

Nové studie dávají naději na zlepšení terapie aterosklerózy

M. Fejfuša

Interní oddělení, Klinika kardiologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

V půvabném prostředí předvánočního Špindlerova Mlýna (11.–13. 12. 2014) byl uspořádán tradiční, již 18. kongres České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT), tentokrát ve spolupráci s Českou hepatologickou společností ČLS JEP.

V úvodní přednášce shrnul prezident ČSAT a prezident kongresu M. Vrablík podstatné události uplynulého roku i očekávané události v oblasti **diagnostiky i terapie dyslipidemií** v blízké budoucnosti. Připomněl důležitost režimových opatření pro příznivé ovlivnění dyslipidemie se zvláštním zřetelem k LDL-c snižujícímu efektu rostlinných sterolů a stanolů. Dále zmínil měnící se pohled na význam hodnocení triglyceridemie z hlediska rizika aterosklerotických příhod a opakoval známá fakta o aterosklerotickém působení na triglyceridy bohatých remnantů chylomikronů, VLDL i IDL částic.

V bloku přednášek o terapii zaměřené na **aterosklerotický proces** uvedl J. Bruthans výsledky dotazníkové akce u specialistů a politiků. Adresáti byli tázáni na škálu priorit kardiiovaskulární (KV) prevence. V české větvi byla za top priority označena podpora tělesné aktivity (90 %), legislativní a fiskální politika ve vztahu k potravě (90 %), spolupráce s potravinářským průmyslem (80 %), kardiiovaskulární rehabilitace (75 %) a iniciativa k přerušení kouření a užívání léků v sekundární prevenci (70 %). Polypill a psychologické rady měly nejmenší podporu (25 %).

Z příspěvku J. Bráta vyplynulo, že největší vliv na pokles **výskytu KV onemocnění (KVO)** v ČR po roce 1990 měl pokles hladiny cholesterolu v populaci (z 6,1 na 5,1 mmol/l). Zpočátku díky zdravější stravě (snižením konzumace másla, zvýšenou spotřebou rostlinných olejů a tuků, větším množstvím bílého masa, ovoce a zeleniny), později se projevil vliv aplikace statinů.

T. Štulc hovořil o **familiární chylomikronemii**, při které dochází v důsledku deficitu lipoproteinové lipázy k významnému vzestupu triglyceridemie s následným častým výskytem akutní pankreatitidy. Léčení je možné dietou a aplikací lomitapidu. Možnými nežádoucími účinky jsou dyspepsie a hepatopatie.

Aktivace renin-angiotenzin aldosteronového systému (RAAS) je v akutních situacích žádoucí, u chronických stavů však působí maladaptivně. V prevenci KVO i celkové mortality jsou inhibitory ACE účinnější než sartany, u srdečního selhání je neúčinnější trandolapril a perindopril (J. Bultas). Snižená aktivace RAAS vede ke snížení rizika KVO.

O **vztahu statinů a kreatininy (CK)** přednášel V. Soška. Hodnoty CK jsou zvýšené u řady onemocnění, upozornil však i na to, že asymptomatická CK je u 10–20 % zdravé populace. Vždy je nutné opakované vyšetření.

Pravidelným tématem kongresu je **vztah diabetu a KVO**. Sám diabetes zvyšuje riziko KVO 2–5x. H. Rosolová shrnula, že u všech pacientů s KVO má být provedena glykemie, u všech diabetiků je nutné určit KV riziko. Z hlediska tohoto rizika je důležitá postprandiální glykemie, která je směrodatnější než glykemie lačná. Pro diagnózu diabetu je důležitý HbA_{1c}, pro diagnózu prediabetu glykemie ve 2. hod. OGTT. Lékem první volby jsou biquanidy, někdy se aplikují i u prediabetu. Mají KV protekci jen u obézních, ale většina diabetiků 2. typu je obézních. Akarboza má preventivní účinek, ale je hůře tolerována. Léčba hyperglykemie musí být zpočátku intenzivní, po delším trvání diabetu méně intenzivní (HbA_{1c} zpočátku do 47, později do 53 mmol/mol). Terapie PAD musí být dlouhodobá, aby se projevil preventivní KV účinek. Incretinová mimetika a analoga GLP 1 nezhoršují, ale také dle dosavadních studií nezlepšují

riziko KVO. Glifloziny odstraňují nadbytečnou glukózu močí, snižují hmotnost a TK. Jejich účinek bude možné zhodnotit až po realizaci příslušných studií.

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem KVO (podle A. Kmeťové a E. Králíkové) je **závislost na tabáku**. Tu má 80 % kuřáků. Byla mj. zdůrazněna role sester při edukaci pacientů (nestačí říci jen „nekuřte“) a specializovaných center, jejichž rozložení v ČR zatím není ideální.

J. A. Hubáček et al provedli metaanalýzu 43 studií (220 tisíc individuů), v nichž sledovali **vztah statinů a vzniku diabetes mellitus 2. typu**. Statiny skutečně zvyšují riziko vzniku nového diabetu (opatrnosti je třeba hlavně u osob s vyšším rizikem vzniku diabetu), ale KV benefit statinové léčby převažuje nad rizikem nové cukrovky (práce publikována v Lancet 2014).

Toxický vliv na cévy a srdce je mj. zprostředkován působením reaktivních dikarboxylů (tzv. dikarboxylový stres). V. Škop et al prokázali na kryších s hereditární hypertriglyceridemií, že zvýšená triglyceridemie je spojena se vzestupem dikarboxylového stresu v séru a ve tkáních. Příznivý účinek metforminu na reaktivní dikarboxyly v srdci může přispívat k jeho kardioprotektivnímu účinku.

Přibývající množství **obézních dětí** a posun obezity do stále mladších věkových skupin byl inspirací pro práci L. Zlatohlávka et al. Sledovali ve spolupráci s léčebnou Dr. Filipa v Poděbradech komponenty metabolického syndromu pod vlivem zvýšené tělesné aktivity a dietních opatření v délce jednoho měsíce u obézních dětí ve věku 8–16 let. Došlo k významnému poklesu hmotnosti v průměru o 6 kg a zlepšení lipidových parametrů.

Vliv non-compliance s antihypertenzní léčbou zkoumali R. Holaj et al. U 65 pacientů byla provedena analýza séra v toxikologické laboratoři a současně byla stanovena IMT spo-

lečné karotické tepny, indexu hmoty LK (LVMI) a albuminurie. Terapeutická hladina analyzovaných léků byla nalezena u 80 % pacientů, u 20 % byla hladina pod terapeutickou úrovní nebo lék nebyl detekován vůbec. Retrospektivní analýza neodhalila žádný významný rozdíl v jakémkoli parametru subklinického orgánového postižení mezi pacienty s non-compliance a pravou rezistentní arteriální hypertenzí.

Nové diagnostické schéma pro **autozomálně dominantní hypercholesterolemii** (ADH) v ČR představil L. Tichý. ADH je spojena především s mutací v genech kódujících receptor pro LDL, jeho ligandy apo-B (APOB) a apo-E (APOE) a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK 9). Prezentované výsledky ukazují, že užití diagnostického schématu prostřednictvím ADH MASTER assay může být vhodným nástrojem k identifikaci mutace u ADH pacientů v rutinní diagnostice.

Lejsková M. et al srovnali parametry **metabolizmu glukózy u žen** po oboustranné ovariectomii s ženami po přirozené menopauze. Celkem 587 žen ve věku 45–55 let bylo tvořeno třemi skupinami: po ovariectomii (BO), po přirozené menopauze (NAT) včetně žen, které měly menopauzu již při začátku studie (POST). Ženy byly opakovaně vyšetřovány na počátku a po šesti letech. Během studie došlo k vze-stupu prediabetických i diabetických hodnot lačné glykemie. Procento žen s diabetickými hodnotami stouplu u NAT z 0,8 % na 3,9 %, u POST z 2,2 na 9 % a BO skupině z 8,1 na 10,8 %. Rozdíl mezi NAT a BO byl nalezen také v dlouhodobém sledování.

Období menopauzy u žen se vyznačuje také zvýšenou senzitivitou k vývoji a progresi aterosklerózy. J. Piřha et al analyzovali lipidové parametry u těchto žen po dobu šesti let. Byly vypočítány remnantní lipoproteiny RLP (TC – součet LDL-c a HDL-c) a byl sledován jejich vývoj. U žen, které byly na počátku studie v přechodu a byly nekuřačky, RLP poklesly, na rozdíl od žen – kuřaček, kde se RLP naopak zvýšily. Rozdíl byl statisticky významný. RLP tedy mohou akcelerovat aterosklerózu u kouřících žen v přechodu.

Společný blok přednášek ČSAT a České hepatologické společnosti uvedl R. Brůha, který nazval **jaterní steatózu** možnou chorobou třetího tisíciletí – ateroskleróza je onemocnění jater vzhledem k ústřednímu postavení v metabolismu. Při obezitě je výskyt tohoto onemocnění u 75 % jedinců, při metabolickém syndromu v 70 %, při diabetu v 83 %.

Alkohol je velká energetická zátěž k normálnímu příjmu kalorií.

Ke vztahu osy **střevo – játra**, k metabolickému syndromu a ateroskleróze se vyjádřil L. Vítek. Více cholesterolu je vylučováno stolicí než žlučí. Játra i střevo se podílejí na vzniku aterosklerózy, lidské střevo má více bakterií než tělo buněk. Střevní flóru lze transplantovat od zdravého člověka nemocnému, transplantace se provádí opakovanou kolonoskopií.

Jak lze diagnostikovat **akumulaci tuku v játrech** objasnil K. Dvořák. Rizikem vývoje tohoto onemocnění je vyšší věk, vyšší BMI a diabetes mellitus. Autor rovněž upozornil na možnost přechodu ve fibrózu, event. cirhózu. Popsal možnosti stanovení diagnózy, standardy a možné komplikace. Proto navrhuje kombinovat více metod.

O léčbě **nealkoholického ztukovatění jater (NAFLD)** hovořil P. Trunečka. Zdůraznil mj. význam zvýšené tělesné aktivity. Hepatotoxicité hypolipidemických léků se poté věnoval P. Urbánek, který shrnul, že při vyšetřování jater stanovujeme ALT, AST, bilirubin či hledáme jinou příčinu jaterního postižení (virozis). Prostá elevace ALT, AST však nemusí nic znamenat. Poškození jater hypolipidemiky je podle autora raritou stejně jako u ostatních léků. Autor téma uzavřel s tím, že statiny indukované poškození jater je mýtus.

O **sonografii karotid** u dětí hovořila Z. Urbanová. Provedla studii dětí průměrného věku 13 let, po aplikaci statinů došlo ke ztenčení IMT o mikromilimetry, bez léčby ke ztenčení nedošlo. Není však známo, jaké jsou normy IMT pro věk, etnickou skupinu a pohlaví u dětí.

Pro sonografické vyšetřování karotid v detekci preklinické aterosklerózy plédoval J. Piřha. Je velké množství nálezu tzv. šedé zóny při měření IMT a sono může přispět k rozhodnutí o léčbě. Závěrem zajímavé diskuze, která se na toto téma rozproutila, bylo konstatováno, že ne vždy vyšetřuje specialista na cévy a záleží též na kvalitě přístroje. Proto se doporučuje vyšetřování na specializovaných pracovištích.

Slavnostní Šobrovu přednášku pronesl V. Soška na téma **laboratorní markery aterosklerózy**. Zaznělo, že 50 % obyvatel ČR nezná svůj cholesterol. Upozornil na chyby při odběru, 60 % chyb je v neanalytické fázi. Hovořil o sporných markerech aterosklerózy, mezi které zařadil zvláště homocystein, Lp(a), Lp-PLA2 a CRP. Jistotou je snížení LDL, které vede ke snížení výskytu KVO, pravděpodobná norma LDL-c je asi 1 mmol/l, ne méně.

Hlavním neovlivnitelným rizikovým faktorem je věk.

V bloku přednášek **Hot Lines** přednesl místo nepřítomného autora M. Kvapila prezident kongresu M. Vrablík přehled preskripce hypolipidemik u 866 tisíc diabetiků v letech 2010–2013. LDL-c byl stanoven jen u 40 % diabetiků. Nejvíce byly ordinovány statiny – atorvastatin a rosuvastatin, byl zaznamenán pokles simvastatinu, na druhém místě byly fibráty a ezetimib. Preskripce fibrátů (8 %) je nedostatečná.

M. Vrablík představil též studii **IMPROVE-IT**. Pacientům v sekundární prevenci, kteří měli již příznivý LDL-c mezi 2–3 mmol/l, byl podán ezetimib + simvastatin a v kontrolní skupině jen simvastatin po dobu 2,5 roku. Bylo dosaženo poklesu LDL-c na 1,78 mmol/l v simvastatinové skupině, ve skupině ezetimib + simvastatin na 1,35 mmol/l po 6–7 letech. Ve sledované skupině neklesla celková a KV úmrtnost, došlo však k poklesu CMP, zvláště u pacientů s DM 2. V průběhu sedmi let nedošlo k žádným bezpečnostním problémům a k žádným nádorům.

R. Cífková uvedla pokračování studie **ADVANCE** (ADVANCE ON) šest let od jejího skončení. V roce 2007 bylo sledováno 12 tisíc diabetiků na indapamidu a perindoprilu, došlo ke snížení systolického i diastolického tlaku, poklesu celkové úmrtnosti o 14 % a KV úmrtnosti o 18 %. Průměrně šest let po ukončení studie vliv léčby stále přetrvává, celková úmrtnost klesla o 10 % a KV úmrtnost o 12 %.

D. Karetová hovořila o možnosti léčení hluboké žilní trombózy novými **antikoagulanty (NOAC) – dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu (studie EINSTEIN, RECOVER, AMPLIFY)**. Dosud byla indikace těchto léků v ortopedii po operacích a v prevenci embolizace při nevalvulární fibrilaci síní. NOAC jsou minimálně stejně účinná při méně častém krvácení. Pomocí NOAC lze léčit též hemodynamicky stabilní plicní embolii (low risk PE). Za negativa NOAC jsou považována: nutnost zohlednit renální funkci, otázka dobré compliance, vysoké náklady, nejsou data o léčení extrémní trombózy a masivní plicní embolie. Antidota mají rychlý účinek, jde o vyvážení protilátkou, nejsou ale dostatečné zkušenosti, je málo krvácejících pacientů. Nejsou data pro těhotné, děti a kojící ženy. Studie se vyhýbají pacientům s těžším postižením jater a ledvin.

Studie **ODDYSSEY** byly předmětem sdělení M. Vrablíka. Ve studiích byla aplikována monoklonální protilátka proti PCSK 9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9) alirokumab. PCSK 9 zvyšuje cholesterol tím, že brání recyklaci LDL receptoru na povrchu hepatocytů. Lék byl aplikován ve studii ODDYSSEY COMBI I pacientům, kteří nedosáhli cílové hladiny LDL-c. Došlo k poklesu LDL-c o dalších 40 %. Ve studii ODDYSSEY High HF byli zařazeni nemocní s familiární hyperlipoproteinémií, kteří přes maximální hypolipidemickou léčbu statinem i dalšími prostředky ke snížení LDL-c měli vstupní LDL-c vyšší než 4,1 mmol/l. V 52. týdnu studie byla průměrná hladina LDL-c u aktivně léčených 2,9 mmol/l, zatímco v placebové větvi se koncentrace LDL-c nezměnila. Bezpečnost i tolerance byly po celou dobu studie velmi dobré a srovnatelné mezi aktivní a placebovou větvi studie.

O skupině studií **PROFICIO (DECARTES, GAUSS-2, RUTHEFORD, TESLA part B a TAUSSIG)** hovořil V. Bláha. Pacientům byla ordinována dieta, statin a evelokumab, pacienti

v kontrolní skupině nedostali protilátku. Ve všech skupinách studií došlo k poklesu LDL-c mezi 17–60 %. Počet vedlejších účinků byl nízký a nebyl rozdíl mezi léčenou a placebovou skupinou.

O **vlivu gliflozinů** na KV riziko přednášela H. Rosolová. Po užití dapagliflozinu klesá HbA_{1c}, tělesná hmotnost a TK ve srovnání s léčbou metforminem. Kompenzatorně stoupá glukoneogeneze u některých pacientů, a tím i glykemie. Data o ovlivnění KV rizika zatím nejsou přesná, teprve velké studie prokážou vliv na KV mortalitu.

Na kongresu bylo uvedeno pět experimentálních prací, týkajících se významu **endoglinu** ve vývoji aterosklerózy, zvláště jeho vztahu k endoteliální dysfunkci v kombinaci s cholesterolem a zánětem. Dosud není známo, zda endoglin – membránový glykoprotein, lokalizovaný na povrchu buněk jako součást TGF beta – působí pozitivně nebo negativně.

Cenou ČSAT za nejlepší publikaci s tematikou aterosklerózy byla oceněna práce J. Rathauské, K Ježkové a jejich spo-

lupracovníků z Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové, která se právě endoglinu věnovala: „Endoglin se nevyskytuje s cévními adhezivními molekulami v aortě během aterogeneze u apo-E deficientních myší“. Studie ukázala, že endoteliální výskyt endoglinu je ve vztahu k aterosklerotickému procesu především v oblasti aorty mimo srdce. Endoglin není lokalizován spolu s VCAM-1 v cévní struktuře, takže se lze domnívat, že se nepodílí na leukocytární akumulaci v aortě apo-E deficientních myší během aterogeneze.

Kongres proběhl v tradičně přátelské a optimistické atmosféře, na které měl zásluhu nejen humor doc. Vrablíka, ale též výše zmíněné studie s novými léky, které dávají naději na další zlepšení terapie aterosklerózy v budoucnosti.

MUDr. Michal Fejfuša, CSc.

www.kzcr.cz

michal.fejfusa@seznam.cz

www.csgh.info