

# Zprávy z odborných akcí ČSAT

Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 3. 1. 2020

## V. česko-slovenská lipidová akademie

Mikulov, 18.–19. 10. 2019

Podzimní Česko-slovenská lipidová akademie v Mikulově, organizovaná ve spolupráci se Slovenskou asociáciou aterosklerózy (SAA), letos kromě odborných přednášek nabídla účastníkům workshopy a sérii panelových diskusí nad novými doporučenými postupy ESC/EAS pro management dyslipidemií.

Páteční program patřil v úvodu problematice diabetické dyslipidemie (doc. D. Karásek, FN v Olomouci) a terapii dyslipidemie v kontextu jaterních onemocnění – na toto téma pronesl přednášku doc. MUDr. B. Vohnout, Ph.D., předseda SAA. Poznamenal, že letos vydaná doporučení ESC/EAS pro management dyslipidemií (DLP) se jaterním enzymům detailněji nevěnují a spíše než o souhrn „tvrdých“ studijních dat jde o konsenzus autorů, jak vlastně jaterní transaminázy u pacientů s DLP v klinické praxi hodnotit: „Asi u 2 % pacientů dochází k přechodnému zvýšení ALT a pokračováním léčby se hladiny normalizují. Dlouhodobá léčba statiny je v těchto případech bezpečná. Guidelines dále říkají, že před začátkem hypolipidemické léčby by měla být zkontrolována hladina ALT a dále ještě jednou za 2–3 měsíce po započetí léčby. Pokud se neobjeví nějaké abnormality, další sledování jaterních funkcí není nutné.“ Guidelines také stále ještě doporučují kontrolu ALT při léčbě fibráty, a pokud jsou hodnoty vyšší, měl by být vyloučen abúzus alkoholu a jaterní steatóza. Pokud při kontrole přetrvává zvýšení koncentrací ALT nad 3násobek horního limitu, je doporučeno hypolipidemickou léčbu vysadit a pátrat po příčinách. Léčba by měla být obnovena po návratu jaterních enzymů do normy (kontrola za 4–6 týdnů) nebo po objasnění a vyřešení příčiny: „Americká Národní lipidová asociace pravidelně hodnotí, jaká je bezpečnost léčby statiny z pohledu jaterních onemocnění. Opět dochází k závěru, že účinek statinů na snížení kardiovaskulárního rizika významně převyšuje potenciální rizika poškození jater. Potvrzuje také evropská doporučení v oblasti hodnocení jaterních funkcí před zahájením hypolipidemické léčby,“ řekl doc. Vohnout a doplnil, že americká doporučení se věnují i podávání statinů při chronických onemocněních jater, jako jsou např. steatóza a steatohepatitida. Tato nejsou kontraindikací, stejně jako není kontraindikací statinové léčby kompenzovaná jaterní cirhóza nebo hepatitida B a C, autoimunitní hepatitida nebo stav po transplantaci jater. Statiny by však neměly být podávány pacientům s dekompenzovanou cirhózou a při akutním jaterním selhání.

A jak postupovat v případě, že jsou zvýšeny jaterní transaminázy < 3násobek horních hodnot a koncentrace celkového bilirubinu a kreatinkinázy (CK) jsou normě? Důležité je vyloučit steatózu jater a je možné zahájit léčbu statiny s pozdějším opakováním vyšetření jater. Pokud je celkový bilirubin vyšší a CK v normě, je doporučeno vyhodnotit osobní anamnézu a identifikovat např. Gilbertův syndrom. Statin v tomto případě kontraindikovaný není. „Pokud je zvýšený konjugovaný bilirubin, je situace jiná a pacient by měl být důkladně vyšetřen. Osobně takové nemocné raději posílám k hepatologovi,“ doporučil doc. Vohnout.

## Homocystein a kardiovaskulární riziko

Doc. MUDr. J. Lietava, CSc., z Centra experimentální medicíny SAV popsal aktuální stav poznání týkající se homocysteinu. Shrnuje, že zvýšené koncentrace homocysteinu jsou spojené s akcelerací aterosklerózy a KV-komplikací. Přesto stále není jasné, jakým způsobem homocystein působí. „Víme, že účinkuje přes oxidační stres. Může snížit hladinu NO, což je významný faktor ovlivňující antiagregaci a další důležité fyziologické funkce. Autooxidace homocysteinu iniciuje peroxidaci lipidů za vzniku superoxidových radikálů. Tím se modifikuje oxidace LDL-částic a iniciuje se atrogenese. Prooxidační efekt homocysteinu se projevuje i při deficitu kyseliny listové. Důležité je, že celý uvedený proces zasahuje také do metylace DNA, což je zřejmě klíčové pro hledání odpovědi na otázku, proč v některých studiích vede snížení homocysteinemie ke snížení rizika iktů a v jiných má protichůdné účinky,“ popsal doc. Lietava.

Epidemiologické studie ukázaly, že homocystein je nezávislý KV-rizikový faktor a podílí se v 10 % na celkové úmrtnosti. Zvýšení homocysteinemie o 5  $\mu\text{mol/l}$  zvyšuje riziko KV-příhod o třetinu. Prevalence hyperhomocysteinemie je zhruba 5% ve všeobecné populaci a 14 až 17% u vysoce rizikové populace. Není však jasné, zda v prevenci KV-příhod funguje snižování hyperhomocysteinemie. Podle doc. Lietavy zřejmě vzniká k tzv. U-křivka, jak ukázala např. studie HOPE2, v níž podávání vitaminů skupiny B snižovalo tloušťku intima-media, ale jen do určité doby: „Pokud se ve studiích vyloučili nemocní s poruchami vstřebávání, léčba hyperhomocysteinemie přinášela více než 20% pokles KV-příhod, přičemž se dle tzv. homocysteinového konsenzu za normální koncentraci homocysteinu považují hodnoty do 15  $\mu\text{mol/l}$ .

Mezi faktory zvyšující homocysteinemii patří vegetariánství a veganství (těžké deficiency vitamínu B<sub>12</sub>), malnutrice s deficitem kyseliny listové (vyskytující se až u 40 % geriatrické populace) a sedanterizmus. Zajímavé jsou stavy spojené s mírnou hyperhomocysteinemií, mezi které patří malignity nebo neuropsychiatrické poruchy – mnohé práce ukazují, že homocystein ovlivňuje vyšší neuropsychické funkce a jeho snížení může v léčbě těchto onemocnění pomoci.

Jak už bylo uvedeno, v některých studiích bylo pozorováno snížení rizika cévních mozkových příhod (CMP) při léčbě hyperhomocysteinemie, nicméně podle amerických doporučení pro léčbu CMP není toto opatření doporučováno a stejně tak není indikován rutinní screening hyperhomocysteinemie u pacientů s ischemickou CMP. Zdá se ale, že intervenování homocysteinemie je k něčemu dobré – některé studie naznačují, že pokud se zvýšená hladina homocysteinu hodnotí u pacientů se středním a vysokým KV-rizikem, dochází k dalšímu zpřesnění míry rizika, podle jiných prací zase strukturalizace hladin homocysteinu ve vztahu k léčbě pravastatinem identifikuje pacienty vyžadující intenzivnější léčbu.

Z léčby hyperhomocysteinemie podle doc. Lietavy nejvíce profitují nemocní, kteří se dostali na hodnoty < 7,8 μmol/l. Stále však není jasné, pro jaké pacienty je tato léčba vhodná a jak má být intenzivní. „Víme, že u většiny onemocnění léčba homocysteinemie není třeba, protože neovlivňuje další osud pacienta. Lze uzavřít, že léčba mírné a středně těžké hyperhomocysteinemie v prevenci a léčbě KV-onemocnění nemá oporu v důkazech a nelze ji paušálně doporučit. Paušálně nelze doporučit ani testování mutací MTHFR v prevenci a léčbě mírné a středně těžké hyperhomocysteinemie, stejně jako plošný screening homocysteinemie v běžné populaci. Vyšetření homocysteinemie u pacientů ve vysokém riziku může přinést dodatečnou informaci o výši jejich srdečně-cévního rizika,“ shrnul doc. Lietava.

## Doporučení pro léčbu dyslipidemií – stav v roce 2019

V sobotu dopoledne probíhaly panelové diskuse o nových guidelineech. Prof. MUDr. M. Vrablík, Ph.D., předseda ČSAT, mimo jiné připomněl, že letošní doporučení přináší modifikaci známé tabulky SCORE – poprvé se rozšiřuje stratifikace KV-rizika až do kategorie 70 let věku. Podle prof. Vrablíka má určitý význam především pro země s nižším základním KV-rizikem. Druhou modifikací tabulky SCORE je pak to, že je vypuštěn oddíl s koncentrací celkového cholesterolu 8 mmol/l, protože osoba s takovými hodnotami je suspektní z familiární hypercholesterolemie (FH) a vyžaduje jiný způsob hodnocení. U věkových kategorií < 40 let věku, u nichž by bylo třeba přesnějších stratifikačních pomůcek, nepřináší guideliney nic nového, opřít se stále lze jen o tabulku relativního rizika. Doporučovány jsou používání on-line skórovacích nástrojů, jako je např. heartscore.org, který lze využít k názorné edukaci nemocného. V současnosti se připravuje rekalibrace tohoto nástroje podle guidelineech 2019.

Za zmínku stojí také doporučeními propagovaný koncept cévního věku jako nástroje edukace pacienta. Např. pomocí tabulek SCORE, v nichž jsou procenta rizika nahrazena roky

cévního věku, lze pacientům názorně ukázat, jak kvůli rizikovým faktorům jejich cévní věk předbíhá věk kalendářní.

V panelové diskusi zazněla také důležitá myšlenka, že navzdory expanzi diagnostických a skórovacích systémů je důležité věnovat pacientovi dostatek času a pečlivě odebrat osobní a rodinnou anamnézu, která může poukázat na řadu počínajících problémů třeba u mužů s erektilní dysfunkcí, žen s předčasnou menopauzou apod.

Co se týká snížení cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C) u pacientů ve středním, vysokém a velmi vysokém KV-riziku, hodnotili účastníci tyto změny jednoznačně pozitivně: lékařům je vysláno jasné poselství o důležitosti snižování hodnot LDL-C. Vzhledem k tomu, že podle studie EUROASPIRE jen méně než polovina pacientů v sekundární prevenci dosahuje hodnot LDL-C < 1,8 mmol/l, je žádoucí, aby byla naléhavost léčby hypercholesterolemie potvrzena, a jak uvedla MUDr. L. Fábryová, Ph.D., mohla by nová doporučení vést ke zlepšení terapeutické inercie a zefektivnění hypolipidemické léčby dostatečnou titrací a využíváním kombinací. Jak doplnil prof. MUDr. V. Soška, CSc., od poloviny letošního roku nemají statiny v ČR žádná indikační omezení a ezetimib mohou u pacientů, kteří nedosahují kompenzace LDL-C pomocí maximální dávky statinů, předepisovat lékaři všech odborností.

## 23. kongres o ateroskleróze

Plzeň, 5.-7. 12. 2019

23. výroční kongres ČSAT se konal v Plzni a vůbec poprvé také na Mikuláše – i proto byla nálada ještě předvánočně slavnostnější než jindy. Nechyběly bloky zaměřené na tradiční témata ani zahraniční přednášející. Blok mezioborových sdělení tentokrát připravila Česká revmatologická společnost ČLS JEP.

Hosté, kteří letos přijali pozvání vystoupit na kongresu, byli opět významní: prof. Lale Tokgözoğlu, současná prezidentka Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS), v Plzni rozebrala klíčové body nových doporučení ESC/EAS pro management dyslipidemií, a prof. Arnold von Eckardstein z University of Zurich se věnoval postavení HDL-částic v procesu aterosklerózy. Na kongres zavítaly i známé domácí tváře oboru psychiatrie a psychologie: prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRC Psych., se spolu s prof. PhDr. Radkem Ptáčkem, Ph.D., z Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze zaměřili svoji pozornost na stále více akcentovanou problematiku adherence pacientů, která je u chronických metabolických onemocnění tradičně nízká. Původních výzkumných sdělení v posterové sekci bylo jednadvacet. V září vydané evropské doporučené postupy pro management dyslipidemií obsahují řadu důležitých novinek, proto jim byl na kongresu věnován hodinový diskusní blok za účasti předních odborníků souvisejících oborů. Letos již potřetí ČSAT podpořila konání edukačního semináře pro pacienty s familiární hypercholesterolemii (FH), který organizovala společnost Diagnóza FH, z.s. O prevenci infarktu myokardu na semináři promluvila prof. MUDr. H. Rosolová, DrSc., z Centra preventivní kardiologie FN v Plzni, a praktické aspekty jídelníčku v KV-prevenci shrnula V. Boháčová, DiS. Program kongresu v sobotu 7. prosince uzavřela sekce Hot lines re-

agující na aktuální dění v oblasti klinických studií. Významným hostem této sekce, který promluvil o výsledcích studie COMPASS, byl prof. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., první místopředseda České kardiologické společnosti.

Během dvou pracovních večerů byla udělena tradiční ocenění ČSAT. První místo v publikační soutěži za rok 2019 obsadila Mgr. T. Dusilová z Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha s článkem v časopise American Journal of Clinical Nutrition zabývající se rozdílnými účinky podávané fruktózy a glukózy na složení tuku v játrech. Druhé místo obsadil Mgr. M. Vicen Farmaceutické fakulty v Hradci Králové za publikaci článku ve FASEB Journal o roli endoglinu při cholesterolem indukované endoteliální a vaskulární dysfunkci in vivo a in vitro. O třetí místo se podělily dvě autorky: MUDr. A. Krajčoviechová, Ph.D., z Centra kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha, a Mgr. Soňa Kauerová (rozená Čejková), Ph.D., z Laboratoře pro výzkum aterosklerózy, IKEM Praha. V posterové soutěži byli oceněni: Mgr. H. Kubátová za práci Vztah subpopulací makrofágů k sonografickým ukazatelům (ne)stability karotického plátu, M.Sc. Ivone Cristina Igreja e Sá za práci Soluble endoglin, cholesterol and bile acids metabolism in NASH mouse model a Ing. Jan Šilhavý, Ph.D., za práci Snížené množství mitochondriální acyl-koenzym A syntetázy (Acsm3) může přispívat k hypertriglyceridemii u polydaktálního kmene laboratorního potkana. Laureátům soutěže budou uhrazeny náklady spojené s účastí na 24. kongresu ČSAT v Brně v prosinci 2020.

Na kongresu o ateroskleróze nemohla chybět problematika FH a s ní souvisejícího projektu MedPed. Proběhl pracovní oběd center MedPed, odborný blok věnovaný FH a také bylo uděleno ocenění pracovníkům a centrům MedPed. Za

dlouhodobý přínos v oblasti diagnostiky závažných dyslipidemií a za zásluhy o rozvoj projektu MedPed byl oceněn Mgr. Lukáš Tichý, Ph.D. Vynikajícím centrem MedPed v roce 2020 se stala Třebíč a MUDr. Jan Lacko a IKEM Praha a prof. MUDr. Věra Adámková, CSc. a MUDr. Janka Franeková, Ph.D.

### Kardiovaskulární riziko a revmatická onemocnění

Na poli vztahů mezi dnou a KV-rizikem stále panují určité kontroverze, které v rámci bloku České reumatologické společnosti ČLS JEP shrnul prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. Jedna z nich je, jak se dívat na hyperurikemii. Je nezávislým rizikovým faktorem KV-onemocnění (KVO)? Bohužel to zatím není jednoznačné. Dalšími kontroverzemi např. je, zda se liší situace u asymptomatické hyperurikemie a dnové artritidy, zda terapie hyperurikemie snižuje riziko KVO nebo které pacienty s hyperurikemií vůbec léčit. „Jedna ze studií ukázala, že dlouhodobá normalizace hladiny kyseliny močové měla ochranný vliv na ledviny. Co se týče ovlivnění kardiovaskulárního rizika, máme poměrně málo dat. Menší randomizované studie například naznačily, že inhibitory xantinoxidázy zlepšují endoteliální dysfunkci a oxidační stres nebo se ukázalo, že alopurinol v dávce 600 mg denně vedl k regresi masy levé komory u téměř 70 pacientů s ICHS a zvyšoval jejich schopnost cvičení,“ řekl prof. Pavelka. Podle jedné z metaanalýz pak alopurinol snižoval systolický krevní tlak u pacientů léčených i neléčených na hypertenzi a diastolický tlak u léčených hypertoniků. Jak konstatoval prof. Pavelka, zatím nejsou k dispozici přesvědčivé důkazy o tom, že snížení koncentrace kyseliny močové v krvi snižuje KV-riziko. Význam intervence spočívá především ve snížení atak dny a nefrolitiázy. Připomněl také, že podle Evropské ligy proti



revmatismu (EULAR) je v terapii dny aktuální koncept „treat-to-target“, tedy léčba k cíli založená na pravidelném hodnocení a adjustaci léčby. Na začátku léčby dny je stanovení terapeutického cíle (u pacientů s dnou koncentrace kyseliny močové < 360 mikromol/l a < 300 mikromol/l u pacientů s dnavými tofy), edukace pacientů a profylaktická léčba (nyní se u každého pacienta doporučuje při zahájení hypourikemické léčby podat na dobu 3–6 měsíců malou dávku kolchicinu). Doporučuje se také zahajovat léčbu alopurinolem v menší dávce a postupně ji titrovat – je to jednak prevence alergií a jednak by prudké snížení hyperurikemie mohlo vyvolávat nové dnové ataky. „Většinou dosáhneme cíle v první linii léčby. Pokud ne, v druhé linii je možné podat febuxostat. Nyní bude dostupné také nové urikosurikum lesinurad. K léčbě hyperurikemie jsou indikováni nemocní s dnou s častými atakami akutního zánětu, s chronickou tofózní dnou, destrukcí kloubů a urolitiázou. S otázkou jsou nemocní s řídkými záchvaty dny a opakovanými asymptomatickými hyperurikemiemi > 540 mikromol/l. U nich by každopádně měly být hladiny kyseliny močové monitorovány v intervalu 6 měsíců. U pacientů s dnou je rovněž důležité hodnotit renální funkce, poprvé v době diagnostikování a po té v pravidelných intervalech. Jak podotkl prof. Pavelka, u dny bohužel nejsou známy prediktory odpovědi na léčbu ani prediktory průběhu choroby.

Mezi důležité komorbidity u dny patří arteriální hypertenze (u cca 50 % pacientů), poškození ledvin, diabetes (u 20 %) nebo dyslipidemie (u 80 %). Komorbidity asociované s dnou by měly být řádně léčeny a sledovány, je však třeba pamatovat na to, že léky používané k léčbě přidružených onemocnění mohou ovlivňovat, resp. zhoršovat metabolismus kyseliny močové. Nelze proto opomíjet zásady životního stylu jako snížení tělesné hmotnosti, pravidelné cvičení, preference nízkotučných mléčných výrobků, abstinence alkoholu, omezení slazených nápojů, těžkých jídel a nadměrného požívání masa a mořských plodů.

Revmatoidní artritida (RA) je nejčastější autoimunitní zánětlivou chronickou ortopatií – postihuje asi 1 % populace a je asi 5krát častější u žen středního věku. Většinou se jedná o symetrickou polyartritidu zasahující zpravidla drobné klouby nohou

a rukou, s progredujícím charakterem. Standardní mortalita je asi 1,7krát vyšší u etablované RA ve srovnání se zdravou populací. „Hlavní příčinou úmrtí pacientů jsou kardiovaskulární komorbidity. Tento trend se za posledních zhruba 5 dekád nezměnil. Příčinou je časnější nástup a rychlejší progresse aterosklerózy a vyšší náchylnost pacientů k ruptuře plátů. Uplatňuje se navíc lipidový paradox: při zvýšeném systémovém zánětu dochází paradoxně k poklesu koncentrací většiny lipidů a při systémové protizánětlivé léčbě dochází k normalizaci stavu,“ řekl MUDr. M. Tomčík z RÚ v Praze. Doplnil, že existují ovšem i netradiční a pro nemoc specifické rizikové faktory, které dokážou vysvětlit další část KV-rizika (trvání a aktivita RA a systémové zánětlivé parametry). Dle MUDr. Tomčíka se rozvíjí KV-riziko u pacientů s RA velmi záhy – už v prvním roce choroby se pomocí ultrasonografie dá detekovat zvýšená prevalence subklinické aterosklerózy. Absolutní 10leté KV-riziko je u RA stejné jako u zdravého člověka, který je ale o 5 až 10 let starší. Nejvyšší KV-riziko je přítomno u pacientů s pozitivními revmatoidními faktory a s diagnózou RA stanovenou do 50 let věku. Dokonce bylo detekováno vyšší riziko infarktu myokardu (IM) už 2 roky před manifestací RA. Při RA je asi o 48 % zvýšeno riziko všech KV-chorob, o 68 % je zvýšeno riziko IM, o 40 % riziko iktu a o 87 % riziko městnavého srdečního selhání. Dle metaanalýzy z roku 2017 ke zvýšení KV-rizika o 47 % přispívá také léčba RA glukokortikoidy. Základní pilíř terapie, metotrexát (MTX), má naopak protektivní efekt: KV-riziko snižuje o 28 %. AntiTNF léky snižují KV-riziko také: riziko všech KV-příhod o 30 %, riziko IM a CMP o 41 %. Podstatné je, jak pacient na antiTNF léčbu odpovídá. Pacienti s dobrou odpovědí mají riziko relativně nejbližší zdravé populaci, zatímco při suboptimální odpovědi je KV-riziko stále zvýšené. „Biologické léky jsou na tom s kardiovaskulární protektivitou podobně jako antiTNF. O nových lécích, inhibitech Janusovy kinázy, zatím víme jen to, že při jejich podávání nebylo prokázáno zvýšené srdečně-cévní riziko,“ uzavřel MUDr. Tomčík.

Celý článek o odborném programu kongresu najdete na [www.athero.cz](http://www.athero.cz) v sekci Novinky.