

## 22. kongres o ateroskleróze

6.–8. prosince 2018, Olomouc

Kristýna Čillíková<sup>1</sup>, Michal Vrablík<sup>1</sup>

Česká společnost pro aterosklerózu

✉ Mgr. Kristýna Čillíková | komunikace@athero.cz | www.athero.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 6. 1. 2019

### Budoucnost lipidologie patří biotechnologiím

Hezké adventní období roku 2018 tradičně patřilo nejvýznamnější odborné události České společnosti pro aterosklerózu, tentokrát již 22. kongresu o ateroskleróze. Pozvání k aktivní účasti přijali nejen odborníci naši, ale i odborníci ze zahraničí a přednášející spolupracujících oborů. Tentokrát se jich v Olomouci sešly téměř čtyři stovky!

Kongres je však pokaždé i příležitostí pro slavnostní předání ocenění za **nejlepší publikovanou práci** a je vyhlášeno nejlepší pracoviště projektu MedPed. Za nejlepší publikovanou práci byla oceněna **Mgr. Barbora Vitverová** (Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové) na základě dlouhodobé precizní práce v oblasti experimentálního výzkumu endoglinu. **MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.** (IKEM, Praha) se po delší době umístil na 2. místě s klinicko-epidemiologickou prací zaměřenou na známky cévního poškození na populační úrovni. **Veronika Spurná** obsadila 3. místo s prací zabývající se adipokiny, onemocněním diabetes mellitus 2. typu a cévním poškozením. Ocenění za **nejlepší pracoviště MedPed** byla v roce 2018 udělena hned tři: regionálnímu centru **Interkrin s.r.o.** v Ústí nad Labem (MUDr. Milena Budíková), **OKBH Nemocnice Jablonec nad Nisou** (MUDr. Alena Lubasová) a **Interní klinice LF UK a FN v Plzni** (prof. Hana Rosolová a dr. B. Nussbaumerová).

Každoročně zve programový výbor **zahraniční účastníky**: tentokrát přijal pozvání **prof. Børge G. Nordestgaard** z Københavns Universitet/University of Copenhagen (Dánsko) a **prof. Alberto Zambon** z Università di Padova/University of Padua School of Medicine (Itálie). Prof. Nordestgaard se

více než 25 let věnuje problematice familiární hypercholesterolemie (FH) a dalších dyslipidemií, vedl např. Copenhagen General Population Study a patří mezi investigátory Copenhagen City Heart Study. Publikuje v nejprestižnějších odborných časopisech na světě. Prof. Zambon se věnuje péči o nemocné s předčasnou manifestací aterosklerózy a výzkumně pak především patogenezi aterosklerózy, resp. mechanismům progresu a regrese aterosklerotických plaků.

Zajímavostí byla **aktivní účast odborníků – „potravinářů“**, a to **Ing. J. Dostálové, CSc.**, z Ústavu analýzy potravin a výživy VŠCHT, a **doc. Ing. J. Bráta, CSc.** (VŠCHT, Vím, co jím a piju, o.p.s.). Další novinkou bylo zařazení interaktivních odborných bloků, a to díky možnosti interakce s publikem prostřednictvím platformy **slido.com** umožňující během celého kongresu zasílání dotazů z chytrých telefonů.

Na kongresech o ateroskleróze jsou tradicí bloky jiných odborných společností, jejichž sdělení prohlubují poznatky v kontextu mezioborové spolupráce. Letos to byla **Společnost lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP**. K tomuto bloku se vrátíme podrobněji níže.

Stejně jako loni ČSAT umožnila konání **semináře pro pacienty** ve spolupráci se spolkem **Diagnóza FH**. Na více než hodinovém setkání zazněla praktická přednáška nutriční terapeutky **Věry Boháčové** o tom, jak správně číst údaje o složení potravin v obchodech, která byla následovaná praktickým tréninkem „nakupování“ pomocí tabletů zapůjčených společností Acer.

### Blok genetiky a genetického poradenství pro negenetiky

**MUDr. A. Krebsová, Ph.D.** (IKEM, Praha) shrnula možnosti diagnostiky geneticky podmíněných onemocnění velkých cév v souvislosti v poruchami tvorby fibrózní tkáně, které mohou vyústit v aneuryzmatická postižení se všemi potenciálně fatálními důsledky. V dalším sdělení **MUDr. J.a Petřková** (FN Olomouc) referovala o aktuálních možnostech zpřesnění odhadu hereditárního rizika rozvoje maligních arytmií pomocí molekulárně genetických metod. K dyslipidemiím se vrátil **doc. P. Ješina** (VFN, Praha). Na několika kazuistikách seznámil posluchače se vzácnými příčinami sekundárních dyslipidemií v kontextu vrozených poruch metabolismu, u nichž dnes známe genetickou pří-



činu, a určení příčinné mutace přináší jednoznačnou diagnózu. **Mgr. L. Tichý** (FN Brno) rozšířil pohled z oblasti poruch metabolismu plazmatických lipidů na genetiku aterosklerózy a nastínil aktuální směry výzkumu, které se kromě metabolismu lipidů týkají také genetické determinace zánětlivé odpovědi a více i méně prozkoumaných patogenetických cest.

Mimořádně zajímavou sekci Společnosti lékařské genetiky a genomiky uzavřela svým sdělením s tématem genetické minimum pro negenetiky **MUDr. V. Curtisová** (FN Olomouc), která se zabývala praktickými aspekty organizace genetického poradenství a možnostmi spolupráce lékařských genetiků s ostatními medicínskými odbornostmi a laboratorním komplementem. Cílem genetického poradenství je odhalení etiologie onemocnění, stanovení klinické prognózy a genetické prognózy reprodukce pacienta a jeho rodinných příslušníků. Do poradny přicházejí jak pacienti se syndromickým postižením, tak pacienti s již známou monogenní poruchou diagnostikovanou jiným lékařem než klinickým genetikem (např. cystická fibróza, polycystické onemocnění ledvin). Dalšími klienty poradny bývají pacienti s možnou monogenní poruchou, která ještě není odhalena a na niž upozorní časný nástup onemocnění, výskyt stejných symptomů u více rodinných příslušníků nebo závažnější průběh onemocnění, než je běžné.

## Z výzkumných sdělení

**Prof. Ing. R. Poledne, CSc.**, (IKEM, Praha) popsal výsledky analýzy tukové tkáně a diety 43 živých dárců ledvin. Ukázalo se, že spotřeba rostlinných tuků a častější příjem ryb a ořechů významně snížily proporcii proinflamačních makrofágů v tukové tkáni. Vliv poměru nasyčených a omega-3 nenasycených MK v dietě může být důležitější v nastavení proinflamačního stavu v organizmu než vlastní vliv na koncentraci LDL-C. Výrazný pokles mortality na KV-choroby, který je připisován snížené koncentraci LDL-C v populaci, může být tedy způsoben také tím, že zlepšenou dietou populace se výrazně snížil proinflamační stav v organizmu.

**MUDr. S. Čejková** přednesla výsledky práce zaměřené na vliv viscerální tukové tkáně na adhezi monocytů k endotelu. Očištěnou viscerální tukovou tkáň 30 osob autoři inkubovali v kultivačním médiu 24 hodin. Během této doby tuková tkáň uvolňovala různé produkty do kondicionovaných médií po-

užitých k ovlivňování různých endoteliálních buněk. V těchto buňkách byla sledována genová exprese vybraných adhezních molekul a dalších cytokinů důležitých v aktivaci endotelu. Byla testována také in vitro adheze monocytů v endotelu. Měření genové exprese ukázalo, že v důsledku působení kondicionovaných médií došlo k významnému zvýšení exprese všech sledovaných markerů, došlo k významné expresi prozánětlivého interleukinu 6 a naopak byl snížen podíl protizánětlivého TGFβ. Kondicionovaná média z viscerální tukové tkáně významně zvýšila míru adheze monocytů k endotelu a zvýšila významně i genovou expresi prozánětlivým směrem. Výsledky celkově potvrzují přímý vliv produktů viscerální tukové tkáně na adhezi monocytů.

Tým **MUDr. I. Králové Lesné, Ph.D.** (IKEM, Praha) zkoumal, zda lokální zánět v perivaskulární tukové tkáni (PVAT) ovlivňuje přilehlou arteriální stěnu. S tím, jak se postupně rozšiřují vědomosti o sekreční aktivitě tukové tkáně, stimuluje blízkost PVAT s cévní stěnou plauzibilní hypotézu, že PVAT přímo nebo prostřednictvím vasa vasorum ovlivňuje cévní stěnu a její děje (migrace, proliferace, rozvoj zánětu v cévní stěně). Projekt běžící od května 2017 má za úkol zjistit, nakolik je polarizace, tedy fenotyp makrofágů v cévní stěně, spojen s polarizací PVAT. Zároveň bylo cílem objasnit, zda tento vztah je přímý (na základě difuze), nebo je spojen s celkovými prozánětlivými změnami v organizmu. Předběžné výsledky svědčí pro náznak negativní korelace mezi proinflamačními makrofágy a subpopulací CD14<sup>+</sup>16<sup>+</sup>36<sup>-</sup>. Lze shrnout, že PVAT přímo ovlivňuje cévní stěnu a polarizace prozánětlivým směrem je spojena s růstem protizánětlivého fenotypu v cévní stěně. Stejnou analýzu autoři udělali i pro viscerální tukovou tkáň a analogické korelace byly nalezeny i zde. Autoři jsou přesvědčeni, že existuje vztah mezi zánětem stěny a PVAT, nicméně stěna je ovlivněna nejen tukovou tkání, ale primárně systémovými prozánětlivými změnami v organizmu.

## ScreenPro FH i projekty ESC FH rostou

Cílem projektu ScreenPro FH je rozšířit systém diagnostiky a léčby familiární hypercholesterolemie (FH), tak jak úspěšně funguje v českém projektu Medped, v podmínkách zemí střední, východní a jižní Evropy, ale také v některých postsovětských zemích včetně Ruska. Ve většině z nich nefungovala žádná síť pracovišť zaměřených na léčbu FH, dnes je těchto center celkem téměř 220. ScreenPro FH buduje registr, který ale není jednotný, neboť se skládá z databází jednotlivých zemí. Aktuálně registr zahrnuje více než 25 000 pacientů s FH. **Prof. MUDr. R. Češka, CSc.**, vedoucí mezinárodního projektu ScreenPro FH, představil v Olomouci výsledky, kterých se jednotlivým zemím daří na poli léčby FH dosahovat.

Např. celkový cholesterol se v zemích ScreenPro FH na začátku pohyboval kolem 8,8 mmol/l, postupně se ale snížil o 27 % na průměrných 6,4 mmol/l, LDL-C ze 6,4 na 4,2 mmol/l. Mezi zeměmi nicméně panují velké rozdíly v počtu pacientů vedených v databázích v úrovni léčebných možností: kupříkladu Bosna, která má 3,5 mil. obyvatel, eviduje 1 500 pacientů s FH, zatímco sedmimilionové Bulharsko jen cca 200



Zajímavé jsou i údaje o léčbě inhibitory PCSK9, která se i ve vyspělých zemích Evropy rozšiřuje spíše opatrně (Francie 250 pacientů, Itálie 1 500, Německo 7 000, Holandsko 6 000, Rakousko 1 400, Británie 2 000 pacientů). Česká republika, kde byla úhrada stanovena teprve před několika měsíci, hlásí ovšem raketový nástup.

**Doc. MUDr. T. Freiberg, Ph.D.**, vedoucí českého projektu MedPed, představil projekty Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) zaměřené na FH. Připomněl, že řada zemí ScreenPro FH sdílí data také s projekty EAS: jde především o FHSC (FH Study Collaboration) a registr HoFH (Homozygous Familial Hypercholesterolemia). Cílem FHSC je shromáždit co nejvíce údajů o tom, jak je FH diagnostikována a léčena v různých zemích světa. Údaje mají pomoci většímu poznání FH a mají být využitelné pro zlepšení klinické praxe. Projekt hlásí nárůst počtu pacientů v registrech, aktuálně zahrnuje asi 11 000 pacientů ze 68 zemí.

### Lp(a): má jeho ovlivnění praktický smysl?

Lipoprotein (a) je nezávislý a kauzální rizikový faktor KV-onemocnění, největší síla důkazů pochází z oblasti rizika infarktu myokardu (IM). Kodaňská City Heart Study na kohortě téměř 9 000 mužů a žen sledovaných po dobu 10 let, z nichž velká část prodělala IM nebo jim byla diagnostikována ICHS, poprvé prokázala, že s věkem i koncentrací Lp(a) stoupá riziko vzniku IM i ICHS. Adjustace na další rizikové faktory neměla na tyto výsledky vliv. Nejvyšší hodnoty Lp(a) zvyšují riziko v obecné populaci asi 4krát a absolutní 10leté riziko (dle SCORE), pokud se přidá kouření a hypertenze, činí 20 % u žen a 35 % u mužů. Podle analýzy studie FOURIER (2018) od koncentrace 50 nmol/l prudce stoupá riziko výskytu IM, revaskularizací, úmrtí na KV-choroby. Koncentrace Lp(a) ovšem ovlivňují také vznik ischemické choroby (ICH) dolních končetin, a to asi o 30 %. Nejslabší vztah je s rizikem cévních mozkových příhod (CMP), přesto literatura dokládá u ischemických CMP významnou korelaci se stoupající koncentrací Lp(a). Pro klinickou praxi je důležité, že i dobře léčení pacienti, u nichž však zůstává vysoká hodnota Lp(a), mají stále zvýšené KV-riziko. Lp(a) má totiž protrombotický a proinflatorní účinky.



Jak lze léčebně ovlivnit negativní působení Lp(a)? Podle **prof. V. Blahy** má změna životního stylu, zvýšení pohybové aktivity a zdravá dieta jen omezený účinek. Niacin, který je při snižování Lp(a) efektivní, má nepříjemné nežádoucí účinky a další léky buď byly zastaveny ve vývoji, nebo u nás nejsou dostupné. Ze studie JUPITER je však známo, že statiny mírně zvyšují Lp(a) a data z metaanalýzy ukazují zvýšení koncentrací asi o 10 % u prakticky všech statinů. Zda toto zvýšení hraje nějakou negativní roli, však ještě není objasněno.

V současné době existují tři účinné léčebné strategie proti vysokým hodnotám Lp(a): inhibitory PCSK9, anti-sense terapie a aferéza. Studie FOURIER, která zahrnovala i pacienty s velmi vysokými hodnotami Lp(a), prokázala, že evolokumab snížil koncentrace Lp(a) přibližně o 20 % a při součtu s pozitivním účinkem evolokumabu na koncentrace LDL-C bylo dosaženo skutečně významného snížení rizika mortality na KV-onemocnění. Anti-sense terapie funguje uvnitř buňky. K dispozici je v této skupině mipomersen (ovšem jen v USA pro osoby s HoFH) a ve vývoji jsou přípravky společnosti IONIS, které ve studiích snižují Lp(a) průměrně o více než 90 % v závislosti na dávce. Lipoproteinová aferéza může být cíleně zaměřena na snížení Lp(a) a dokáže významně snížit jeho hodnoty, ovšem jen přechodně.

### Cévní glykokalyx – nový hráč v patogenezi aterosklerózy?

**Prof. MUDr. Z. Zadák, CSc.**, (FN v Hradec Králové) se věnoval cévní glykokalyx (CG). Jde o evolučně velmi starou strukturu, která mechanicky chrání především biologická rozhraní orgánů, jako je epitel cév nebo epitel dýchacích a močových cest. Stabilizuje struktury v intercelulárním prostoru, zmenšuje tření v cirkulaci. O významu CG svědčí i její množství v organizmu – tělo člověka vážícího 70 kg obsahuje asi 1,5 kg CG. Chemicky jde o poměrně složitou strukturu, hlavní složky jsou heparansulfát, kyselina hyaluronová a další glykoproteiny, případně lipoproteiny. Cévní endotel by bez této ochrany nemohl plnit svou funkci, neboť by byl mechanicky a chemicky poškozován. Když dojde k porušení CG, je funkce endotelu snížena, je mj. porušena tvorba oxidu dusnatého, zvyšuje se oxidativní stres nebo permeabilita pro iontové infuzní roztoky. Porušení CG je ovšem spojeno i s přestupem LDL přes endotelovou bariéru a poškozením intimy. Napomáhá se tak vzniku nebo destabilizaci aterosklerotického plátu a dochází k poškození HDL částic. V blízké budoucnosti se bude hodnocení stavu cévní glykokalyxu uplatňovat v diagnostice. U pacientů s méně výraznými jinými rizikovými faktory se tak otevírá možnost separovat vlivy, které glykokalyx poškozuje a dělají pacienta křehkým.

### Zpráva o stavu výzkumu aterosklerózy i boje proti ní

**Prof. M. Vrablík** na úvod tohoto bloku uvedl, že nejvýznamnějším kauzálním rizikovým faktorem aterosklerózy je LDL-C. Působí celoživotně a časový faktor je zde nesmírně důležitý.

Některé nové klasifikační systémy uvádějí LDL-C jako jediný kauzální rizikový faktor aterosklerózy a všechny ostatní, velmi silné determinanty její progresse řadí mezi takzvané exacerbátory. Bez dodávky cholesterolu klasická aterosklerotická cévní léze zkrátka nevznikne.“

Nové studie stlačily hodnoty LDL-C hodně nížko, až pod 0,5 mmol/l a zatím se zdá, že benefit pokračuje až téměř k nule (data ze studie FOURIER a ODYSSEY OUTCOME).

Také je známo, že nejen LDL-C, ale cholesterol jakoukoli lipoproteinovou částicí dodaný do subendoteliálního prostoru může být nebezpečný a být zdrojem cholesterolu pro růst cévní léze – jsou to na triglyceridy bohaté částice a jejich cholesterolový obsah, které hrají zásadní roli. Zajímavou otázkou je i to, zda HDL-částice může být zdrojem cholesterolu pro růst aterosklerotické cévní léze. V roce 2018 přibýly důkazy svědčící pro to, že žít s velmi vysokou koncentrací HDL-C není výhodné, a to zejména pro ženy. HDL-C vyšší než 1,6 mmol/l byl ve studii spojen u žen s 2násobným rizikem ve srovnání s referenční skupinou, která se pohybovala mezi 1,4–1,6 mmol/l. Prof. Vrablík a připomněl zjištění prof. Nordestgaard, který ve velké kodaňské studii před několika lety ukázal, že lidé umírají časněji a častěji, mají-li HDL-C nad 2,4 mmol/l bez ohledu na pohlaví.

Budoucnost lipidologie zcela jistě patří biotechnologiím – a nebudou to jen monoklonální protilátky, ale také látky, které umožňují intracelulární blokádu transkripce a translace, a tedy zásah do produkce proteinů uvnitř buňky. Umlčování mRNA pomocí oligonukleotidů je koncept, který už probíhá ve třetí fázi klinického zkoušení; je také cílený na PCSK9 a její aktivitu. Známa je v této souvislosti studie ORION s inklisiranem, jehož efekty jsou významné a dlouhodobé. Zajímavá je také TG – anti-sense terapie, která blokuje translaci proteinu apoC3, což je velmi potentní inhibitor aktivity lipoproteinové lipázy. Léčbou se daří dosahovat snížení TG až o 50 %. Podle prof. Vrablíka pronikavý efekt, u něhož je ale třeba ještě ověřit jeho vliv na cévní zdraví.

Mimo hru stále nejsou ani vysoké dávky omega-3 mastných kyselin. Studie REDUCE-IT, která testovala vysoké dávky (4 g denně) EPA, prokázala významný benefit této intervence v prevenci KV-příhod (25% snížení MACE). Podle prof. Vrablíka nelze zapomínat na to, že ateroskleróza je také zánět. Ačkoli nebyl prokázán efekt blokátora MABkinázy nebo nízkodávkovaného metotrexátu (studie CIRT), úspěch však v roce 2017 slavil kanakinumab ve studii CANTOS.

