

zvysuje sterol regulatory element-binding proteiny (SREBPs), což jsou transkripční faktory kontrolující expresi více než 30 genů regulujících biosyntézu cholesterolu, mastných kyselin, triacylglycerolů a fosfolipidů a tvorbu VLDL v hepatocytech. V játrech SREBPs regulují produkci lipidů, které jsou exportovány do plazmy jako lipoproteiny a do žluči jako micely (11). Obdobně lymfotoxiny TNFSF14 (LIGHT), řazené mezi tumor nekrotizující cytokiny a vázané na lymfocyty, jsou enzymy regulující lipidový metabolismus. Zánětem vyvolaná dysregulace LIGHT na T buňkách vede ke snížení exprese jaterní lipázy, hypertriglyceridemii a hypercholesterolemii. Aktivace toll-like receptorů (TLR) – skupiny bílkovinných receptorů na povrchu cytoplazmatických membrán schopných rozeznávat cizí struktury, jež jsou součástí inátní imunitní odpovědi, snižuje reverzní transport cholesterolu. Zánětlivá dysregulace střevního mikrobiomu zvyšuje hladinu lipidů zvýšením permeability střevní bariéry a následnou aktivací biosyntézy lipidů (12).

Ovlivnění zánětu a imunitních procesů, výsledky lékových studií

Snahy pozitivně ovlivnit zánět a imunitní proaterogenní mechanismy a aplikovat je v klinické praxi jsou konfrontovány s řadou problémů. Značná část našich znalostí o dynamice imunitních procesů je odvozena ze studií na laboratorních zvířatech, převážně myších. Translace těchto poznatků do humánní medicíny často není a nemůže být jednoznačná. Komplexnost a dynamika imunitních procesů a posun imunitních reakcí od suprese k její podpoře v průběhu rozvoje aterosklerózy dále komplikuje výklad experimentu. Role jednotlivých složek: buněčných řad, imunitních proteinů, antigenů a protilátek je dynamická a v celém kontextu dosud ne zcela známá. Zásah do imunitního systému má i svá rizika – od proinfekčního po proonkogenní efekt.

Zvolených postupů i dosažených výsledků je dnes již celá řada.

a) Statiny a další hypolipidemika

Podávání statinů má prokazatelně protizánětlivý efekt a statiny s výraznějším protizánětlivým efektem (hodnoceno např. podle snížení hladiny hs-CRP, např. rosuvastatin) mají i větší léčebný efekt (13). Naopak PCSK9 monoklonální protilátky, snižující LDL extrémně účinně, protizánětlivý efekt nemají (14, 15). Paradoxně tak lze očekávat, že snížení

reziduálního kardiovaskulárního rizika by mohlo být u statinů vyšší než u PCSK9 monoklonálních protilátek.

b) Protizánětlivá léčba

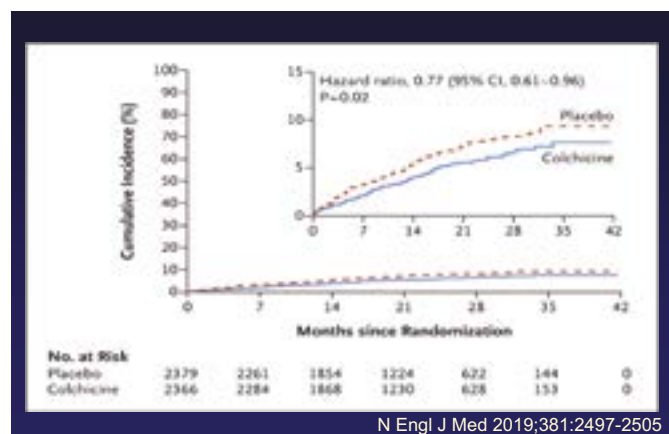
ba) Již dříve používané protizánětlivé léky v jiných indikacích

Acetylsalicylová kyselina (ASA) má protizánětlivý efekt zejména ve vyšších dávkách (1 g/d apod.). 75–100 mg ASA denně používaná v sekundární prevenci aterosklerotických onemocnění vychází z antiagregačního efektu, ovlivnění zánětlivého aspektu aterosklerózy v humánní medicíně v prevenci používanými dávkami ASA je dosud sporné.

Relativně recentně byly publikovány některé zásadní klinické studie. Studie COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) (16) randomizovala 4 745 pacientů, maximálně 30 dní po prodělaném akutním infarktu myokardu pro léčbu 0,5 mg kolchicinu (který má prokázaný protizánětlivý efekt užívaný v jiných indikacích) proti placebo. Pacientům byla léčba podávána v průměru 23 měsíců. Primárním kompozitním cílem bylo KV úmrtí, srdeční zástava, infarkt myokardu (IM) cévní mozková příhoda (CMP) nebo urgentní hospitalizace pro anginu pectoris (AP) s následnou koronární revaskularizací. Primární kompozitní cíl prodělalo 5,5 % pacientů na kolchicinu a 7,1 % pacientů na placebo (HR 0,77 kolchicin versus placebo). Všech jednotlivých cílů dosáhli pacienti na kolchicinu méně často než na placebo, zejména CMP a AP. Colchicin snižoval hodnoty CRP, ne však signifikantně výrazněji než placebo. Nežádoucí účinky se vyskytly podobně v obou větvích studie, jen pneumonií bylo více u kolchicinu (0,9 %) než u placeba (0,4 %). Colchicin ale nesnížil proti placebo celkovou mortalitu.

Studie LoDoCo2 (17) randomizovala 5 552 pacientů se stabilní ICHS do větve léčené kolchicinem 0,5 mg/den a do větve placebové. Medián sledování byl 29 měsíců, primární kompozitní cíl bylo KV úmrtí, IM, ischemická CMP nebo koronární revaskularizace. K primárnímu kompozitnímu cíli došlo u 6,8 % pacientů na kolchicinu a u 9,6 % pacientů na placebo (HR 0,69 kolchicin versus placebo). I v této studii dosáhli pacienti na kolchicinu všech jednotlivých cílů méně často než na placebo. U pacientů na kolchicinu byla ale vyšší frekvence nekar-diálních úmrtí a chybí data o výchozích hodnotách lipidů a markerů zánětlivého stavu.

Obr. 3. Studie COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial)



Obr. 4. Studie CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study)

