

22. kongres o ateroskleróze

6.–8. prosince 2018, Olomouc

Kristýna Čillíková¹, Michal Vrablík¹

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, Víť, 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⁺16⁺36⁻. 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 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 glykokalyx 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 nízko, 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.

