

Tab. 1. Přehled klinických studií dokládajících efekt protizánětlivé léčby na pokles aterotrombotických příhod u nemocných léčených v rámci sekundární kardiovaskulární prevence, tj. u nemocných s aterosklerotickým postižením

studie	nemocní	léčivo	efekt
CANTOS	stabilní nemocní s ICHS a zvýšou konc. hsCRP	canakinumab (monoklon. protilátka proti IL-1 β) subkutánně vs placebo	snížení konc. CRP, IL-1 a IL-6 snížení výskytu KV příhod malignit a dnových atak mírné zvýšení fatálních infekcí
COLCOT	nemocní po recentně prodělaném IM	kolchicin (inhibitor mitózy imunocytů) v nízké dávce (0,5 mg/den) vs placebo	snížení počtu KV úmrtí a KV příhod, vzestup výskytu pneumonií
LoDoCo	stabilní nemocní s ICHS	kolchicin v nízké dávce (0,5 mg/den) vs placebo	snížení počtu akutních koronárních příhod
LoDoCo2	stabilní nemocní s ICHS	kolchicin v nízké dávce (0,5 mg/den) vs placebo	snížení množství KV příhod

kratky: IM – infarkt myokardu, ICHS – ischemická choroba srdeční, CRP – C-reaktivní protein, KV – kardiovaskulární

i nebuněčné elementy (zejm. imunocyty a lipoproteiny typu LDL) akceleruje tvorbu aterosklerotických lézí. Uvolnění metaloproteáz z monocytů/makrofágů se účastní na jejich destabilizaci a aktivuje protrombotické pochody. V neposlední řadě inhibicí fibrinolýzy se zvyšuje riziko trombotické okluze.

Jak významný je vztah mezi přítomností chronického zánětu a rizikem aterotrombotické příhody?

Celá plejáda chronických onemocnění provázených aktivací reparačně/zánětlivého procesu je spojována s významně vyšším výskytem vaskulárních chorob, nejen na bázi aterotrombózy. Konsensus expertů konstatuje také vyšší výskyt fibrilace síní či srdečního selhání (4). To platí zejména pro periodontitidu, revmatoidní artritidu, zánětlivé střevní onemocnění (IBD) či např. též psoriázu. Nejlépe je doložen vztah periodontitidy a aterotrombotických onemocnění v kardiovaskulární, cerebrovaskulární či periferní lokalizaci. Přehledná analýza dokládá vztah mezi tíží periodontitidy a aterotrombotickými příhodami; zde přítomnost závažné parodontózy zvýšila výskyt velkých vaskulárních příhod více než dvojnásobně, středně těžké postižení zvýšilo riziko asi o 60 % (5). Většina studií analyzovala vztah k výskytu infarktu myokardu. Výskyt ischemického (trombotického či kardioembolizačního) iktu byl zvýšen více než dvojnásobně a incidence ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) stejně, více než dvojnásobně (4). Další série

prací dokládá, že vyhojením periodontitidy výskyt aterotrombotických příhod klesá. Dá se tak konstatovat, že dobrý stomatolog, resp. parodontolog je pro prognózu nemocného stejně významný jako kardiolog.

Obdobná data jsou k dispozici též pro chronický zánět v jiných lokalizacích, např. pro kožní lokalizaci psoriázy. U těchto pacientů je riziko aterotrombotické příhody zvýšeno lehce nad 50 % (6). Léčba monoklonálními protilátkami blokujícími TNF α vedla ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod o polovinu, při srovnání se skupinou psoriatiků takto neléčených (7).

Efekt farmakoterapie cílené na potlačení reparačně / zánětlivé kaskády

Vztah přítomnosti chronického reparačně zánětlivého procesu a akcelerace aterogeneze (se zvýšením rizika aterotrombotických příhod) byl doložen jak experimentálně, tak na základě epidemiologických dat. Dalším logickým krokem je zodpovězení otázky, zda cílená protizánětlivá léčba sníží výskyt cévních příhod a zlepši prognózu nemocných. Již bylo zmíněno, že cílená léčba systémové zánětlivé choroby, například periodontitidy, vede ke snížení výskytu velkých aterotrombotických příhod. Podobně bylo zjištěno, že inhibice TNF α vedla ke snížení koronárních příhod.

Dlouho se ví, že léčba řadou hypolipidemik, například inhibitory syntézy cholesterolu – statiny, inhibitory konvertázy PCSK9 zvyšující nabídku LDL-receptoru či inhibice syntézy aterogenního lipoproteinu Lp(a) –

pelacarsenem mají významný protizánětlivý efekt. Všechna tato hypolipidemika též významně a srovnatelně snižují koncentraci C-reaktivního proteinu (CRP). Do jaké míry se tento efekt spolupodílí na snížení výskytu aterotrombotických příhod, není jasné.

Rozhodující je proto otázka, zda léčba cílená na potlačení zánětu sníží vaskulární postižení. Léčba může cílit na inhibici cytokinové kaskády: **TNF α – NFKB – IL-1 β – IL-6 – molekuly akutní fáze zánětu** nebo na buněčnou složku, tedy na potlačení imunocytů. Prvou strategií zastupuje **canakinumab**, monoklonální protilátka proti IL-1 β , druhou **kolchicin**, inhibující mitózu a proliferaci zánětlivých buněk.

Řada klinických studií doložila, že jak canakinumab, tak kolchicin u nemocných s aterosklerotickým postižením snížily řadu ukazatelů intenzity zánětu (CRP, vazoadhezivních molekul, interleukinů apod.) a současně snížily výskyt velkých aterotrombotických příhod (tab. 1) (8–11).

Tyto studie doložily, že zánětlivě/reparační proces s aktivací inflamazomu a uvolněním řady cytokinů a aktivací imunocytů má příčinný vztah k etiopatogeneze aterotrombotického postižení. Máme nejen experimentální a epidemiologická data, ale též doklad o účinnosti farmakologického zásahu.

Zánět jako následek přítomnosti žilní hypertenze u nemocných s chronickým žilním onemocněním

Chronická žilní onemocnění (chronic venous disease – CVD) zahrnují velké spektrum onemocnění, které se vyznačují morfologickými a funkčními abnormitami žilního systému. Chronické žilní nemoci jsou v populaci velmi frekventní. Dle dat z Vein Consult Programu (mezinárodní observační studie u více než 90 000 jedinců) jde celosvětově o vysokou prevalenci patologických stavů v různém rozsahu, dosahující v různé míře až 80 %. Choroba neohrožuje prognózu končetiny, ale je spojena s poklesem kvality života a ve stadiu vředů nese i vysoké náklady na péči. Rizikových faktorů vzniku je řada, ale dominuje ženské pohlaví, heredita, věk, tromboembolická anamnéza/dispozice, obezita, a také hemodynamický celkový stav organismu.