

Inhibice zánětu snižuje kardiovaskulární riziko

Prvním důkazem benefitu redukce systémového zánětu byla randomizovaná studie JUPITER u osob s hodnotou LDL cholesterolu pod 3,4 mmol/l, ale hsCRP nad 2 mg/l. Ve srovnání s placebem rosuvastatin v dávce 20 mg snížil LDL cholesterol o 50 % a hsCRP o 37 %. To vedlo ke snížení primárního kombinovaného cíle (infarkt myokardu, mozková mrtvice, revaskularizace, nestabilní angina pectoris a kardiovaskulární úmrtí) o 44 % a rizika úmrtí o 20 % (5).

Protože nebylo jasné, jestli benefit intervence souvisel s redukcí LDL cholesterolu nebo hsCRP, vznikla studie CANTOS s použitím monoklonální protilátky proti interleukinu-1 β . Kanakinumab neměl vliv na hladinu LDL cholesterolu, ale snižoval hs-CRP v závislosti na dávce až o 41 %. Kanakinumab v nejvyšší dávce snížil riziko primárního endpointu (infarkt myokardu, mozková mrtvice, kardiovaskulární úmrtí) o 15 %. To potvrdilo hypotézu, že redukce chronického zánětu snižuje kardiovaskulární riziko. Na druhou stranu ale inhibice interleukinu-1 β zvýšila riziko úmrtí na infekci a sepsi (6).

Dalším lékem, který inhibicí inflamazomu snižuje systémový zánět, je kolchicin. Ve studii LoDoCo2 u pacientů s chronickou koronární nemocí srdce 0,5 mg kolchicinu denně snížilo primární kombinovaný cíl (IM, CMP, koronární revaskularizace, kardiovaskulární mortalita) o 18 % (7). Použití kolchicinu ale zvyšovalo nekardiovaskulární mortalitu. Podobně ve studii COLCOT u pacientů do 30 dnů po IM kolchicin snížil riziko primárního kombinovaného cíle o 13 %, ale zvyšoval riziko pneumonie (8). Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti použití kolchicinu můžeme zvážit (třída doporučení IIb) u pacientů po IM s nedostatečnou kontrolou ostatních rizikových faktorů nebo u pacientů po opakovaných kardiovaskulárních příhodách.

Zánět a další kardiovaskulární onemocnění

Kromě aterosklerózy se zánět významně uplatňuje i v procesu dalších kardiovaskulárních nemocí, jako jsou aortální stenóza, fibrilace síní a srdeční selhání.

Proces vzniku aortální stenózy je podobný ateroskleróze. V iničiální části se uplatňuje endoteliální dysfunkce, infiltrace LDL a lipoproteinem (a) a zánět. V propagační fázi se intersticiální buňky mění na osteoblastům podobné buňky, které vytvářejí kalciová depozita. Na rozdíl od aterosklerózy hypolipidická terapie neovlivňuje progresi aortální stenózy. Některé studie naznačují, že použití ACEi může zpomalit progresi aortální stenózy (9, 10).

Zánět a arteriální hypertenze

Recentní data poukazují na stěžejní vliv imunitních buněk, cytokinu a chemokinu, při vzniku, progresi a komplikacích arteriální hypertenze (AH) (11). Neoantigeny, aktivace NLRP3 inflamazomu, cytokiny (IL-6, IL-15, IL-18 a IL-21), aktivace sympatiku a zvýšený příjem soli sehrávají hlavní roli při aktivaci imunitního systému osob s AH. U osob s primární AH se plazmatické hladiny CRP, IL-6, TNF a dalších cytokinů zvyšují se stoupající hodnotou krevního tlaku. Proto je AH považována za systémový zánětlivý stav. Aktivované imunitní buňky následně migrují do cílových orgánů, jako cévní stěna, ledviny, srdce a mozek, kde uvolňují efektorové cytokiny a vedou k vzestupu krevního tlaku, vaskulární

remodelaci, renálnímu i kardiálnímu poškození, způsobují kognitivní dysfunkci a demenci. Obrázek 3 zobrazuje imunitní procesy podílející se na vzniku arteriální hypertenze a jejích komplikací.

Vztah mezi zánětem a arteriální hypertenzí je oboustranný. Proto systémový zánět zvyšuje riziko vzniku AH. Je to vysvětlováno sníženou dostupností oxidu dusnatého, který vede k endoteliální dysfunkci a zvýšené cévní kontraktilitě. Systémový zánět dále ovlivňuje renální exkreci sodíku a vody a vede k renální fibróze. Riziko rozvoje AH se zvyšuje s narůstající hladinou CRP, IL-6 a poměrem neutrofilů k lymfocytům. Proto osoby se systémovým zánětem mají zvýšené riziko vzniku AH. Například riziko vzniku AH je o 90 % vyšší u osob s psoriatickou artritidou, o 50 % vyšší u revmatoidní artritidy a o 22 % vyšší u periodontitidy. V randomizované studii osob s periodontitidou vedlo zlepšení gingiválního zdraví již po 2 měsících k poklesu systémového zánětu, snížení systolického tlaku o 11 mm Hg a diastolického tlaku o 8 mm Hg (12). Proto vzniklo doporučení stomatologického vyšetření k vyloučení periodontitidy u pacientů s arteriální hypertenzí a kontroly krevního tlaku u osob se známou periodontitidou (13).

Z uvedeného vyplývá, že redukce chronického subklinického zánětu je důležitým cílem kardiovaskulární prevence a léčby arteriální hypertenze. Podle meta-analýzy 32 randomizovaných studií použití ACEi snižuje plazmatickou hladinu CRP, IL-6 a TNF- α , zatímco sartany nemají vliv na hladinu CRP a TNF- α (14). Podle meta-analýzy má nejvýznamnější protizánětlivý efekt perindopril a enalapril. (Obr. 4). Rozdílný efekt na systémový zánět může částečně vysvětlit superioritu ACEi ve srovnání se sartany u pacientů po IM (15) a se srdečním selháním. Proto ESC doporučuje u pacientů po IM a se srdečním selháním použití ACEi s náhradou sartany pouze u osob netolerujících ACEi.

Obr. 3. Imunitní procesy podílející se na vzniku arteriální hypertenze

