu, v době třetího infarktu myokardu v roce 2008

užíval Atoris 20 mg 1× denně a jeho LDL cholesterol dosahoval hodnot 3,45 mmol/l. Pana Zdeňka jsme propouštěli s medikací Torvacard 40 mg, z ostatní terapie Plavix 75 mg tbl. 1× denně, Anopyrin 100 mg 1× denně, Preductal MR tbl. 2× denně, Betaloc 100 ZOK tbl. 1× denně, Tritace 2,5 mg tbl. 1× denně, Nitromint sprej 1–2 dávky v případě potřeby při bolestech na hrudi.

Rok poté – tedy v únoru 2009 – pacienta přijímáme opět s akutním spodním STEMI. Koronarograficky je viditelná progresivní stenóza proximálního ramus circumflexus (RCx) na 80 %, *de-novo* léze proximální RMS2 95 % (culprit), instent restenóza RMS2 80 %, nález RIA a RPLD stejné, dysfunkce LK s EF 40–45 %. Řešeno direktní perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA) na proximální RCx s implantací stentu, PTCA/RMS2 s implantací stentu a prostou PTCA ve stentu. V průběhu hospitalizace byly naměřeny tyto koncentrace lipidů v séru: celkový cholesterol: 6,22 mmol/l, triglyceridy: 1,78 mmol/l, HDL-cholesterol: 0,98 mmol/l, LDL-cholesterol: 4,44 mmol/l. Medikace zůstávala nezměněna, včetně dávky statinu. Mezi lety 2009–2011 byl náš pacient zařazen v klinické studii s vorapaxarem, po celou dobu trvání sledování byl jeho stav stabilní, bez recidivy KV příhody.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: janvavclavik@yahoo.com



Obr. 1 – Uspořádání studie OSLER.³ SOC – standardní léčba.

Na začátku roku 2012 se pacient dostavil pro intermitentní cefaleu, třikrát se opakující mžítka před očima, provázené paresteziemi a slabostí levostranných končetin o krátkém trvání přibližně půl minuty, se spontánní úpravou. Hodnoceno jako recidivující tranzitorní ischemické ataky v povodí arteria cerebri media vpravo, manifestující se levostrannou hemiparézou a hemiparastezii, CT mozku s nálezem postischemických změn. Medikace byla upravena: Trombex 75 mg tbl. 1× denně, Preactal MR tbl. 2× denně, Betaloc SR 200 tbl. 1× denně, Prestarium Neo Combi 5/1,25 mg 1× denně, Lusopress ½ tbl. denně, Apo-alopurinol 300 1× denně, Torvacard 40 mg tbl. 1× denně.

Vzhledem k neuspokojivé koncentraci LDL-cholesterolu, která by dle aktualizovaných doporučených postupů European Atherosclerosis Society (EAS)/Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2011² měla dosahovat hodnot < 1,8 mmol/l, a odpovídajícím vstupním kritériím byl pan Zdeněk v březnu roku 2012 zařazen do klinické studie OSLER s evolocumabem, randomizován byl do léčebného režimu – standardní léčba. Do této studie byli zařazováni pacienti z klinických studií klinického programu evolocumabu PROFICIO, a to pacienti, kteří užívali evolocumab se statinem (LAPLACE-2), s intolerancí statinu (GAUSS-2), s evolocumabem podávaným v monoterapii (MENDEL-2) a také pacienti s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (RUTHERFORD-2) (uspořádání studie OSLER, obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=102&pid=1146&file=665>).³ V té době byl lipidogram Zdeňka následující: Celkový cholesterol dosahoval 7,56 mmol/l, LDL-cholesterol 5,21 mmol/l, cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-cholesterol) 0,88 mmol/l, triglyceridy 3,21 mmol/l, apolipoprotein AI (ApoAI) 1,26 g/l (v normě), apolipoprotein B (ApoB) 1,57 g/l (zvýšené). Navýšili jsme tedy atorvastatin na 80 mg denně.

V říjnu 2012 byl proveden kontrolní lipidogram, ve kterém nedošlo ke zlepšení: celkový cholesterol dosahoval 8,47 mmol/l, triglyceridy (TG) 3,18 mmol/l, HDL-cholesterol 1,05 mmol/l a LDL cholesterol 5,99 mmol/l. Vzhledem k velmi vysokým hodnotám cholesterolu a zejména jeho

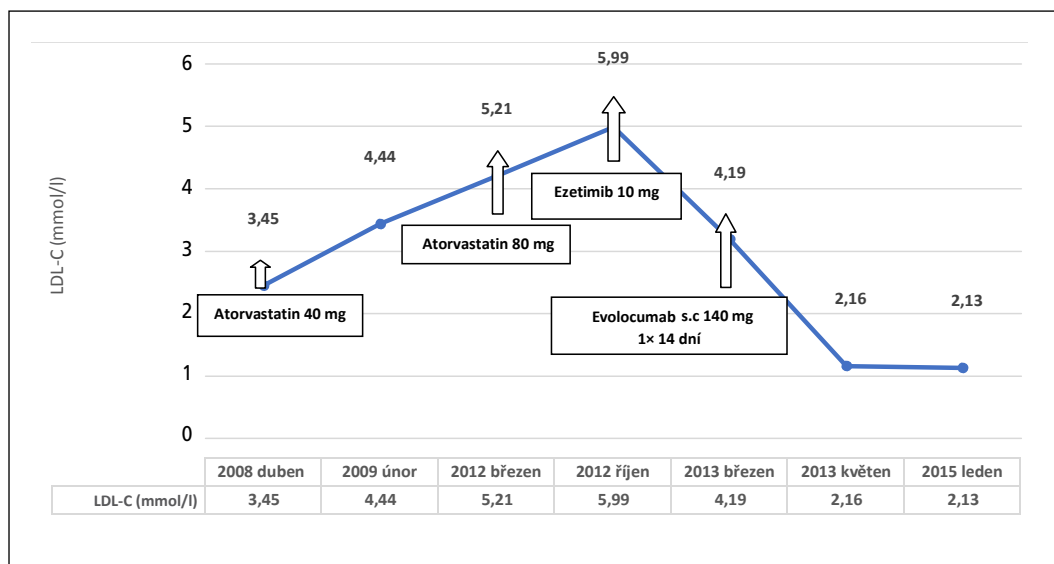
LDL frakce byl do medikace přidán Ezetrol 10 mg tbl. 1× denně.

Při kontrole v březnu 2013 pacient stále nedosahuje cílové hodnoty: celkový cholesterol 6,65 mmol/l, TG 3,33 mmol/l, HDL-cholesterol 0,96 mmol/l a LDL-cholesterol 4,19 mmol/l. V dubnu 2013 jsme zahájili aplikaci evolocumabu 140 mg 1× za 14 dní v rámci klinického hodnocení OSLER. Již po měsíční kontrole jsme zjistili výrazný pokles všech lipidových parametrů: celkový cholesterol 4,13 mmol/l, TG 2,16 mmol/l, HDL-cholesterol 1,00 mmol/l a LDL-cholesterol 2,16 mmol/l. Při následných kontrolách zůstávaly hodnoty lipidů stacionární, za přibližně rok a půl byl celkový cholesterol 3,88 mmol/l, TG 1,06 mmol/l, HDL-cholesterol 1,27 mmol/l a LDL-cholesterol 2,13 mmol/l.

Po skončení studie OSLER od března roku 2017 byly pacientovi podávány vzorky Repatha 140 mg a aplikovány s.c. 1× za 14 dní. O tři měsíce později byla tato léčba schválena revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Od června 2018 splňuje pan Zdeněk nová úhradová kritéria pro užívání přípravku Repatha stanovená SÚKL (pacient po infarktu myokardu s hodnotou LDL > 3,0 mmol/l přes maximální léčbu statinem a ezetimibem), rovněž byl ověřen více než 40% pokles LDL cholesterolu po 12 týdnech léčby. Nadále proto pokračuje v užívání 80 mg atorvastatinu denně, 10 mg ezetimibu denně a 140 mg evolocumabu 1× za 14 dní. Vývoj koncentrace LDL-cholesterolu s ohledem na terapii je vidět na obrázku 2 (<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=102&pid=1146&file=666>).

Diskuse

Přínos užívání statinů v sekundární prevenci po prodělané kardiovaskulární (KV) příhodě byl prokázán klinickými studiemi, publikovanými na konci 90. let. V první dekádě 21. století se začaly objevovat první důkazy (např. ze studií TNT, METEOR nebo REVERSAL), že intenzivní léčba statiny ve vysoké dávce u pacientů v sekundární prevenci dokáže navodit regresi aterosklerózy a oproti standardním dávkám statinů ještě více snižovat výskyt KV příhod.⁴⁻⁷



Obr. 2 – Schéma vývoje LDL cholesterolu s ohledem na nasazenou hypolipidemizující terapii. LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

Cílové hodnoty LDL cholesterolu byly v první dekádě tohoto století o něco mírnější než v dnešní době a dávka 40 mg atorvastatinu byla považována za vysokou. Proto ji náš pacient užíval i v době po prodělaném třetím a čtvrtém infarktu myokardu v letech 2008 a 2009, a teprve po prodělané cévně mozkové příhodě (CMP) v roce 2012 byla dávka atorvastatinu navýšena na 80 mg denně. Následně přidání ezetimibu hodnoty lipidogramu zlepšilo, ale LDL cholesterol byl stále více než 2× vyšší než cílové hodnoty.

Průlom v léčbě dyslipidemie tohoto pacienta nastal po nasazení inhibitoru proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) evolocumabu. Již během prvního měsíce došlo k poklesu LDL-cholesterolu o přibližně 50 % a tyto hodnoty zůstávají stabilní po celou následující dobu léčby. Nejzásadnější je ale skutečnost, že náš pacient je od roku 2013 při léčbě evolocumabem klinicky stabilní a nedošlo u něj k žádné další recidivě kardiovaskulární příhody (infarktu myokardu ani CMP).

Závěr

V současnosti již je prokázán tzv. LDL-princip – čím nižší hodnoty LDL cholesterolu pacienti dosáhnou, tím méně kardiovaskulárních příhod mají.⁸

U části pacientů po prodělaném infarktu myokardu nebo CMP běžně podávaná perorální hypolipidemika nedostačují k úpravě hodnot lipidogramu, a tito pacienti jsou ohroženi recidivou kardiovaskulárních příhod. Měli bychom myslet na to, že v dnešní době těmto pacientům můžeme nabídnout léčbu inhibitory PCSK9, která nejen výrazně upraví hodnoty jejich lipidogramu, ale hlavně může zabránit vzniku další kardiovaskulární příhody nebo předčasnému úmrtí těchto pacientů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autor vykonává přednáškovou činnost pro společnost Amgen, Pfizer, Servier, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Zentiva, Richter Gedeon.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autor prohlašuje, že práce byla vedena v souladu s etickými standardy.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=102&pid=1146>

Literatura

1. H. Vaverková, V. Soška, H. Rosolová, et al., Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu, *Cor et Vasa* 49 (2007) K73–K86.
2. Ž. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, *European Heart Journal* 32 (2011) 1769–1818.
3. M.J. Koren, M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, et al., Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study, *JAMA Cardiology* 2 (2017) 598–607.
4. J.C. LaRosa, S.M. Grundy, D.D. Waters, et al., Treating to New Targets (TNT) Investigators, Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease, *New England Journal of Medicine* 352 (2005) 1425–1435.
5. J.R. Crouse 3rd, J.S. Raichlen, W.A. Riley, et al., Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial, *Journal of the American Medical Association* 297 (2007) 1344–1353.
6. S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi, et al., ASTEROID Investigators, Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial, *Journal of the American Medical Association* 295 (2006) 1556–1565.
7. A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, et al., 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, *European Heart Journal* 37 (2016) 2999–2305.
8. J.A. Jarcho, Proof That Lower Is Better – LDL Cholesterol and IMPROVE-IT, *New England Journal of Medicine* 372 (2015) 2448–2450.



CURRICULUM VITAE

Doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, 40 let, absolvoval s vyznamenáním Lékařskou fakultu Univerzity Palackého v Olomouci v roce 2003. Od září 2003 do ledna 2007 pracoval jako lékař na Interním oddělení Nemocnice Šternberk. Společný interní základ ukončil v březnu 2006. Od února 2007 dosud pracuje na I. interní klinice – kardiologické Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci. V prosinci 2009 ukončil atestací specializaci v oboru kardiologie, v roce 2014 složil atestaci v oboru vnitřní lékařství. Doktorské studium (Ph.D.) v oboru vnitřní nemoci ukončil na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v roce 2010. V roce 2010 byl jmenován vedoucím lékařem Centra pro diagnostiku a léčbu hypertenze Fakultní nemocnice Olomouc. Od roku 2014 je jmenován docentem v oboru vnitřní nemoci. V roce 2016 byl jmenován čestným členem Evropské kardiologické společnosti (FESC), v roce 2019 dokončil řízení ke jmenování profesorem.

Jeho hlavní náplní je klinická práce, rovněž se podílí na klinickém výzkumu se zaměřením zejména na oblast arteriální hypertenze a také na výuce studentů v pregraduálních i postgraduálních studijních programech.

Je členem České kardiologické společnosti, Evropské kardiologické společnosti, České internistické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro hypertenzi a Evropské společnosti pro hypertenzi. Od roku 2014 je členem výboru České internistické společnosti. Z nejdůležitějších úspěchů je možno jmenovat Cenu Discovery Award 2014 za výjimečný posun na poli výzkumu v medicíně. Dále ocenění na mezinárodních konferencích – 1. cenu Evropské federace interní medicíny za nejlepší prezentaci na kongresu EFIM-5 v Paříži, Francie, 2005; dále hlavní cenu EFIM za prezentaci na kongresu EFIM-6, Lisabon, Portugalsko, 2007, cenu Evropské společnosti pro hypertenzi za poster prezentovaný na konferenci ESH 2011 v Miláně, Itálie, červen 2011, cenu Evropské kardiologické společnosti za nejlepší moderovaný poster sekce na kongresu ESC 2015 v Londýně, Cenu děkana LF UP Olomouc za publikační činnost v letech 2007, 2011 a 2014.