

XXXVI. konference o hyperlipoproteinemiích – Šobrův den 2022

Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 2. 9. 2022

Letošní tradiční Šobrův den se uskutečnil 8. června v Praze a po „kovidových“ letech se tak stalo poprvé prezenční formou. Účast zájemců o lipidovou problematiku byla hojná a odborné diskuze k jednotlivým přednáškám musely mnohdy pokračovat v kuloárech.

Letos připravil programový výbor **čtyři tematické bloky**:

- dyslipidemie a ateroskleróza ve specifických situacích
- familiární hypercholesterolemie stále neznámá
- dyslipidemie, ateroskleróza a jejich management u pacientů s HIV infekcí
- aktuální otázky diagnostiky a léčby dyslipidemií

V posledním bloku nechybělo zamyšlení nad loni publikovanými doporučeními Evropské kardiologické společnosti pro kardiovaskulární (KV) prevenci, která jsou odbornou veřejností zatím přijímána nejednoznačně. Faktem je, že do klinické praxe přinesly inovované tabulky SCORE, které mají nahradit ty původní. Tzv. tabulky SCORE2 a SCORE2-OP (pro starší pacienty) lze pohodlně používat díky on-line nástrojům, např. na webových stránkách heartscore.org nebo v aplikaci pro chytré telefony Databáze léčiv.

Dyslipidemie a hypertenze v těhotenství

Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., z Centra kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, shrnula poznatky týkající se dyslipidemie a hypertenze v těhotenství. Připomněla, že podle současných amerických doporučení pro prevenci KV-onemocnění u žen by v případě, že nejsou známy hodnoty lipidogramu z doby před otěhotněním, měly být provedeny odběry při první návštěvě u gynekologa. Otázkou ale podle ní zůstává, zda gynekologové v praxi vyšetření lipidogramu skutečně provádějí. V těhotenství dochází k významnému nárůstu koncentrací celkového a LDL-cholesterolu (LDL-C), fyziologický je vzestup o 25 až 50 %, a triglyceridy mohou svoji hodnotu až zdojnásobit. Pokud už mají ženy před těhotenstvím dyslipidemii nebo familiární hypercholesterolemii, nárůst hodnot je v podobný jako u žen bez dyslipidemie, jen ve vyšších řádech. K návratu koncentrací lipidů do normálu, resp. výchozího stavu před těhotenstvím dochází po porodu relativně rychle, zhruba do dvou týdnů.

V případě, že žena trpí před těhotenstvím hypertenzí, má přibližně 25% riziko rozvoje preeklampsie, která je závažnou komplikací ohrožující těhotenství, ale je spojena i s rizikem manifestace KVO v pozdějších fázích života. „Preexistující hypertenze je sama o sobě indikací k zahájení léčby nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Důležité ale je, aby tato léčba byla zahájena včas, to jest do 12. a nejpozději do 16. týdne těhotenství,“ zdůraznila prof. Cífková. Pokud má žena na počátku těhotenství dyslipidemii, měla by přijmout režimová opatření a zejména úpravu diety tak, aby přibývala na hmotnosti co nejméně. U těhotných žen s hypertenzí se doporučuje, aby nepřibraly více než 6,8 kg za celé těhotenství. „Navrhujeme jídlo rozložit do více menších porcí za den a konzumovat více vlákniny, která zajistí pocit sytosti. Proteiny by měly mít ve stravě nižší kalorickou hodnotu. Restrikcí tuků ale nedoporučujeme, protože to by mohlo být spojeno s negativním vývojem plodu,“ uvedla prof. Cífková. V případě, že je těhotná žena ve vysokém KV-riziku, lze zvážit podání hypolipidemické léčby. Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA – U.S. Food and Drugs Administration) v loňském roce změnil svoje stanovisko a požádal výrobce statinů, aby z SPC a příbalových letáků vyňali striktní kontraindikaci statinů v těhotenství. „Statiny jsou v těhotenství sice spojeny s určitým rizikem, ale stávající observační studie nepotvrdily, že by měly teratogenní účinky,“ zdůraznila prof. Cífková. V zásadě platí, že hypolipidemická léčba v těhotenství musí být přísně individualizovaná a v současné době je u vysoce rizikových žen statinová terapie možností ke zvážení. Druhou možností, která se zdá být ještě bezpečnější, nicméně z hlediska pacientek ne úplně pohodlná, je LDL-aferéza.

Nové možnosti léčby těžkých hypertriglyceridemií

Běžné i těžké hypertriglyceridemie jsou relativně vzácná onemocnění. Léčebných možností, kterými lze koncentrace triglyceridů (TG) v krvi ovlivnit, je řada, nicméně narážejí většinou na úskalí, a to v podobě nežádoucích účinků, nižší efektivity nebo vysoké ceny. „Pokud chceme koncentrace triglyceridů v krvi snížit, můžeme zasáhnout buď na úrovni jejich vzniku, tedy snížit jejich příjem potravou, nebo můžeme snížit produkci triglyceridových částic v játrech a cévní stěně, při-

padně oživit či nahradit funkci lipoproteinové lipázy," uvedl doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D., z III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, a dodal, že dieta je zásadní přístup v léčbě těžkých hypertriglyceridemií, který ale není u těžkých geneticky determinovaných poruch dostatečně efektivní. Pokud jde o snížení produkce TG v játrech a střevní stěně, je možné zablokovat syntézu vlastních TG nebo apoB či procesu lipidace apolipoproteinu, při němž jsou částice apoB 100 nebo poB48 a TG skládány pomocí mikrosomálního transfer-proteinu do podoby kompletní částice. Na blokádu syntézy TG byly zaměřeny inhibitory diacylglycerol acyltransferázy (DGAT), na blokádu syntézy apoB100 mipomersen (tento lék je schválen v USA pro léčbu FH, ale v EU nebyl nikdy schválen kvůli hepatotoxicitě). „Podobně ani inhibitory DGAT nebyly schváleny kvůli svým nežádoucím účinkům. Co zůstává, je lomitapid, lék schválený v EU pro léčbu homozygotní FH," podotkl doc. Štulc. Lomitapid snižuje koncentrace cholesterolu a TG v krvi o asi 50 %. Jeho nežádoucími účinky jsou dyspepsie a z těch závažnějších pak hepatopatie. Takzvaně off-label byl lomitapid zkoušen u pacientů s familiární chylomikronemií (FCH), a také u nich byla hypertriglyceridemie snížena o zhruba 50 %. Ve hře je také genová terapie zaměřená na náhradu chybějící funkce LPL. První schválená terapie (alipogen tiparvovek, Glybera) však nebyla uvedena do klinické praxe, protože léčebný efekt nebyl tak velký, jak se očekávalo. Jak zmínil doc. Štulc, intramuskulární aplikace léku byly navíc velmi komplikované (dokonce vyžadovaly krátkodo-

bou anestezii) a efekt terapie vymizel již během jednoho roku. Další možnost léčby představuje inhibice apolipoproteinu CIII (apoCIII). V tomto směru je schválena antisense terapie, která blokuje RNA pro apoCIII – lék z této skupiny, volanesorsen (Waylivra), je v EU schválen pro léčbu FCH. „10–15 % pacientů ale bohužel má (někdy i poměrně těžkou) trombocytopenii. Je proto nutné každé dva týdny kontrolovat krevní obraz. Dalším problémem je, že léčba volanesorsenem je velmi finančně náročná," doplnil doc. Štulc. Ve výhledu je, ačkoli asi nikoli pro případy velmi těžké hypertriglyceridemie, vupanorsen, antisense terapie cílená na ANGPTL3. Byla a je zkoušena u pacientů s běžnými hypertriglyceridemiemi a jedna malá studie probíhá u pacientů s velmi těžkými hypertriglyceridemiemi – podle slov doc. Štulce ale není jasné, kdy (a zda vůbec) bude ukončena. Na scéně nechybí ani protilátka proti ANGPTL3, evinakumab (Evkeeza), která má být aplikována jednou za měsíc. Podle studie u pacientů s těžkou hypertriglyceridemií vede k poklesu TG o 50 %. U pacientů s FCH ale účinná látka nefungovala. Evinakumab nicméně prokázal efektivitu v léčbě homozygotní FH, a proto dostal před rokem pro tuto indikaci schválení od americké FDA.

Lze shrnout, že pro těžké hypertriglyceridemie je zatím jediným schváleným lékem volanesorsen, který je ale spojen s nepohodlím pro pacienta a extrémně vysokou cenou. Lék, který by snad nakonec mohl fungovat nejlépe, lomitapid, však zřejmě nebude schválen pro léčbu hypertriglyceridemií.