

## 28. kongres o ateroskleróze Co přinesl rok 2024 do léčby dyslipidemií?

28<sup>th</sup> Congress on Atherosclerosis: What has 2024 brought to the treatment of dyslipidemias?

Kristýna Čillíková

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

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 15. 1. 2025

12.–14. prosince 2024 proběhl v Brně největší český kongres věnovaný problematice aterosklerózy a prevenci, diagnostice a léčbě aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO).

Program kongresu neopomněl genetickou problematiku, kromě familiární hypercholesterolemie se tento blok věnoval i deficienci LAL nebo záchytu náhle zemřelých osob s pokročilou aterosklerózou na soudně-lékařských pracovištích. Přesah do genetiky mělo i kazuistické sdělení o pacientovi s familiární chylomikronemií. Bloky věnované terapii zmapovaly poslední vývoj u moderních hypolipidemik. Mezioborově bylo nahlíženo do diabetologie a neurologie, ale především pneumologie, protože celý mezioborový blok si připravila Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP. Tématy byla CHOPN a kardiovaskulární riziko (doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D., Klinika pneumologie, FN Bulovka Praha), obstrukční spánková apnoe jako nezávislý KV-rizikový faktor (MUDr. Jaroslav Lněnička, FN Bulovka) a aktuální zhodnocení nového screeningového programu karcinomu plic (MUDr. Ivana Čierná Peterová, Pneumologie Brandýs nad Labem). Poslední kongresový den patřil tradičně sekci hot-lines, tentokrát byly k podrobnějšímu rozboru vybrány studie FLOW (semaglutid u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin), studie BROOKLYN s obicetrapibem, studie KRAKEN s muvalaplinem u pacientů s vysokým Lp(a) a studie LENS s fenofibrátem. Blok doplnilo i sdělení o nových doporučeních k primární prevenci mozkových příhod. V posterové sekci se představilo celkem 18 prací.

### Čestná členství a další ocenění

V roce 2024 byla po delší době slavnostně udělena čestná členství ČSAT. Novými laureáty se stali prof. MUDr. Hana Rosolová, Dr.Sc., doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc., a prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Ocenění udílel také projekt MedPed. Vynikajícím pracovníkem projektu MedPed se za rok 2024 stala MUDr. Martina Vaclová, Ph.D. Ceny za vynikající pracoviště si

převzaly MUDr. Petra Brzková a MUDr. Marta Jordánová. Za dlouholetý přínos a zásluhy o rozvoj projektu MedPed byl oceněn prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.

ČSAT každoročně vyhlašuje také odbornou Publikační soutěž za nejlepší původní práci publikovanou v impaktovaném časopise v letech 2023–2024. První místo získala za práci o endoglinech a solubilních endoglinech M. Sc. Samira Eissazadeh z Farmaceutické fakulty Hradec Králové, druhé místo obsadila Mgr. Kateřina Konečná (práce o přestavbách genu *LDLR* u českých pacientů s FH) z FN Brno a na třetí pozici se umístil MUDr. Martin Šatný z VFN Praha, který se zabýval genetickým rizikovým skóre u pacientů s *APOE2/E2* genotypem jako prediktorem familiární dysbetalipoproteinemie.

### Vládne jeden biomarker všem? Zřejmě ne

První přednáška kongresu tradičně patří předsedovi pořadající České společnosti pro aterosklerózu, tedy prof. MUDr. Michalovi Vrablíkovi, Ph.D. Ve svém úvodním sdělení se vždy věnuje nejzajímavějším nebo nejdůležitějším novinkám z oboru lipidologie, které se daný rok odehrály nebo které byly publikovány na světových odborných konferencích. „Mezi letošními událostmi mě zaujal poznatek, že bychom se měli stát trochu také hematolog,“ uvedl prof. Vrablík. Klonální hematopoéza neznámého potenciálu (významu) je totiž významným rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerotických cévních onemocnění. Nositelé genetických mutací, které vedou ke klonální expanzi různých buněčných linií v kostní dřeni (CHIP), zvyšují také KV-riziko. A to dokonce více než některé tradiční rizikové faktory. CHIP se nijak klinicky neprojevují, jde o čistě genetický nálezy, jak upřesnil prof. Vrablík. Vhodné je podle něj podívat se na krevní obraz pacienta, neboť zde se projevuje jasná závislost mezi stoupajícím počtem leukocytů a celkovou mortalitou v důsledku KV-onemocnění (KVO).

Je známo, že ateroskleróza se rozvíjí v dekadách, nicméně klinické či observační studie trvají kratší dobu, nejvíce však 15 let. Od loňského roku jsou ovšem k dispo-

zici data ze 30letého sledování ženské kohorty z Women's Cohort Study, které publikoval prof. Paul M. Ridker v listopadu 2024 v časopise NEJM. Studie zahrnovala téměř 30 tisíc žen, které do studie vstupovaly v průměrném věku 55 let. Byly u nich sledovány 3 základní biomarkery aterosklerózou podmíněného kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO): koncentrace hsCRP, Lp(a) a LDL-cholesterolu (LDL-C). Nabízela se hypotéza, zda jeden biomarker, tedy hsCRP, vládne všem a bude stačit pro hodnocení rizikovosti našich pacientů. Je jisté, že osoby s vyšším hsCRP mají horší prognózu, ale Ridkerova data ukazují, že úplně nejlepší je podívat se na všechny biomarkery dohromady. Vyšší koncentrace hsCRP, Lp(a) a LDL-C vedly k násobně vyššímu KV-riziku během 30letého sledování.

„V roce 2024 jsme se dozvěděli i to, že inhibitory PCSK9 velmi výrazně prospívají osobám, které nemají v osobní anamnéze aterosklerotickou cévní příhodu,“ pokračoval prof. Vrablík. Ukázala to analýza dat amerických zdravotních pojišťoven, která zahrnuje 15 tisíc osob léčených inhibitory PCSK9 a 66 tisíc kontrol. Ačkoli byli jedinci prezentováni jako primárně preventivní populace, všichni měli jasně prokázanou aterosklerotickou cévní patologii. Více tedy podle prof. Vrablíka odpovídají označení, že byli bez anamnézy cévní příhody. Ukázalo se, že u nich došlo ke snížení absolutního KV-rizika až o 18 procent, což je něco, co odborníci nevidají ani v sekundárně preventivních kohortách. „Neměli bychom pacienty zřejmě dělit dichotomicky – na pacienty před příhodou a po příhodě, ale podle rizikovosti – vysoce a velmi vysoce riziková pacienta a středně až nízké riziková pacienta. Existuje totiž řada pacientů, kteří na svoji první příhodu teprve čekají, ale i konstelací svých rizikových faktorů jsou na tom tak nedobře, že jsou ve skutečnosti rizikovější než osoby, které jsou perfektně léčebně kontrolované po infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě,“ vyvozuje prof. Vrablík. V roce 2024 byly tématem i strategie, jak k pacientům přistupovat a zda je účelné prosazovat intenzivní hypolipidemické farmakologické strategie hodně brzy v managementu pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). K odpovědi na tuto otázku pomohla analýza italských zdravotnických registrů, která zhodnotila data od 770 pacientů s AKS. U těchto nemocných byla zahájena léčba inhibitory PCSK9 ještě za hospitalizace. Nejenže úspěšně dosahovali cílových hodnot LDL-C, ale především se dramaticky snížila jejich šance na dosažení sledovaných KV-parametrů (čtyřbodový MACE), ale i celkové mortality, a to už 30 dnů od zahájení intervence. Časná intervence tedy jednoznačně určuje další osud pacientů a pravděpodobně žádná další intervence než inhibitory PCSK9 nedovede pacienty k cílovým hodnotám LDL-C. „Zajímavostí je, že se testují také perorálně podávané inhibitory PCSK9, které budou možností volby zejména pro jedince, kteří si nemohou nebo nechtějí aplikovat subkutánní injekce. Zejména v kombinaci se statiny nabízejí velmi efektivní snížení LDL-C,“ poznamenal prof. Vrablík. Pokud jde o terapie dyslipidemií, za pozornost podle prof. Vrablíka stojí i další

výsledky s inhibitorem CETP obicetrapibem – nejenom, že snižuje koncentrace LDL-C, ale také poměrně významně ovlivňuje hodnoty Lp(a) a dokonce snižuje riziko rozvoje diabetes mellitus.

Zdá se ale, že principem, který začal ovládat medicínu, je princip interference RNA. Jedná se buď jak známo o úroveň anti-sense oligonukleotidů, nebo technologie siRNA. Princip, který umožňuje široké metabolické použití, je konjugace všech RNA-terapií s N-acetylglaktosaminem. Právě on je tím specifickým systémem, který umožňuje dodání komplexu do hepatocytu – tento mechanismus účinku je dobře známý z již běžně využívané terapie inkulisiranem cílené na ovlivnění Lp(a). „RNA-interference si jednoznačně rází cestu lipidologií, takže asi ještě uslyšíme o plozasiranu, což je mimořádně dlouze působící siRNA proti *APOC3*, nebo o zodasiranu, který inhibuje aktivitu angiotensin-like 3 peptidu,“ uvedl prof. Vrablík a dodal, že RNA interference tak, jak se uplatňuje u inkulisiranu, prokázala v loňském roce efektivitu také v reálné klinické praxi. Italští autoři společně s americkými centry pro parenterální aplikaci léčiv prezentovali data z reálné klinické praxe s inkulisiranem, která kopírují zkušenost s terapií, kterou učinily randomizované klinické studie.

## Obstrukční spánková apnoe je nezávislý rizikový faktor KVO

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je velmi časté, ale poddiagnostikované onemocnění. Údaje se různí podle studií, ale může jí trpět až 30 % mužů a 15–20 % žen. Kromě toho, že alteruje kvalitu života pacientů, je doloženo, že má závažné dopady na zdraví kardiovaskulární, metabolické a neurokognitivní. Nejčastějším onemocněním sdruženým se spánkovou apnoe je arteriální hypertenze, ale i řada dalších včetně srdečního selhání nebo arytmií. Vliv léčby spánkové apnoe pomocí kontinuálního pozitivního tlaku v dýchacích cestách (CPAP) není doložen zcela přesvědčivě, limitem je především design dosavadních klinických studií. Přesto se ukazuje, že čím větší je tzv. hypoxická zátěž, tím vyšší je riziko kardiovaskulárních (KV) příhod a mortality, a pokud se tato zátěž sníží, prognóza pacientů se zlepší. Spánkovou apnoe je možné diagnostikovat pouze během spánku. Zlatým standardem je polysomnografie – monitorace EEG a dalších kanálů (dechový proud nosem, saturace kyslíkem, tepová frekvence, EKG, dechové pohyby). Toto vyšetření je vázáno striktně na spánkovou laboratoř, protože jeho náročnost je vysoká (a dostupnost vyšetření tak bývá horší). „V Česku se nejvíce používá limitovaná polygrafie, která se obejde bez EEG a je často ji možné provádět i ambulantní formou. Teoreticky bychom všichni mohli mít k dispozici screeningové vyšetření v podobě domácího měření flow a saturace kyslíkem. Toto vyšetření si může nasmlouvat praktický lékař, internista nebo diabetolog a není vázáno na spánková centra. Umožňuje velmi dobře určit, zda má pacient závažnou spánkovou apnoe a zda je vhodné poslat jej do spánkové laboratoře,“ uvedl MUDr. Jaroslav Lněnička z Kliniky pneumologie FN Bulovka (Praha). Nejdů-

ležetějším vyšetřením je tzv. AHI (apnoe/hypopnoe index), který udává počet apnoe a hypopnoe za hodinu. Některé laboratoře sledují i tzv. RERA (Respiratory Effort Related Arousal), což je přítomnost událostí, které trvají minimálně 10 sekund, ale nesplňují kritéria pro apnoe nebo hypopnoe. Detekce přítomnosti a četnosti mikroprobuzení je diagnosticky rovněž cenná, neboť každé takovéto mikroprobuzení je provázeno významnou aktivací sympatického nervového systému, a to se všemi dopady, které z tohoto faktu vyplývají pro patofyziologii KVO. I RERA se skórují v indexu, jde o parametr podrobnější a citlivější než AHI. Při vyšetření se jako důležité sleduje také množství spánku stráveného v saturaci kyslíkem < 90 %.

„U kterého pacienta bychom měli vznést podezření na spánkovou apnoe? Jistě u pacientů s klinickými příznaky, ať již nočními nebo denními. Největší senzitivitu a specifitu mají dotazy, zda pacient chrápe – jedná se o intermitentní, explozivní chrápání – a zda u něj byly pozorovány dechové pauzy během spánku. Pokud odpoví ano na oba dotazy, máme téměř jistotu, že bude mít klinicky významnou formu spánkové apnoe,“ uvedl dr. Lněnička.

Udává se, že 30–40 % hypertoniků má OSA, ještě více to ale bude u jedinců s rezistentní hypertenzí (až 80 %). OSA probíhá u hypertoniků bez nočního poklesu krevního tlaku a zaléčení CPAP může pomoci, protože snižuje sympatickou aktivitu. Podle výzkumů ale není takto navozený pokles tlaku dostatečný, pouze o 2–3 mm Hg. OSA je dokonce považována za nezávislý rizikový faktor pro vznik ICHS. Zvyšuje riziko KV-událostí a úmrtí na zhruba dvojnásobek a zvyšuje také riziko sekundárních KV-příhod u pacientů po infarktu myokardu. Zatím bohužel nebyl v prospektivních randomizovaných studiích spolehlivě prokázán efekt zaléčení CPAP na snížení tohoto KV-rizika. „Nebyl problém v tom, že by léčba CPAP nefungovala, ale design studií nebyl ideální. Z etických důvodů byli vyřazeni ti nejtěžší pacienti, u nichž se očekával největší efekt zaléčení, a adherence k CPAP nebyla dostatečná – pacienti ji nepoužívali alespoň 4 hodiny a více,“ uvádí MUDr. Lněnička. Post-hoc analýza studie ISAACC (Pinilla L et al, Eur Respir J 2023) nicméně ukázala, že ve skupině s vysokou hypoxickou zátěží (Hypoxic Burden – HB) byla léčba CPAP spojena s významným snížením výskytu KV-příhod (HR 0,57; 95% CI 0,34–0,96).

OSA je dále rizikový faktor pro srdeční arytmie a spojuje se s vyšším výskytem relapsů po ablaci nebo kardioverzi. Při OSA je vyšší výskyt brady- a tachyarytmií, hlavně během spánku, které ale celkem dobře reagují na zaléčení OSA.

OSA je rovněž rizikovým faktorem pro náhlou srdeční smrt a je doloženo významné provázání se srdečním selháním (SS) – 40–60 % pacientů se SS má přítomnu nějakou formu spánkové apnoe. Asi ve třetině je to obstrukční typ, v dvou třetinách centrální typ (CSA). SA může vést k SS, a naopak SS může způsobit vznik SA (mechanismem edému faryngu po ulehnutí). SA zhoršuje prognózu pacientů se SS. Doložena je také provázanost s plicní arteriální hypertenzí nebo žilním tromboembolizmem, v metabolické oblasti je to

diabetes mellitus (SA zvyšuje inzulinovou rezistenci a je přitěžujícím faktorem diabetu, až třetina diabetiků 2. typu má středně těžkou až těžkou formu SA indikovanou k léčbě). Aby toho nebylo málo, je doložena též asociace s jaterní steatózou, dyslipidemií a cévními mozkovými příhodami. Zatím sice podle MUDr. Lněničky nebyl prokázán preventivní vliv CPAP na vznik CMP, ale ve studiích už byly prokázány menší následky CMP u léčené vs neléčené populace s OSA. „Tady je důležité spánkovou apnoe diagnostikovat a zaléčit do 48 hodin po manifestaci cévní mozkové příhody,“ podtrhnul.

Podle dr. Lněničky je vhodné na OSA vyšetřovat pacienty s farmakorezistentní arteriální hypertenzí nebo pacienty s noční hypertenzí. U pacientů se SS pak osoby s NYHA I-IV a se symptomy SA. U pacientů s arytmiemi je třeba se zaměřit na jedince s noční manifestací arytmií nebo na ty, kteří mají výboje ICD nebo stimulační epizody v průběhu noci, dále na pacienty s fibrilací síní, kteří relabují po ablaci nebo kardioverzi. U CMP jde o mladší spolupracující pacienty schopné akceptace a užívání CPAP. V případě ICHS je vhodné se zaměřit na mladší pacienty s nočními manifestacemi ischemických epizod. Diabetiky 2. typu je ideální screenovat formou dotazníku všechny.

### Nejlepší strategie snižování LDL-C u pacientů po ischemických iktech?

Dyslipidemie je třetí nejvýznamnější rizikový faktor ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). Standardním postupem by mělo být co nejdříve po prodělané CMP zahájit terapii maximální dávkou statinu (pokud už pacient takovou dávkou nebyl léčen před příhodou), ideálně ještě týž den. Dále je vhodné postupovat podle evropských doporučení pro léčbu dyslipidemií, tedy usilovat o dosažení cílových hodnot LDL-C < 1,4 mmol/l. „Jdeme na to standardní cestou, což v praxi znamená po jednom měsíci kontrolu efektivity hypolipidemické léčby maximální dávkou statinu a případné přidání ezetimibu. Eventualitou je podání inklisiranu,“ uvedl doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Doplnil, že všechna dostupná data, až již o inhibitech PCSK9 nebo inklisiranu jednoznačně ukazují, že iCMP nebo dokonce kombinované cíle (nefatální a fatální CMP) jsou při těchto terapiích významně redukovány nebo mají jasný trend ke snížení (pokud není studie dostatečně velká). „Není žádný signál, že by se něco změnilo k horšímu, dokonce, lehce zvýšené riziko intracerebrálního krvácení, které je přítomno při velkých dávkách statinů, u této moderní terapie nevidujeme,“ pokračoval doc. Tomek. A jaké pacienty léčit statiny s opatrností, právě vzhledem k možnému riziku intracerebrálního krvácení? Podle doc. Tomka pacienti po prodělaném intracerebrálním krvácení (které má naštěstí jen relativně malá skupina osob s tzv. lobárním krvácením, u nichž je nejčastější příčinou amyloidová angiopatie) mají vysokou senzitivitu k vlivům vyvolávajícím krvácení. Je proto u nich třeba zvážit toto riziko v případě volby statinové terapie. V případě jiné skupiny hypolipidemik se ale riziko krvácení nezvyšuje.