

24. virtuální kongres o ateroskleróze

Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu, z.s.

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 10. 1. 2021

Zajímavosti z odborného programu

Rok 2020 přinesl do života celé společnosti mnoho změn a nečekaných zvrátů, a tak si i kongres o ateroskleróze odbyl svou virtuální premiéru. Změna formátu akce si sice vyžádala změny v programu, ale i tak prošla vysílacím studiem řada zajímavých speakerů. Účastníci on-line kongresu museli oželeť oblíbené kuloárové diskuse, ale neztratili možnost diskutovat s přednášejícími.

Nespornou výhodou virtuálních kongresů je možnost zpětného zhlédnutí vybraných přednášek a nejinak je tomu u 24. kongresu o ateroskleróze – záznam akce bude k dispozici na www.atherotv.cz až do konce března 2021.

Během kongresu proběhlo také tradiční předání Cen ČSAT za rok 2020: ocenění za nejlepší původní práci publikovanou v odborném časopise získal MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D. z Centra kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha [1], cenu za nejlepší publikaci získala PharmDr. Barbora Vítverová, Ph.D. z Farmaceutické fakulty v Hradci Králové [2]

Společnost ocenila také tři nejlepší posterové prezentace, výherkyněmi se staly M.Sc. Ivone Cristina Igreja e Sá, MUDr. Eva Vejražková a Mgr. Katarína Tripská.

Klinická realita dosahování cílových hodnot LDL-C

Analýza českých dat 3 studií EUROASPIRE III-V, které proběhly v letech 2006–2017, ukázala, že dávkování statinů v reálné klinické praxi ještě ani zdaleka neodpovídá náležitému standardu. Autor analýzy, doc. MUDr. Otto Mayer, CSc., uvedl, že od roku 2006 došlo k významnému poklesu LDL-C, a to z 2,55 na 2,02 mmol/l, tedy v průměru o 0,5 mmol/l během 10 let. V roce 2006 monoterapii statinem užívalo asi 80 % pacientů v sekundární prevenci a v roce 2016 to bylo 89 %. Bohužel se k lepšímu nevyvíjelo zastoupení kombináční terapie, dokonce v současnosti pokleslo (statin + ezetimib pouze 1,7 % pacientů v roce 2016–2017). Popsaný pokles LDL-C byl zřejmě způsoben vyššími dávkami statinů: v roce 2006 nebyly prakticky vůbec využívány vysoké dávky statinů, o 10 let později je užívalo již 23 % pacientů, po infarktu myokardu by měl nejvyšší tolerovanou dávku statinu užívat prakticky každý nemocný, tedy asi 90 %. Jako hlavní důvod pro nenavyšování dávek statinů se nejčastěji uvádějí obavy ze statinové myopatie. Studie EUROASPIRE však uka-

zuje, že přibližně 21 % pacientů mělo vyšší než normální hodnoty CK, ale pouze 0,8 % osob je mělo více než 4-násobně zvýšené. Ve vzorku nebyl žádný pacient, který by měl ještě vyšší hodnoty CK. Reálná hrozba statinové myopatie je tedy v běžné praxi velmi nízká.

Je COVID-19 cévní onemocnění?

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., se věnovala aktuálnímu tématu onemocnění COVID-19. V loňském roce byla publikována práce P. Libby [3], která hledala argumenty pro tvrzení, že COVID-19 je ze své podstaty onemocněním endotelu. Svědčí pro to jak patofyziologické mechanismy onemocnění, tak jeho komplikace. Při onemocnění COVID-19 dochází k expresi cytokinů, všech zánětlivých markerů vytvářených endotelovou buňkou, které se vzájemně stimulují. Prozánětlivé cytokiny následně stimulují další buňky, především jaterní, a ty exprimují fibrinogen, PAI-1, CRP, tedy všechny prokoagulační a prozánětlivé faktory. Důsledkem může být arteriální, ale častěji žilní trombóza. Tato kaskáda slouží autorům k tvrzení, že ve fázi cytokinové bouře by se už mělo léčit (inhibitor IL-alfa a IL-beta1, anakinra a kanakinumab, inhibitor IL-beta1). Právě tyto léky se testují a možná se stanou léčbou první volby u těžké cytokinové bouře. Zatím se používají také kortikoidy, případně kolchicin, které působí v prozánětlivé fázi procesu. Důležité je, že i statiny i blokátory RAS patří mezi léky, které by měly být použity, resp. u pacientů s COVID-19 by neměly být vysazeny. Až u třetiny pacientů hospitalizovaných pro COVID-19 se objevuje také plicní embolie in situ, a proto International Society on Thrombosis and Haemostasis doporučuje, aby všichni pacienti s infekcí SARS-CoV-2 dostávali profylaktickou léčbu nízkomolekulárním heparinem. Pacienti se SARS-CoV-2 a vysokou hladinou D-dimerů by měli být plně antikoagulováni. Velkou pozornost vzbudil rovněž fakt, že u pacientů s COVID-19 může docházet k poškození myokardu. U 7–17 % osob s COVID-19 bylo dokumentováno zvýšení koncentrací troponinů nebo NT-pro-BNP (či BNP). Příčin může být celá řada, může jít např. o přímou replikaci viru v myokardu, nebo celková imunitní reakce a systémový zánět poškodí myokard. Zásadní škodlivý vliv může mít i sama hypoxie. Vůbec nejčastější kardiovaskulární komplikací COVID-19 je myokarditida. Objevuje se především u těžších forem COVID-19, jde nejčastěji o primární poškození myokardu. Častěji jsou postiženy osoby na ventilační podpoře, s ARDS, akutním poškozením ledvin,

trombotickými příhodami. Předpokladem postižení je replikace viru v kardiomyocytech a systémový zánět. Dalším poškozením může být akutní infarkt myokardu (AIM), a to u pacientů, kteří již mají aterosklerózu koronárních tepen a zánět, hypoxemie a imobilita u nich zvyšují nestabilitu aterosklerotického plátu, na který nasedne trombóza a dojde k AIM 1. typu. Stejně tak ale může dojít k AIM 2. typu nebo k trombóze ve stentu. Myokarditida a AIM postihují 7–17 % pacientů s COVID-19 [4]. Další, neméně závažnou komplikací COVID-19, může být arytmie, nejčastěji tachykardie, jejíž příčinou může být virová myokarditida nebo těžká hypoxemie a elektrolytová dysbalance, ale i některé léky na COVID-19, které prodlužují Q-T interval.

Vztahy mezi aterosklerózou a zhoubnými nádory

Obecnější úvod do vztahů mezi zhoubnými nádory a aterosklerózou (AS) nabídl prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D. Uvedl, že vztah AS a nádorových onemocnění je komplexní – mají společné rizikové faktory, při systémové onkologické léčbě dochází k poškození cév a při nádorovém bujení se rozvíjí také systémová zánětlivá reakce, jejíž markery jsou společné s markery AS procesu. Většina léků ze skupiny chemoterapie má účinky myelotoxické a toxické pro trávicí trakt. Jiná léčiva mají specifické toxické účinky (kardiotoxicita, nefro- a neurotoxicita). Moderní cílená léčba míří na mechanismy spojené s nádorovým růstem. I ona ale přináší nové spektrum toxicity. Inhibitory EGFR jsou spojeny s hypomagnezemií, inhibitory mTOR s hypertriglyceridemií a poruchami glukózového metabolismu, inhibitory VEGF s proteinurií.

Souvislost neopterinu s AS a nádory vedla olomoucké onkology k projektu, v němž sledovali korelaci rizikových faktorů a ukazatelů AS s ukazateli zánětu [5]. Část sledování byla provedena u nemocných s karcinomem prsu – osoby s metastázami měly výraznější systémovou reakci a měly také signifikantně větší tloušťku intimy-medie (IMT).

Příchod kurativní léčby germinálních nádorů přinesl poznání, že onkologičtí pacienti mají významně vyšší riziko komplikací AS, resp. akutního IM nebo nestabilní anginy pectoris [6]. Další práce ukázala, že po vyléčení nemocných s testikulárními nádory výrazně roste riziko KV-komplikací [7]. Se zlepšením prognózy nemocných s nádory tak stále více vyvstává následný problém aterosklerotický. Sledování nemocných musí proto mít za cíl nejen detekci recidivy či duplicitního nádorového onemocnění, ale zásadní je i dlouhodobá strategie prevence a časně detekce AS u nemocných s nádory.

Studie EVAPORATE: omega-3 mastné kyseliny a aterosklerotický proces

Doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., se věnoval studii EVAPORATE [8]. Studie se snažila zjistit, jak podávání omega-3 mastných kyselin ovlivňuje koronární aterosklerózu. Zahrnula osoby starší 45 let, které měly na koronárních tepnách alespoň jednu stenózu > 20 %. Těmto nemocným byl podáván ikosapent etyl v dávce 4 g denně. Vstupní hodnoty trigly-

ceridů (TAG) se pohybovaly mezi 1,5–5,6 mmol/l a LDL-C do 2,9 mmol/l. Autoři hodnotili koronární aterosklerózu pomocí neinvazivní CT-angiografie. Její výhodou je vyšetření celého koronárního stromu, nikoli jen určitého segmentu. Už japonská studie před 5 lety jasně ukázala, že progresse koronární AS prokázaná na CT zásadním způsobem zvyšuje riziko koronárních příhod – jde tedy o dobrý marker rizika [9]. Pacienti absolvovali vstupní a kontrolní CT-vyšetření po 18 měsících, užívali buď ikosapent etyl nebo placebo. Autoři studie se zaměřili na tzv. LAP plát (Low Attenuation Plaque), který má v CT-obrazu projasnění. Obsahuje nekrotickou tkáň, která je silným rizikovým faktorem koronárních příhod. LAP významně koreluje se vznikem příhod, a to nejvíce ze všech typů plátů, které lze vidět na CT. Studie měla 40 v každé větvi, a to vzhledem k tomu, že používala neinvazivní metodu vyšetření cév. Ve studii také bylo 70 % diabetiků.

V koncentracích TAG nebyl na konci sledování překvapivě žádný rozdíl. Hladina LDL-C byla dokonce snížena více v placebové větvi. Nárůst LAP typu plátů byl snížen v intervenované větvi a LAP pláty naopak významně narostly v placebové větvi. Ve změnách objemu plátů došlo k významné redukci o 9 %. V placebové skupině byl zaznamenán nárůst o 11 %, byť pacienti užívali statiny. U diabetiků ve studii došlo k významné regresi plátů. Je důležité, že došlo k zamezení progresse kalcifikace plátů.

Příčiny regrese plátů zůstávají nejasné, neboť změny lipidů byly stejné v obou skupinách, navíc cílová hodnota LDL-C vůbec neodpovídá dosažené změně objemu plátů – tento jev se vysvětluje pleiotropními účinky ikosapent etylu. Velikost regrese a změny složení plátů nelze podle doc. Kovárníka srovnávat s hodnotami dosaženými ve studiích využívajících intravaskulární zobrazení.

Studie ELIPSE: léčba by-passem LDL-receptorů

Prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc., představil výsledky studie ELIPSE [10], která studovala monoklonální protilátka proti ANGPTL3 evinakumab. Ten působí nezávisle na funkci LDL-receptorů a snižuje koncentrace LDL-C o téměř 50 %. ANGPTL3 je podobný hormonu produkovanému v játrech, který inhibuje lipoproteinové a endotelální lipázy. Výsledkem je snížení koncentrací LDL-C a TAG a dochází také ke snížení hodnot HDL-C. Tento protein byl objeven v roce 2002 – mutace ANGPTL3 u myši vedla k nízkému LDL-C, TAG a HDL-C. V roce 2008 pak byla zjištěna loss-of-function mutace v ANGPTL3 vedoucí k 41% snížení výskytu ICHS u lidí. ANGPTL3 lze ovlivnit třemi strategiemi – inaktivací cirkulujícího ANGPTL3 monoklonálními protilátkami (evinakumab), inaktivací tvorby v játrech pomocí antisense oligonukleotidů, nebo indukci loss-of-function mutace pomocí editační technologie „stříhání genů“ CRISPR-cas9.

Takzvané ztrátové varianty v genu kódujícím ANGPTL3 jsou spojeny s hypolipidemií a ochranou před KV-příhodami. Evinakumab se ve studii ELIPSE ukázal jako účinná terapie u homozygotů FH. Tato dvojitě zaslepená studie 3. fáze ran-

domizovala 65 pacientů buď k léčbě evinakumabem jednou měsíčně nebo k placebo. Primárním cílem byly změny LDL-C za 24 týdnů – evinakumab vedl ke snížení LDL-C o 49 % ve srovnání s placebem. Lék byl ve studii podáván intravenózně, ale souběžná studie testuje subkutánní podání v režimu jednou za týden nebo jednou za 14 dní.

Pacienti ve studii byli mladší, nebyli obézní a prakticky všichni měli KV-onemocnění v osobní anamnéze. Velká část z nich měla prakticky nulovou aktivitu LDL-receptorů. Byli silně předléčeni, (30 % LDL-aféze), 75 % užívalo inhibitory PCSK9, statiny a ezetimib byly samozřejmostí. Více než polovina užívala 3kombinační léčbu hypolipidemiky. Přesto měli i při maximální statinové léčbě výchozí hodnoty LDL-C 6–7 mmol/l. Za 24 týdnů hodnoty při léčbě evinakumabem poklesly o 47 %, zatímco u placebo stouply o 1,9 %. Mezi skupinový rozdíl byl tedy -49 procentních bodů (95% CI -65,0 až -33,1; $p < 0,001$). V aktivní větvi došlo k průměrnému snížení LDL-C o 3,5 mmol/l. Účinnost se prokázala jak u genetických variant hoFH 0/0 (aktivita LDL-receptorů do 2 %) vs placebo (-43,4 % vs +16,2 %), tak u nonnulových (aktivita LDL-receptorů do 15 %) variant (-49,1 % vs -3,8 %). Významně byly sníženy také koncentrace triglyceridů, a to až o 50 %. Evinakumab je proto uvažován i jako slibná molekula pro pacienty s těžkou hypertriglyceridemií a recidivujícími pankreatitidami, koncentrace Lp(a) nebyla prakticky ovlivněna vůbec. Tento lék bude jistě vhodný i do kombinace včetně léčby LDL-aféze.

ORION 11: umlčováním k cíli

Výsledky studie ORION 11 [11] dokumentující účinek inkliširanu komentoval prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. Nová léčba využívá umlčování přepisu genetické informace na úrovni mRNA pomocí malých oligonukleotidových fragmentů, z nichž jedním je inkliširan, komplementární k messengerové RNA pro protein PCSK9. Jde o unikátní a nový mechanismus působení s velice dlouhou účinností.

Ve studii ORION 11 byla použita dávka 300 mg inkliširanu. Druhá injekce byla aplikována 3 měsíce po první, a dále pak jednou za půl roku. Komparátorem bylo placebo. Do studie byla zahrnuta populace vysoce rizikových osob, které nemusely být nutně po KV-příhodě, stačilo riziko ekvivalentní manifestní KV-příhodě. Účastníci studie museli však být dobře předléčeni maximální dávkou statinů s ezetimibem.

Sledován byl pokles LDL-C, pokles LDL-C v čase, nežádoucí účinky léčby a výskyt KV-příhod. Ve studii bylo podáno asi 3 000 aplikací inkliširanu a 1 125 pacientů-roků expozice této terapii, což představuje poměrně robustní data získaná během 18měsíčního sledování, které dokončilo 95 % subjektů studijní populace.

Téměř 90 % pacientů mělo vstupně manifestní ASKVO v osobní anamnéze. Celkem 95 % v obou větvích užívalo statin a stejné procento vysoce intenzivní dávku statinu. Využití ezetimibu se pohybovalo pod 10 %, což dokumentuje situaci v běžné klinické praxi. Vstupní LDL-C byl 2,7 mmol/l.

Inkliširan vedl za 18 měsíců léčby ve srovnání s placebem k dalšímu poklesu LDL-C o 50 %. LDL-C suprese byla v souladu s předchozími studiemi ORION 9 a 10 trvalá a velmi konzistentní. I 3 měsíce po aplikaci injekce stále přetrvával efekt 50% snížení LDL-C.

Exploratorní data jsou pozitivní: ukazují 25% pokles KV-příhod. Výskyt KV-mortality byl prakticky stejný, výskyt cévních mozkových příhod snížen na 25 % a infarkty myokardu poklesly přibližně o 50 %. Bezpečnost léčby inkliširanem byla srovnatelná s placebem.

Literatura

1. Wohlfahrt P, Bruthans J, Krajčoviechová A et al. Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) and 20-year risk of cardiovascular mortality and cancer. *Eur J Intern Med* 2020; 79: 63–69. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.034>>.
2. Vitverova B, Najmanova I, Vicen M et al. Long term effects of soluble endoglin and mild hypercholesterolemia in mice hearts. *PLOS ONE* 2020. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233725>>.
3. Libby P, Lüscher T et al. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41(32): 3038–3044. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>>.
4. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 802–810. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>>.
5. Melichar B, Kalabova H, Ugermann L et al. Carotid intima-media thickness and laboratory parameters of atherosclerosis risk in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2012; 32(9): 4077–4084.
6. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 18(8):1725–1732. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1725>>.
7. Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular Disease as a Long-Term Complication of Treatment for Testicular Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1513–1523. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.173>>.
8. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020, 41(40): 3925–3932. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652>>.
9. Motoyama S, Ito H, Sarai M et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2015, 66(4): 337–346. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.069>>.
10. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 711–720. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>>.
11. Ray KK, Wright RS, Kallend D. [ORION-10 and ORION-11 Investigators]. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1507–1519. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>>.