proLékaře.cz | 29.3.2024

3. česko-slovenská lipidová akademie

20.–21. 10. 2017, Mikulov

Martin Šatný
III. interní klinika 1. LF UK a V FN v Praze

✉ **MUDr. Martin Šatný** | martin.satny@gmail.com | www.int3.lf1.cuni.cz

Doručené do redakcie / Doručeno do redakce/Received 29. 11. 2017

Jaká je péče o pacienty s familiární hypercholesterolemií v rámci střední, východní a jižní Evropy? Jak si vede slovenská databáze MedPed? Jaké jsou možnosti zobrazení koronárního řečiště a jaká jsou data ze studií s IVUS? Jak dopadly výsledky česko-slovenského projektu PLANET? Jaké jsou trendy v hypolipidemické léčbě? Je nutné vyšetřovat krevní lipidy nalačno, či lačnění není nezbytně nutné? A jak jsou na tom ženy v souvislosti s kardiovaskulárním (KV) rizikem?

Nejen na výše uvedené otázky se nám snažila odpovědět již 3. česko-slovenská lipidová akademie, která se uskutečnila tradičně na začátku podzimu v Mikulově pod záštitou České společnosti pro aterosklerózu, Slovenskej asociácie aterosklerózy a generálního partnera společnosti SANOFI. Erudovaní speakeři, přední představitelé české a slovenské preventivní medicíny, se ve svých přednáškách a během workshopů zabývali nejrůznějšími úskalími a zajímavostmi z oblasti lipidologie.

Jaká je péče o pacienty s familiární hypercholesterolemií v rámci střední, východní a jižní Evropy aneb Co nám říkají data z projektu ScreenPro FH?

Mikulovské sympozium zahájil prof. MUDr. Richard Češka, CSc., z Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, a jakožto jeden z hlavních iniciátorů projektu ScreenPro FH demonstroval problematiku komplexní péče o pacienty s familiární hypercholesterolemií (FH) ve střední, východní a jižní Evropě. „V roce 2014, na počátku projektu, se do něj zapojilo pouze 8 zemí a bylo zařazeno asi 7 500 pacientů. Postupem času se portfolio zemí rozšířilo na dnešních 20, přičemž doposud databáze čítá na 23 000 pacientů ze 175 center. Pokud však vezmeme v potaz dnes udávanou prevalenci FH, mělo by se v dané části Evropy jednat až o 1–2 miliony pacientů s FH", podotknul prof. Češka. Závěrem pak vyzdvihnul roli České republiky, která má vedoucí postavení v tomto projektu a v řadě zemí je právě ona vzorem.

Jak si vede slovenská databáze MedPed?

V přednášce doc. MUDr. Kataríny Rašlové, CSc., z Koordinačního centra pro familiární hyperlipoproteinemie Slovenské zdravotnické univerzity v Bratislavě byli posluchači detailně seznámeni s problematikou a organizací péče o pacienty s FH v rámci MedPed ve Slovenské republice (SR). „Je nutnosťou realizovať základný screening FH cestou praktických lekárov vo veku 40 rokov a cestou pediatrov u detí vo veku 11 a 17 rokov. V prípade ďalšieho vyšetrenia je možné odoslať týchto pacientov do jedného z 20 centier projektu MedPed, ktorého hlavné koordinačné centrum sa nachádza práve v Bratislave," vyzdvihla doc. Rašlová. Při dnes uváděné prevalenci FH kolem 1 : 200 je předpokládaný počet pacientů s FH v SR více než 20 000 jedinců. „V registri nášho centra máme dneska 950 probandov s klinickou diagnózou FH a ich 952 príbuzných. Genetická analýza provedená u probandov nám v 77 % ukázala mutáciu v géne pro LDL-receptor (*LDLR*) či apoB-100 (*APOB*), vo zvyšku 23 % sa potom jednalo o non-LDLR/non-APOB mutáciu," uvedla doc. Rašlová. V krátkosti se také zmínila o projektu PLANET na Slovensku, do kterého bylo zařazeno 337 pacientů ve vysokém či velmi vysokém KV riziku. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) u pacientů ve velmi vysokém KV riziku bylo dosaženo pouze ve 12 případech, zatímco ve vysokém KV riziku v 58 případech. V závěru svého sdělení prezentovala zajímavá data ze studie o výskytu FH v běžné populaci na Slovensku. Bylo vybráno 4 736 zdravých jedinců, u nichž byl vyšetřen lipidogram, a ten dále vyhodnocen dle tzv. Simon-Broom kritérií (celkový cholesterol > 7,5 mmol/l a/nebo LDL-C > 4,9 mmol/l, triglyceridy – TG < 2 mmol/l). Dle nich bylo vyselektováno 67 osob (1,4 %) se suspektní FH. Provedenou DNA analýzou byla nalezena mutace v genu *APOB* nebo *LDLR* u 10 pacientů (15 %). Z výše uvedeného vyplynulo, že minimální prevalence FH na Slovensku je 0,21 %, což je obdobné číslo, jaké bylo publikováno národními autory ve Švýcarku či Dánsku.

proLékaře.cz | 29.3.2024

Jaké jsou možnosti zobrazení koronárního řečiště aneb Co nám říkají studie s IVUS?

Přední český intervenční kardiolog doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., ve své přednášce demonstroval nejnovější možnosti zobrazení koronárního řečiště spolu s daty z klinických studií s intravaskulárním ultrazvukem (IVUS), který umožnuje posuzovat charakter aterosklerotických plátů in vivo. Pokud se podíváme na data o vztahu koronární aterosklerózy a MACE (Major Adverse Cardiac Event), vede právě regrese objemu aterosklerotického plátu pozorovaná ve studiích s IVUS k signifikantnímu poklesu pravděpodobnosti úmrtí z KV příčiny, přičemž existuje celá řada rizikových charakteristik plátu. Jedním z nejlepších ukazatelů rizikovosti plátu ve vztahu k MACE je síla fibrózní čepičky a množství lipidů obsažených v plátu: oba tyto ukazatele lze dobře detekovat pomocí nové moderní zobrazovací modality OCT (optické koherentní tomografie). V závěru svého sdělení pak doc. Kovárník prezentoval nové slibné metody intravaskulární zobrazení jako např. optickou koherentní tomografii v kombinaci s virtuální histologií či spektroskopií.

Jak dopadl česko-slovenský registr PLANET?

Prezentace dlouho očekávaných tvrdých dat z registru PLANET, databáze pacientů léčených s diagnózou FH, se ujal hlavní investigátor projektu doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. „Registr PLANET byl spuštěn v říjnu roku 2015 a trval do června roku 2016. Primárním cílem tohoto projektu bylo vyhodnotit dosahování terapeutického cíle LDL-C dle doporučení evropských společností z roku 2011 v běžné klinické praxi v Čechách a na Slovensku. Cílem sekundárním pak bylo popsání výchozí hodnoty LDL-C při zařazení pacientů do programu MedPed a hladiny LDL-C na léčbě spolu s popisem běžných schémat léčby v každodenní praxi v obou zemích," uvedl doc. Vrablík. Celkem bylo do studie zařazeno 1 790 pacientů, přičemž primární cíl byl dosažen jen u 15,4 % léčených pacientů (v podskupině osob s velmi vysokých KV rizikem u 10,4 % a 19,5 % osob s vysokým KV rizikem). Při hodnocení sekundárního cíle bylo zjištěno, že 49 % pacientů bylo léčeno monoterapií, 43 % kombinační terapií a 8 % bylo nově diagnostikovaných a léčba u nich tudíž nebyla zahájena. Nejméně jednu KV příhodu prodělalo 16,8 % pacientů, přičemž 13,5 % pacientů mělo cílové hodnoty LDL-C. Studie se také zabývala komorbiditami pacientů. Ukázalo se, že 17 % pacientů bylo v sekundární prevenci, u 17 % pacientů figurovala v anamnéze statinová intolerance, 12 % pacientů trpělo onemocněním diabetes mellitus a u 3,3 % bylo nalezeno chronické onemocnění ledvin.

Jaké jsou trendy v hypolipidemické léčbě?

Nejen o zavedených lécích, ale také o žhavých novinkách testovaných v klinických studiích ve své přednášce informovala MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., z Bratislavy. „V súčasnosti máme na Slovensku pre liečbu pacientov k dispozícii v podstate 5 skupín liekov – statíny, ezetimib, fibráty, ω-3 mastné kyseliny a dnes hojne diskutované PCSK9 inhibítory. Pre tieto liekové skupiny máme tvrdé dáta, že dokážu redukovať jak KV morbiditu, tak mortalitu," začala svou přednášku dr. Fábryová. Nicméně u celé řady léčených pacientů zůstává i nadále riziko KV příhody vysoké. Je známo, že až 76 % vysoce rizikových pacientů nedosahuje cílových hodnot LDL-C, 10–15 % netoleruje vysoké dávky statinů, a pokud se berou v potaz i pacienti s diagnózou FH, tak až 80 % z nich nedosahuje hodnoty LDL-C pod 2,5 mmol/l. Právě tyto skupiny pacientů by často profitovaly z moderní „on top" léčby. Prvním lékem s velmi dobrým efektem na hladiny LDL-C je mipomersen. Jedná se o krátký jednořetězcový antisense oligonukleotid, který je schopen se navázat na specifickou sekvenci bází mRNA kódující apoB-100. Výsledkem je až 40% pokles LDL-c, TG a lipoproteinu(a) [Lp (a)]. Velkou výhodou tohoto léku je jeho působení zcela nezávislé na LDL receptoru. Americkou FDA byl již v roce 2013 schválen pro léčbu homozygotů FH, nicméně schválení EMA se dosud nedočkal. Úskalím léčby tímto preparátem tkví v riziku rozvoje steatohepatitidy s možnou progresí až do jaterní cirhózy, a priori je tedy kontraindikován u pacientů s preexistujícím jaterní onemocněním. Dalším zajímavým diskutovaným lékem byl lomitapid, inhibitor mikrosomálního transfer proteinu, jehož působení narušuje střevní a hepatální syntézu lipoproteinů, čímž redukuje LDL-C a TG až o 50 %. Přestože byl tento lék schválen FDA a EMA již v roce 2012, respektive 2013, byl dne 20. 7. 2016 stažen z trhu v Evropské unii. Slibnou budoucnost má před sebou nejspíše preparát v III. fázi klinických studií s označením ETC-1002, neboli kyselina bempedová. Tato látka působí v játrech na 2 enzymatických úrovních, a sice blokuje adenozin-trifosfát-citrát-lyázu a aktivuje adenozin-monofosfát-kinázu. To má za následek sníženou produkci cytozolového acetylkoenzymu A, sterolů, mastných kyselin a zvýšenou β-oxidaci volných mastných kyselin a také aktivaci adenozin-monofosfát-kinázy. Podle dostupných informací lze při užívání tohoto preparátu očekávat až 30% pokles hladin LDL-C, Lp(a), non-HDL-cholesterolu, počtu LDL částic, hs-CRP, regresi steatózy jater, zlepšení kontroly glykemie a krevního tlaku. Nicméně dosud nejsou publikována data stran dlouhodobé tolerance, bezpečnosti a efektu na KV příhody. Další oblastí bádání jsou léčiva, která ovlivňují hladiny Lp(a). Není novinkou, že vysoké hladiny Lp(a) jsou asociovány se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění (KVO). Redukce jeho hladin vede k redukci KV rizika – lze jej tedy považovat za nezávislý rizikový faktor infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, ischemické choroby dolních končetin či aortální stenózy. Mechanizmus, jakým se Lp(a) podílí na rozvoji KVO, vychází z protrombogenních vlastností apo(a), a dochází při něm k aktivaci endotelových buněk a ke vzniku prozánětlivých oxidovaných fosfolipidů. Úspěšně dokončenou I. fázi klinického zkoušení mají za sebou 2 preparáty – ISIS-APO(a)$_{Rx}$ a ISIS-ANGPLT3$_{Rx}$. Nicméně až čas

proLékaře.cz | 29.3.2024

ukáže, zde tato léčba povede k redukci KV příhod. Novým preparátem v léty ověřené skupině PPAR agonistů, respektive selektivních PPAR modulátorů, je pemafibrát (K 877), jež má popisovanou až 1 000násobně vyšší aktivitu než běžné PPARα, tedy fenofibrát. Z patofyziologických dopadů působení prozánětlivého proteinu apolipoproteinu C-III (apoC-III) vychází další léčebná skupina antisense inhibitoru syntézy apoC-III, neboli volanesorsenu. Ve studiích III. fáze se ukazuje, že zejména u pacientů s hypertriglyceridemií vede k redukci hladiny TG a nárůstu HDL-cholesterolu (HDL-C). Ale opět, čas ukáže, zdalipak je to cesta správným směrem. Poslední prezentovanou lékovou skupinou byly inhibitory cholesterol-ester-transfer-proteinu (iCETP). Přesný mechanizmus jejich účinku není znám, ale předpokládá se, že dochází ke sníženému transportu esterů cholesterolu z HDL částic na LDL částice, ke zvýšené clearance LDL částic v játrech či k inhibici PCSK9. Experimentální práce nám ukazují velmi zajímavá data, je uváděno, že možný nárůst HDL-C je až 180 % za současného poklesu LDL-C až o 45 %. Nicméně data z klinických studií jsou velmi kontroverzní, např. preparát torcetrapib vedl ve studii ILLUMINATE k nárůstu krevního tlaku, preparát anacetrapib způsoboval u pacientů ve studii FH REALIZE sice signifikantní redukci LDL-C, avšak za současného nárůstu KV příhod. Ke dni 12. 10. 2017 byla společností MSD ukončena studie REVEAL s anacetrapibem, která sice dokumentovala statisticky významný přibližně 9% pokles výskytu primárního sledovaného léčebného cíle, ale i přes tento pozitivní výsledek studie se výrobce rozhodl na trh anacetrapib neuvádět.

Je nutné vyšetřovat krevní lipidy nalačno, či není lačnění nezbytně nutné?

Touto otázkou se ve svém sdělení zabýval prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., z FN u sv. Anny v Brně. Ačkoliv byl pro vyšetřování krevních lipidů vydán konsenzus Evropské aterosklerotické společnosti a Evropské federace klinické chemie a laboratorní medicíny, komentoval prof. Soška, že zdaleka ne vše, co je v tomto dokumentu uvedeno, je pravdou. Demonstroval řadu klinických situací, v nichž je zapotřebí lačnění před odběrem a vyvracel tak v některých případech ne zcela šťastně formulovaná doporučení. „Při stanovování rizika u neléčeného pacienta v primární prevenci lze vyšetřovat krevní lipidy bez lačnění, naopak při screeningu a sledování pacientů s geneticky podmíněnou dyslipidemií nebo předčasnou manifestací KVO či při potvrzování diagnózy metabolického syndromu je naopak lačnění vyžadováno. Lačnění by také mělo být upřednostňováno při odhadu relativního rizika u léčeného pacienta, dále pak u pacientů s rizikem pankreatitidy nebo bez něj a samozřejmě také u diagnostiky hypertriglyceridemií," shrnul prof. Soška. V závěru své přednášky odkázal na Společné stanovisko českých odborných společností k výše popsanému konsensu.

Jak jsou na tom s kardiovaskulárním rizikem ženy?

Prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc. z III. interní kliniky FN a LF UP v Olomouci měla nelehký úkol shrnout problematiku ženského pohlaví v kontextu KV rizika. KVO se u žen vyskytuje přibližně o 10 let později než u mužů, předpokládá se protektivní vliv estrogenů. V životě ženy je v souvislosti s KV rizikem klíčovým obdobím přechod do menopauzy, což je dle některých autorů považováno za velmi suspektní samostatný rizikový faktor KVO. Jedná se o období hormonálních změn, nárůstu BMI, obvodu pasu, krevního tlaku či změn lipidogramu. „Jsou známy pohlavní rozdíly v patofyziologii ateroskleróza a KVO, v klinických projevech, diagnostice a dokonce i ve výsledcích léčby u žen," zdůraznila prof. Vaverková. Je zde několik zajímavostí: např. premenopauzální ženy s infarktem myokardu mají vyšší mortalitu než muži a častěji je u nich infarkt způsoben erozí aterosklerotického plátu, naopak u starších žen je nejčastěji, obdobně jako je tomu u mužů, infarkt způsoben dysrupcí plátu. Odlišným je také klinický obraz akutního koronárního syndromu, daleko častěji jsou oproti klasickým stenokardiím popisovány atypické bolesti na hrudi, dušnost či nespecifická slabost. Nejčastějším typem KVO nejsou KV příhody, nýbrž srdeční selhání, a to zejména se zachovalou systolickou funkcí. Vzhledem k faktu, že ženy mají menší průměr arterií s často neobstrukční koronární lézí, dochází k větší diagnostické nejistotě a terapeutické nerozhodnosti. Revaskularizací myokardu se dosahuje menší úlevy od symptomů, proto jsou příhody u žen více invalidizující, provázené depresemi a obecně tedy menší kvalitou života. „Ženy s diabetes mellitus 2. typu mají až 5krát vyšší riziko ischemické choroby srdeční, zatímco muži asi 2krát", apelovala prof. Vaverková. Další bodem sdělení prof. Vaverkové bylo stanovování KV rizika a indikace hypolipidemické léčby u žen, přičemž pro něj platí stejná pravidla a jsou k dispozici stejná data pro obě pohlaví, a to jak u statinů, tak i ezetimibu, fenofibrátu či evolokumabu. Závěrem se prof. Vaverková zastavila u kontroverzního tématu, a sice teratogenity statinů. Ukázala zajímavá data, podle nichž FDA registrovala 52 případů spontánních hlášení žen užívajících statiny v 1. trimestru, přičemž počet malformací byl 20. Dle MERCK databáze byly u žen užívajících statiny častější potraty, ale kongenitální malformace byly stejně časté jako v běžné populaci. Dále nás informovala o provedené kohortové studii s dokončenými těhotenstvími u 886 966 žen, mezi nimiž bylo 1 152 žen užívajících statiny v 1. trimestru. Po adjustaci bylo relativní riziko malformací stejné jako ve zbytku kohorty. „Statiny pravděpodobně nejsou významné teratogeny, ale vzhledem k omezeným datům by neměly být podávány v průběhu těhotenství a laktace," uzavřela toto téma prof. Vaverková.