

Studie CIRT (18) randomizovala 4 786 pacientů s anamnézou infarktu myokardu nebo mnohočetného koronárního postižení a zároveň s diabetes mellitus nebo metabolickým syndromem, s nezvýšenými hodnotami hs-CRP, do větve, které byl podáván methotrexát (užívaný také v léčbě zánětlivých onemocnění jako revmatoidní, psoriatická nebo juvenilní idiopatická artritida), v dávce 15 mg, po 4 měsících 20 mg/d, a větve placebové, celkem 2,3 roku. Kompozitním endpointem byl nefatální IM, nefatální CMP nebo kardiovaskulární úmrtí. Obě větve se v dosažení kompozitního endpointu nelišily, methotrexátová větev vykazovala nesignifikantně vyšší celkovou a KV mortalitu. Methotrexát navíc zvyšoval hodnoty jaterních enzymů, snižoval počet leukocytů a hematokrit, vykazoval vyšší frekvenci kožního karcinomu (ne bazaliomu), nesnižoval hodnoty IL-1beta, IL-6 a hsCRP.

bb) Nové protilátky proti chemokinům

Zcela zásadní jsou výsledky studie CANTOS (19) publikované v roce 2017. Ta randomizovala 10 061 pacientů s anamnézou prodělaného infarktu myokardu a hodnotami CRP ≥ 2 mg/l a na standardní medikaci do 3 skupin pacientů, kterým byl podáván canakinumab (monoklonální protilátka proti interleukinu 1beta) v dávce 50, 150 a 300 mg subkutánně v tříměsíčních intervalech, a skupiny, které bylo injikováno placebo. Primárním složeným cílem byl nefatální IM, nefatální CMP nebo KV úmrtí. Sekundární cíl zahrnoval komponenty primárního složeného cíle a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris s urgentní revaskularizací. Podávání canakinumabu snížilo hodnoty CRP a interleukinu 6 v závislosti na podávané dávce, hodnoty lipidů se nezměnily. 150 a 300 mg canakinumabu snižovalo signifikantně incidenci primárního složeného cíle i sekundárního cíle, nesnižilo celkovou mortalitu, bylo spojeno s vyšší incidencí fatálních infekcí, ale se signifikantně nižší onkologickou mortalitou.

Jakkoliv není použití canakinumabu v klinické praxi předpokládáno – vzhledem k jeho vedlejším účinkům (fatální infekce), vysokým nákladům léčby a v komparaci s hypolipidemickou léčbou přeci jen menšímu efektu, výsledky studie CANTOS vedly k rozsáhlé diskuzi a úvahám o dalších cestách protizánětlivé léčby aterosklerózy. Je zdůrazňována klíčová role osy aktivní interleukin 1 beta interleukin-6, respektive aktivovaný interleukin 18 interleukin-6. Zvažován je i potenciál TNF-alfa antagonistů.

Dalším možným cílem jsou malé chemotaktické cytosiny, označované jako chemokiny, které regulují migraci a funkce mnoha imunitních buněk aktivních v progresi aterosklerózy – jejich blokáce vysoce afinitními protilátkami (20) nebo disrupce jejich heterofilních interakcí (21). Buňky aktivní v adaptivní i inatní imunitě mají specifický metabolismus (glykolýza, cyklus tricarboxylové kyseliny, oxidativní fosforylace, snížená oxidace mastných kyselin a další), intervence metabolických

dějů je dalším zvažovaným způsobem ovlivnění zánětlivých procesů v ateroskleróze (22).

c) Nově zaváděné léky také s protizánětlivým efektem

Recentně do léčby nejen diabetiků, ale i kardiaků zavedené SGLT2 inhibitory (glifloziny) mají také protizánětlivý účinek – blokují např. IL 1 beta sekreci cytokinu a protizánětlivé působení by se mohlo podílet na jejich protektivním kardiovaskulárním efektu. Doporučuje se jejich podávání zejména u pacientů se srdečním selháním (23).

d) Vakcinace

Snahy o vývoj vakcín proti LDL cholesterolu jsou dlouhodobé, úporné a sofistikované. V posledních letech je to zejména vývoj vakcín proti PCSK9 jako možný alternativní postup k podávání monoklonálních protilátek proti PCSK9 (24). V klinické praxi zatím vakcinace používána není.

Budoucí klinické studie se zřejmě zaměří na blokaci osy aktivní interleukin 1 beta – interleukin-6, respektive aktivovaný interleukin 18 – interleukin-6, blokaci vybraných proaterogenních cytokinů. Studie budou preferovat zařazení pacientů se známkami perzistujícího zánětu (nejčastěji užívaným markerem bude zřejmě hs-CRP), popřípadě s určením zánětlivé fáze (adaptivní či přesněji definované inatní imunity) a budou se snažit o přesný popis intervenované aterosklerotické léze (např. optická koherentní tomografie k posouzení vulnerabilního plátu). Komplikovanost imunitního systému si pravděpodobně vyžádá různé imunomodulační terapie, které ovlivní začátek a/nebo progresi aterosklerotického procesu, až po rupturu aterosklerotického plátu.

Závěr

Doporučení KV prevence zvýšené markery zánětu do kalkulací odhadovaného KV rizika (SCORE a další) nezařazují. Přínos zvýšených hodnot hs-CRP a dalších zánětlivých markerů k odhadu celkového KV rizika (přidány k tradičním rizikovým faktorům) považují za relativně nízký a nepovažují je za důvod k reklasifikaci míry rizika. Přetrvává názor, že jde o ukazatele nespecifické, málo přesné a terapeuticky obtížně ovlivnitelné (25, 26). Také terapeutická doporučení (AIM, srdeční selhání a další) přiznávají některým zánětlivým markerům (hs-CRP, fibrinogen) sice určitou prognostickou cenu, ale jejich rutinní prognostické použití nedoporučují. V příslušných doporučeních dosud není protizánětlivá léčba do preventivních a léčebných postupů u kardiovaskulárních onemocnění zařazena. Lze však očekávat, že s dalším pokrokem klinických studií a s účinnými léky k supresi zánětu a proaterogenních imunitních procesů bude aktivní diagnostika a léčba zánětu u osob s KV rizikem akceptována.

LITERATURA

1. Lutgens E, Atzler D, Döring Z et al. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2019; 40: 3937–3946.
2. Wolf D, Ley K. Immunity nad inflammation in atherosclerosis. *Circulation Research* 2019; 124: 315–327.
3. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res* 2018; 123: 1118–1120.
4. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll of Cardiol* 2018; 72: 2071–2081.
5. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–235.
6. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–1565.
7. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–1147.