proLékaře.cz | 3.5.2024

je totiž často „pseudointolerancí" a podle prof. Vrablíka jistě není racionální, aby inovativní a vysoce nákladnou léčbu dostávali pacienti, kteří z nějakého důvodu nechtějí užívat statiny i když by terapii tolerovali. Jinými slovy, měla by přetrvávat snaha udržet pacienty na statinové léčbě. V dokumentech SÚKL je statinová intolerance definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace kreatinkinázy (CK) po vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující čtyřnásobek horních mezí bez klinické symptomatologie. Efekt terapie inhibitorem PCSK9 je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán musí být v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu terapie. Otevřená zůstávají jednání o tom, která centra v ČR budou moci léčbu inhibitory PCSK9 předepisovat, resp. jednání byla uzavřena s VZP a stále probíhají s jednotlivými pojišťovnami v rámci Svazu zdravotních pojišťoven. Jak uvedl prof. Vrablík, na základě konsenzu zdravotních pojišťoven (ZP) a tří odborných společností (kardiologické, internistické a ČSAT) byla vybrána všechna komplexní KV centra a všechna centra vysoce specializované KV péče, tj. celkem 23 zdravotnických zařízení. Dále byla vybrána centra MedPed, která jsou definována jako centra stojící mimo výše uvedená KV centra a obsluhující více než 150 registrovaných pacientů s FH. „Třiadvacet center jsme definovali jako nepodkročitelné minimum pro první vlnu jednání o ustanovení center pro léčbu inhibitory PCSK9. V současné době je situace taková, že tento návrh obdrželi zástupci pojišťoven a zatím akceptovali to, že tento seznam dostali. Dalším krokem bude, že managementy vybraných zdravotnických zařízení vyzvou pojišťovny k jednání o uzavření dodatků ke smlouvám o centrové péči na inhibitory PCSK9. To je už proces, do kterého odborné společnosti už zasahovat nemohou," popsal budoucí jednání, která budou trvat ještě několik měsíců, prof. Vrablík. Jednání o uzavření dodatků se ZP mohou iniciovat jakákoli další zdravotnická zařízení, která nejsou součástí konsenzuálního seznamu, jejich šance na pozitivní rozhodnutí je ovšem, alespoň v této fázi, nepříliš vysoká. Dobrou zprávou je, že oficiální maximální cena inhibitorů PCSK9 je nižší, než se původně předpokládalo, kolem 9 500 Kč za měsíční léčbu. Reálná cena se bude zřejmě pohybovat mezi max. cenou účtovanou ZP, což je 8400 Kč za měsíční léčbu a variabilní složkou, např. marží pro lékárny.

IARS 2018: Je nutné hledat nové nástroje a strategie hodnocení KV-rizika

4.–10. 8. 2018, Hamburk, Německo

Dominika Goldmannová

III. Interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická LF UP a FN Olomouc

✉ **MUDr. Dominika Goldmannová** | dominika.goldmannova@fnol.cz | www.fnol.cz

Doručené do redakcie / Doručeno do redakce/Received 21. 8. 2018

Sílí také potřeba lepších nástrojů pro hodnocení rizik u mladých dospělých. Nabízí se hned několik cest, například nahrazení stávajících markerů jinými, již známými, posouzení možnosti jiné cesty patogeneze či genetické predispozice nebo hodnocení přítomnosti orgánového poškození.

Ve dnech 4. až 10. srpna 2018 jsem se zúčastnila již IX. ročníku International Atherosclerosis Research School pořádaného v německém Hamburku. Tato akce se uskutečnila pod záštitou České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS). Hlavními organizátory letní školy byli Dr. Alexander Laatsch (University Hospital Hamburg-Eppendorf, Německo) a prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, ČR), kteří na letošní IARS vybrali mezinárodní 17 účastníků, většinou postgraduálních studentů, z nichž přibližně polovina byli lékaři a polovina nelékaři – biologové, genetikové apod. V průběhu školy byla dopodrobna probrána problematika aterosklerózy od její molekulární podstaty, přes diagnostiku až k léčbě. Mezi přednášejícími se objevili

proLékaře.cz | 3.5.2024

špičkoví evropští odborníci, mezi něž se kromě již zmíněných organizátorů řadí dr. Giuseppe Danilo Norata, prof. Petri Kovanen, prof. Patrick C. N. Rensen, doc. MUDr. Jan Piťha, CSc. Mě osobně zvláště zaujala přednáška prof. Arnolda von Eckardsteina (Institute of Clinical Chemistry, Zürich, Švýcarsko), a proto bych ji chtěla shrnout v následujících odstavcích.

Biomarkery a rizikové faktory

Biomarkery jsou dle definice NIH (2001) znaky, které jsou objektivně měřitelné a hodnotitelné jako indikátory normálního biologického procesu, patologického procesu, nebo jako odpověď na terapeutickou intervenci. Biomarkery se dají použít k časné detekci pacientů v riziku (např. LDL-C), pacientů v subklinické fázi onemocnění (např. albuminurie), k diagnostice akutních a chronických onemocnění (např. troponin, NT-proBNP), ke stratifikaci rizika (např. CRP, NT-proBNP), výběru terapie (např. troponin) nebo k monitoraci progrese onemocnění a odpovědi na terapii (např. NT-proBNP, LDL-c, albuminurie). Výsledkem by mělo být zlepšení zdravotní péče.

V preklinické fázi výzkumu je zkoumána patogeneze biologických procesů a jsou identifikovány potencionální markery, v další fázi se vyvíjí reprodukovatelné a přesné testy a poté retrospektivní (case control) a prospektivní (screening) studie se stanovením specificity, senzitivity a prediktivních hodnot. Následují klinické a ekonomické studie stanovující diagnostickou efektivitu markerů. Při posuzování vhodnosti zkoumaných biomarkerů je důležitá analytická fáze, během níž se při různých měřeních může hodnota markeru měnit (range of uncertainty – LDL-C: 2,1–3,8 mmol/l oproti apoB: 0,9–1,2 mmol/l) [1]. Navíc může působit i změna koncentrací molekuly v průběhu dne, ovlivnění stravou, fyzickou aktivitou nebo způsobem uchovávání vzorků a podobně.

Od 90. let 20. století užíváme algoritmy stratifikace kardiovaskulárního rizika, podle nichž dělíme pacienty na osoby v sekundární prevenci, po již prodělané kardiovaskulární příhodě, a pacienty v primární prevenci, jejichž léčbu řídíme pomocí skórovacích systémů. V Evropě je nejpoužívanější algoritmus SCORE, jež umožňuje odhadnout riziko úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění v následujících 10 letech na základě využití 5 tradičních rizikových faktorů (věk, pohlaví, kouření, systolický krevní tlak a cholesterol). Model je určen pro evropskou populaci a dále se liší dle rizikovosti v jednotlivých státech. Můžeme tedy identifikovat pacienty ve vyšším riziku, u kterých je třeba zvážit farmakoterapii. Toto riziko je číselně vyjádřeno. V případě SCORE je to 5% riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech. V roce 2018 bylo provedeno srovnání užitečnosti pěti hlavních světových guidelines (NICE, ACC/AHA, USP STF, CCS, ESC/EAS) pro použití statinů v primární prevenci v Copenhagen General Population Study (45 750 pacientů). Bylo zjištěno, že přísnější guidelines, jež doporučují, aby statiny užívalo pro primární prevenci více osob, by měly zabránit více kardiovaskulárním příhodám, než guidelines, jejichž doporučení jsou mírnější [2]. Navzdory významnému pokroku v primární prevenci nedošlo ale k poklesu míry výskytu infarktu myokardu u mladých dospělých. V roce 2018 byla publikována studie hodnotící účinnost amerických guidelines (ACC/AHA, USP STF) k užívání statinů v primární prevenci u pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu ve věku nižším než 50 let. Bylo zjištěno, že převážná většina dospělých, kteří utrpěli infarkt myokardu v mladém věku, by nesplnila stávající kritéria léčby statiny v primární prevenci [3]. Tato zjištění zdůrazňují potřebu lepších nástrojů pro hodnocení rizik u mladých dospělých.

Na základě výše uvedeného je zřejmé, že je nutné hledat další nástroje a strategie ke zlepšení zhodnocení kardiovaskulárního rizika. Nabízí se několik cest. Jedna z nich je nahrazení stávajících markerů jinými, již známými markery (glykovaný hemoglobin místo glykemie nebo apolipoproteiny místo lipidů). Dále je to posouzení možnosti jiné cesty patogeneze (zánět, koagulace), genetické predispozice nebo přítomnost orgánového poškození (zobrazovací metody, biochemické markery kardiálního nebo renálního poškození či dysfunkce).

Mezi vybrané kardiovaskulární biomarkery ovlivňující prognózu u pacientů se stabilní nemocí koronárních tepen řadíme [4]:

- nové neproteinové markery: mikroRNA
- metabolické markery: homocystein, adiponektin, ceramidy, lipoprotein (a)
- markery poškození myokardu: vysoce senzitivní srdeční troponin T (T high sensitivity cardiac troponin/hs-cTNI, hs-cTNT)
- markery zánětu: CRP, myeloperoxidáza, osteoprotegerin, IL6, neopterin, lipoprotein-asociovaná fosfolipáza A2
- markery matrix a buněčné remodelace: degradační produkty kolagenu, metaloproteinázy a jejich inhibitory
- markery myokardiálního stresu a remodelace: BNP, NT-proBNP, renin, růstový diferenciační faktor 15 (growth differentiation factor 15/GDF-15)
- renální markery: kreatinin, cystatin-C, vypočítaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate/eGFR), fibroblastový růstový faktor 23 (fibroblast growth factor 23/FGF-23), albumin/kreatinin v moči, kynurenin/tryptofan v moči

Tyto nebo jiné nové biomarkery mohou být také užity v kombinaci s tradičními rizikovými markery, a to vše jako součást trendu současné medicíny, která se snaží zajistit pacientům individuální přístup a personalizovanou léčbu.

Zdroje:

1. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C et al. [European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative]. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM.Clinical Chemistry 2018; 64(7): 1006–1033. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1373/clinchem.2018.287037>.

proLékaře.cz | 3.5.2024

2. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention in a Contemporary General Population. Ann Intern Med 2018; 168(2): 85–92. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.7326/M17–068>.

3. Singh A, Collins BL, Gupta A et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. J Am Coll Cardiol 2018; 71(3): 292–302. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007>.

4. Omland T, White HD. State of the Art: Blood Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. Clin Chem 2017; 63(1): 165–176. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1373/clinchem.2016.255190>.

XVIIIth International Symposium on Atherosclerosis

9.–12. 6. 2018, Toronto, Kanada

Šárka Tesařová, Martin Šatný

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **MUDr. Šárka Tesařová** | sarka.berankova@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručené do redakcie / Doručeno do redakce/Received 23. 8. 2018

Až do dalekého Toronta jsme se vydali vstříc 18. mezinárodnímu sympoziu o ateroskleróze (XVIIIth International Symposium on Atherosclerosis), které probíhalo ve dnech 9.–12 června 2018. Tato konference je pořádána International Atherosclerosis Society jedenkrát za tři roky. Program sympozia byl opravdu nabitý, současně probíhalo až 7 sekcí. Rozsáhlá byla také posterová sekce, ve které se nacházelo okolo 400 posterů. Rádi bychom podali zprávu o několika příspěvcích, které nás zaujaly.

První výsledky z mezinárodního registru dětí s homozygotní FH (hoFH) léčených LDL-aferézou

Dr. Ilse **Luirink** z Amsterodamu uvedla přítomné do problematiky dětí s hoFH. Recentně byl spuštěn mezinárodní registr aferézovaných dětí s hoFH nazvaný CHAIN (Children with Homozygous familial hypercholesterolaemia on Apheresis: INternational registry). K zásadním závěrům zatím není k dispozici dostatečné množství dat, ale i tato první souhrnná data byla jistě zajímavá. Průměrný věk stanovení diagnózy u dětí v tomto registru byl 5,3 ± 3,3 let. Všechny děti zařazené do registru mají mutaci v genu pro LDL-receptor, přičemž 78 % z nich je smíšenými heterozygoty a 22 % pravými homozygoty. V době diagnózy měla xantomy většina dětí (87,5 %), arcus lipoides byl méně častý (17,5 %). Průměrný věk při začátku aferézy byl 8,0 ± 3,5 let. Skoro polovina dětí podstupovala aferézu 1krát týdně, 24,2 % 2krát týdně. Úspěšnost léčby v krátkém časovém období byla nezpochybnitelná – došlo jak k redukci hodnot LDL-cholesterolu, tak i ke zmenšení xantomů u více než 50 % dětí. K získání dat o dlouhodobé úspěšnosti této terapie bude zapotřebí prospektivního sledování pacientů.

Pro nás jsou data z tohoto registru jistě zajímavá, neboť v České republice není v tuto chvíli známo ani jedno dítě s diagnózou homozygotní FH. Pouze u 2 z českých homozygotů byla diagnóza stanovena před 15. rokem života.

Existuje souvislost mezi vyšší hladinou lipoproteinu (a) a aortální stenózou?

Dr. George **Thanassoulis** z McGill University v Montrealu se ve své přednášce zabýval populárním lipoproteinem (a)/Lp(a), a to jeho vztahem k aortální stenóze a infarktu myokardu. Dle výsledků populační studie, kterou provedl jeho tým, jsou 1 ze 14 infarktů myokardu a 1 ze 7 případů aortální stenózy spojeny s výskytem vyšší hodnoty Lp (a). Hladina Lp(a) je jak známo podmíněná geneticky a zvýšena je u 1 z 5 pacientů, takže je nejčastější dědičnou dyslipidemií vůbec. Dle Dr. Thanassoulise by měl být zaveden screening Lp(a), následovaný redukcí přídatných kardiovaskulárních rizik jakožto prevence akutního koronárního syndromu a aortální stenózy.

Léčba pomocí LCAT?

LCAT aneb lecitincholinacyltransferáza je enzym katalyzující esterifikaci cholesterolu. Dr. Marcelo **Amar** z National Heart, Lung and Blood Institute v Bethesdě prezentoval práci, zabývající se vlivem LCAT na léky indukovanou intrahepatální cholestázu. Lipoprotein X (Lp-X) je abnormální multilamelární částice, k jejíž tvorbě dochází u různých onemocnění – např. u těžkých forem cholestázy.

Familiárně podmíněný deficit LCAT neboli „nemoc rybích očí" (podle typických rohovkových opacit) je také spojen s tvorbou patologické částice Lp-X a jejím ukládáním do glomerulů, následkem čehož dochází postupně k rozvoji renální insuficience. Pro tyto jedince je charakteristická nízká hladina esterifikovaného cholesterolu, lehce zvýšená hodnota triglyceridů a nízká hladina HDL-cholesterolu. Dle studie pu-