proLékaře.cz | 4.7.2025

Šobrův den 2023: lipidová doba postmoderní

Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 12. 9. 2023

XXXVII. konference o hyperlipoproteinemiích alias Šobrův den proběhla letos 14. června na tradičním místě na pražském Pankráci. Mimo jiné jsme se mohli dozvědět, že lipidologie se právě nachází v době postmoderní, která je charakterizována tím, že se začínají využívat nové postupy a přístupy (např. molekulární či genetické) a při terapii se cílí na zcela nové parametry, jako je Lp(a), PCSK9, ANGPTL3 a další. To, jakým bouřlivým vývojem lipidlogie prochází, bylo zřejmé i z odborného programu Šobrova dne. Nezapomnělo se ale ani na „staré dobré" základy, které formují správné strategie ovlivňování kardiovaskulárního rizika.

Předseda České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., se v odborném programu dosti často věnuje reflektování nejmodernějších léčebných postupů, tentokrát se ale snažil obrátit pozornost k lékům, které moderní éru ovlivňování hypercholesterolemie kdysi odstartovaly. Statiny jsou stále léky první volby a, jak prof. Vrablík připomněl, lékaři intervenci pomocí statinů často odkládají, čímž pacienty připravují o možnost mít lepší kardiovaskulární (KV) prognózu. Upozornil, že v dnešní české společnosti začínají KV-rizika působit již velmi časně a jsou to právě mladí lidé, kteří s nimi již žijí. „Drtivá většina populace se ocitá v takzvaném LDL-cholesterolovém (LDL-C) blahobytu a každý z nás by profitoval z dalšího snížení LDL-C," zdůraznil a hned ale upozornil, že míra snížení KV-rizika spojená s redukcí hladiny lipidů v krvi nejvíce závisí na koncentraci a poklesu koncentrace apolipoproteinu B. „Je to marker budoucnosti, na který se budeme jednou všichni upínat," poznamenal. Jisté ale je, že nástroje, jak pomoci pacientům, jsou k dispozici už nyní a klíčová je také strategie – začít s intervencí co nejdříve, neboť jakýkoli odklad intervence při zjištění rizikových faktorů se podle prof. Vrablíka nedá dohnat. „Možná nemusíme mít pro všechny rizikové pacienty ty nejsofistikovanější léčebné strategie, ale když budeme používat ty, které máme k dispozici a můžeme je široce uplatnit, a které povedou, byť k poměrně malým změnám rizikových faktorů, můžeme dokázat velmi mnoho," zdůraznil. Jinak řečeno, i relativně malé snížení LDL-C, třeba právě pomocí dostupných statinů, může být velmi významné, což potvrzují i populační genetické testy. Spoléhat na to, že lidé budou zdravě jíst, dostatečně se hýbat, nekouřit a nepít alkohol, je naivní, byť na kvalitní a soustavnou edukaci by se nemělo rezignovat nikdy. „Měli bychom se zamyslet nad tím, jestli těm, u nichž jednoznačně detekujeme rizikové faktory, nenabídnout nějakou farmakologickou podporu a zda jim ji nenabídnout mnohem dříve, než jsme byli zvyklí," myslí si prof. Vrablík. Dodal i další důležitou věc, na kterou se ne vždy pomýšlí – pokud pacient trpí arteriální hypertenzí, prakticky nikdy nemá ani optimální koncentrace lipidů a měl by tedy k antihypertenzní léčbě dostat současně i statin. Tento přístup by podle prof. Vrablíka nakonec mohl dokázat zlepšit výsledky v oblasti KV-prevence, možná podobně jako implementace těch nejnáročnějších a nejnovějších lékových postupů.

Velmi nízké hladiny LDL-cholesterolu a metabolizmus steroidních hormonů

Diskuse o tom, zda intenzivní léčba hypercholesterolemie neohrožuje pacienty narušením procesu tvorby steroidních hormonů, se objevila už před 20 lety, kdy byly objeveny enzymy PCSK9 a následně možnosti, jak jejich činnost inhibovat, ale stále rezonuje, protože dosavadní studie nenabídly dostatečně uspokojivé odpovědi. Přednáška doc. MUDr. Lukáše Zlatohlávka, Ph.D., nicméně přinesla konstatování, že lidský organizmus má efektivní adaptační mechanizmy a u pacientů agresivně léčených hypolipidemiky nedochází k narušení syntézy steroidních hormonů. Inhibice PCSK9 je spojena s dosahováním velmi nízkých hodnot LDL-C (např. ve studii FOURIER s evolokumabem byl medián LDL-C 0,7 mmol/l). „Jak z této outcomové studie, tak ze studie ODYSSEY s alirokumabem víme, že takto nízké koncentrace LDL-C neměly nežádoucí účinky na metabolizmus nebo třeba reprodukční systém pacientů, resp. syntézu pohlavních hormonů," podtrhnul doc. Zlatohlávek. O tom, zda nízké koncentrace cholesterolu v krvi negativně neovlivňují syntézu steroidních hormonů, je dostupné literatury méně. Jedna skupina dat se zabývá pacienty s abetalipoproteinemií, kteří mají narušenou syntézu adrenálních kortikoidů, a s hypobetalipoproteinemií, kteří mají za bazálních podmínek zřejmě koncentrace těchto kortikoidních hormonů normální, ale při zátěži se prokazatelně snížily sérové koncentrace kortizolu a došlo k jejich pomalejšímu vylučování. Dále se objevují práce o vlivu statinů na steroidní hormony – jedna z největších studií zahrnovala přibližně 6 000 pacientů a zjistila, že pacienti užívající vysoké dávky statinů mají nižší koncentrace pohlavních hormonů. Jiná práce sledovala zhruba 80 mužů průměrného věku 45 let užívajících statiny, u nichž byl zjištěn mírný pokles

proLékaře.cz | 4.7.2025

koncentrace testosteronu. Další, malá práce u 14 pacientů, ukázala, že prekurzory steroidní syntézy klesají časně po podání statinu. Další skupina studií zkoumala vliv inhibitorů PCSK9: sledováno bylo 900 pacientů, kteří při terapii dosáhli nízkých hodnot LDL-C. Autoři u nich hodnotili syntézu vitaminu E a steroidních hormonů. Pokles koncentrací vitaminu E činil 16 %, koncentrace steroidních hormonů se ale nezměnily. Jiná studie u 40 pacientů s hodnotami LDL-C přibližně 1,8 mmol/l neprokázala vliv nízkých koncentrací LDL-C na steroidní hormony. „Následná studie u malého počtu nemocných s hodnotami LDL-C 1,5 mmol/l a níže ukázala na nedostatečnou tvorbu kortizolu. Protože ale, jak je patrné, výsledky zmíněných studií nebyly zcela jasné a vypovídající, rozhodli jsme se provést studii vlastní, do které jsme zahrnuli pacienty s koncentracemi LDL-C přibližně 0,5 mmol/l," uvedl doc. Zlatohlávek a dodal, že nejnižší hodnota v souboru byla 0,1 mmol/l. V době prezentace výsledků na Šobrově dni ještě nebyly k dispozici výsledky všech synactenových testů, které jsou považovány za dostatečný nástroj pro zhodnocení funkce nadledvin z hlediska produkce kortizolu. Doc. Zlatohlávek v závěru vysvětlil, že všechny buňky, včetně buněk steroidní tkáně, mají schopnost syntetizovat cholesterol de novo. Za normálních podmínek steroidní buňka získává LDL–C z plazmy a pokud jej má nedostatek, exprimuje další LDL-receptory. Při agresivní hypolipidemické léčbě se v buňkách spustí syntéza cholesterolu – nízké koncentrace LDL-C v plazmě by tak vůbec neměly mít vliv na žlázy s vnitřní sekrecí. „Je také důležité si uvědomit, že pokud mluvíme o koncentracích steroidních hormonů, hovoříme o mikro- a nanomolech, zatímco LDL-C se počítá v milimolech – jsme tedy řádově úplně někde jinde," zdůraznil. „Pokud kromě inhibitorů PCSK9 podáváme pacientům statiny, které blokují intrahepatální syntézu cholesterolu, tak tento efekt se ve steroidních buňkách projeví jen parciálně, protože v rámci adaptivní reakce organizmu dojde k aktivaci hypofyzárního systému a syntéze hypofyzárních hormonů, které zvýší syntézu steroidních hormonů," doplnil doc. Zlatohlávek. Lze tedy shrnout, že díky dostatečným adaptivním mechanizmům nejsou agresivně léčení pacienti, kteří dosáhnou velmi nízkých koncentrací LDL-C, ohroženi nedostatkem steroidních hormonů, který by omezoval normální funkce organizmu.

Jaké je kardiovaskulární riziko pacientů s familiární hypercholesterolemií?

Pacienti s prokázanou familiární hypercholesterolemií (FH), kteří nemají další rizikové faktory, automaticky spadají do vysokého KV-rizika. Pacienti s FH, kteří mají některé další rizikové faktory, jsou v riziku velmi vysokém. Populace pacientů s FH je ale velmi heterogenní a ne u všech se vyvine nějaká časná aterosklerotická komplikace – roli hrají genetické faktory, ale i různé faktory klinické. Prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., z Centra pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií FN U svaté Anny v Brně, uvedl, že na riziku se bezpochyby podílí hodnota LDL-C, která je u osob s FH v širokém rozmezí – u některých se hodnoty dokonce překrývají s hodnotami osob s polygenní hypercholesterolemií a jsou relativně nízké (mezi 3,0 až 4,0 mmol/l). V potaz je u obou skupin třeba brát i další rizikové faktory jako kouření, hodnoty Lp(a), HDL-C a triglyceridů, hypertenzi, diabetes (byť ten je u pacientů s FH relativně málo častý). „Jak tedy odhadnout prognózu konkrétního pacienta s FH a jak zohlednit rizikové faktory, které mají větší či menší váhu? Víme, že skóre používané pro běžnou populaci je pro pacienty s FH nevhodné, protože nebylo vyvinuto na kohortách pacientů s FH a výrazně jejich KV-riziko podhodnocuje. Zajímavé informace přinesla v tomto směru práce publikovaná v roce 2021?", pokračoval prof. Soška. Primárním cílem této multicentrické prospektivní studie (Paquette M et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021) bylo vyvinout skóre předpovídající výskyt aterosklerotických KV-příhod v průběhu 10 let ve velké mezinárodní kohortě více než 3 800 osob s FH v primární prevenci, které měly diagnózu FH buď definitivní včetně genetického potvrzení, nebo pravděpodobnou (≥ 6 dle Dutch Lipid Score). Ze sledování byli vyloučeni jedinci s homozygotní FH, léčení aferézou a pacienti mladší 18 a starší 65 let. Během 10 let sledování došlo v kohortě celkem k 383 KV-příhodám, tj. přibližně 10 % pacientů utrpělo příhodu. „Srovnání skupin s výskytem a bez výskytu příhod ukázalo, že rozdíly v koncentracích LDL-C nebyly mezi oběma skupinami významné, necelý 1,0 mmol/l. Kohorty se nicméně lišily ve většině dalších rizikových faktorů," zdůraznil prof. Soška. Ve skupině s výskytem příhod byl vyšší věk, častěji šlo o muže, více se vyskytovala hypertenze, kouření, diabetes, vyšší body-mass index, vyšší koncentrace triglyceridů, apoB a Lp(a) a nižší koncentrace HDL-cholesterolu. Zajímavé bylo, že kohorty se nelišily podle toho, zda měly zahájenu hypolipidemickou léčbu v době před nebo po vstupu do studie a nelišily se ani v tom, zda byla nebo nebyla nalezena kauzální mutace. A které rizikové faktory byly ve studii shledány jako nezávislé kauzální rizikové faktory KV-příhod? Bylo to pohlaví, věk, hypertenze, kouření, vyšší LDL-C, nižší HDL-C a Lp(a) ≥ 50 mg/dl. Autoři dále konvertovali rizikové faktory do bodového systému dle významnosti. Ukázalo se, že nejvýznamnější byl věk, LDL-C, nízký HDL-C, hypertenze, kouření a pohlaví. Podle budoucího rizika byla dle FH-Risk-Score kohorta rozdělena do 3 skupin (nízké riziko (< 10 procent), střední riziko a vysoké riziko (> 20 procent), přičemž mezi skupinami s nízkým a vysokým rizikem byl rozdíl v KV-riziku více než 5násobný). Autoři uzavřeli, že riziko aterosklerotických KV-příhod u osob s FH je vždy vysoké, ale je velmi heterogenní mezi jednotlivými pacienty a nemusí vůbec záležet na tom, zda pacienti mají nebo nemají nalezenu kauzální genetickou mutaci. Velkou roli totiž hrají právě další rizikové faktory (viz výše). Pomocí navrženého skórovacího systému byli autoři schopni pacienta zařadit do rizikové skupiny (nízké, střední, vysoké riziko), což dále může ovlivnit ochotu pacienta participovat na léčebných opatřeních a na ovlivňování dalších, nelipidových rizikových faktorů.