

Zánět a kardiovaskulární kontinuum

Peter Wohlfahrt

Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha

Cílem předkládaného přehledového článku je poukázat na zásadní vliv zánětu při vzniku a komplikacích arteriální hypertenze i kardiovaskulárních onemocnění. Použití specifické protizánětlivé terapie, jako je kanakinumab nebo kolchicin, sice snižuje kardiovaskulární riziko, ale zvyšuje riziko infekčních komplikací. Ovlivnění tradičních rizikových faktorů, jako je arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezita a kouření, nabízí bezpečnou cestu snížení kardiovaskulárního rizika a systémového zánětu. V oblasti antihypertenzní terapie ACEi vynikají ve schopnosti redukovat systémový zánět. Protože arteriální hypertenze i systémový zánět vedou k cévnímu a orgánovému poškození, je důležité neodkládat nasazení antihypertenzní terapie a včas dosáhnout kontroly krevního tlaku.

Klíčová slova: hypertenze, zánět, KV prevence, fixní kombinace, včasná léčba.

Inflammation and the cardiovascular continuum

The aim of this review article is to highlight the crucial impact of inflammation on the development and complications of arterial hypertension and cardiovascular diseases. The use of specific anti-inflammatory therapies, such as canakinumab or colchicine, indeed reduces cardiovascular risk but also increases the risk of infectious complications. Addressing traditional risk factors, such as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, and smoking, offers a safe pathway to reduce cardiovascular risk and systemic inflammation. In the realm of antihypertensive therapy, ACE inhibitors excel in their ability to reduce systemic inflammation. Since both arterial hypertension and systemic inflammation lead to vascular and organ damage, it is important to initiate antihypertensive therapy without delay and achieve early blood pressure control.

Key words: hypertension, inflammation, cardiovascular prevention, fixed combinations, early treatment.

Zánět a ateroskleróza

Patofyziologie

Zánět se uplatňuje ve všech fázích aterosklerózy (1). V iniciálních stádiích aterosklerózy zánět vede k endoteliální dysfunkci, která zvyšuje propustnost cévní stěny pro lipidové částice a zánětlivé buňky. Následně jsou lipidové částice fagocytovány buňkami monocyto-makrofágového systému (součást vrozené imunity) a mění se na pěnové buňky. Pěnové buňky produkují prozánětlivé cytokiny, které potencují zánět (Obr. 1). Z buněk vrozené imunity se v procesu aterosklerózy uplatňují hlavně prozánětlivé Th1 lymfocyty, které produkují interferon gama. Ten je významným aktivátorem klíčového bodu zánětu, který se nachází v cytosolu makrofágů – inflamazóm NLRP3. Aktivace inflamazómu NLRP3 spouští zánětlivou kaskádu: interleukin 1 → interleukin 6 → CRP.

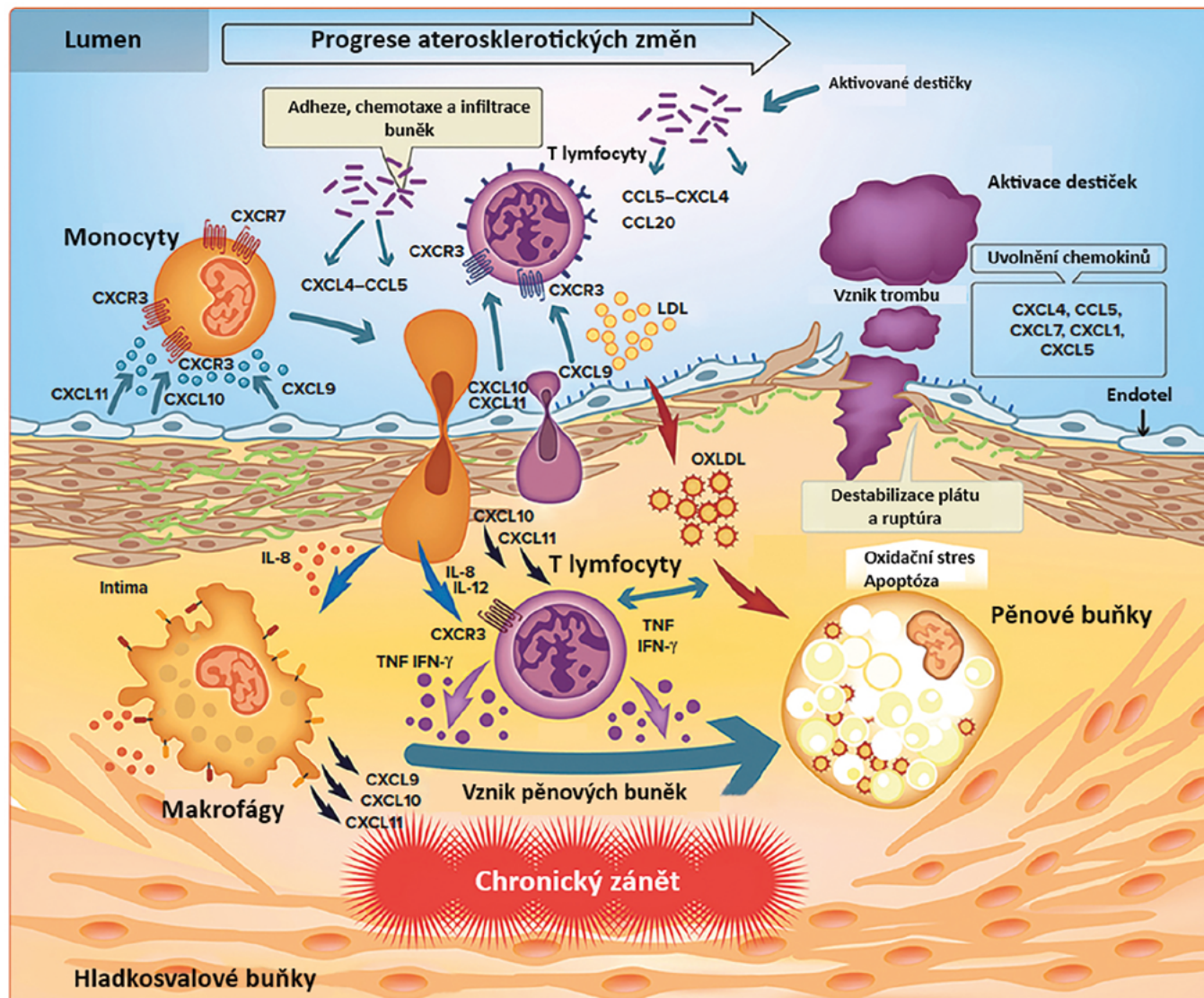
Zánět v aterosklerotickém plátu vede k jeho destabilizaci. Vlivem metaloproteináz zánět ztenčuje fibrinovou čepičku a zvětšuje lipido-

vé a nekrotické jádro. Proto jsou zánětlivé pláty náchylnější k ruptuře a fisuraci, s následným vznikem trombu. Přitom prokoagulační vliv zánětu potencuje velikost trombu na komplikovaném plátu. Naopak redukce zánětu v cévní stěně stabilizuje aterosklerotické pláty zmenšením lipidového jádra a zesílením fibrinové čepičky. To snižuje riziko aterotrombotických komplikací, jako jsou infarkt myokardu a mozková mrtvice. Proto je redukce zánětu v cévní stěně důležitým cílem v rámci kardiovaskulární prevence.

Systémový zánět a ateroskleróza

Chronický zánět urychluje proces aterosklerózy. Důkazem je zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickým onemocněním. Osoby s autoimunitním onemocněním, jako je revmatoidní artritida, systémový lupus, psoriáza, Gravesova-Basedowova nemoc i polymyalgia revmatica, mají častěji koronární aterosklerózu a vyšší kardiovaskulární riziko i po korekci na tradiční rizikové faktory (2). Proto

Obr. 1. Zánět v procesu aterosklerózy



Source: Szentes et al. 2018.²⁰ Reproduced from Frontiers under a Creative Commons (CC BY 4.0) licence.

tabulky SCORE2, které používají tradiční rizikové faktory pro klasifikaci kardiovaskulárního rizika, podceňují riziko pacientů s autoimunitním onemocněním. Pro zohlednění zvýšeného rizika vyplývajícího z chronického subklinického zánětu se doporučuje násobit kalkulované riziko 1,5násobně.

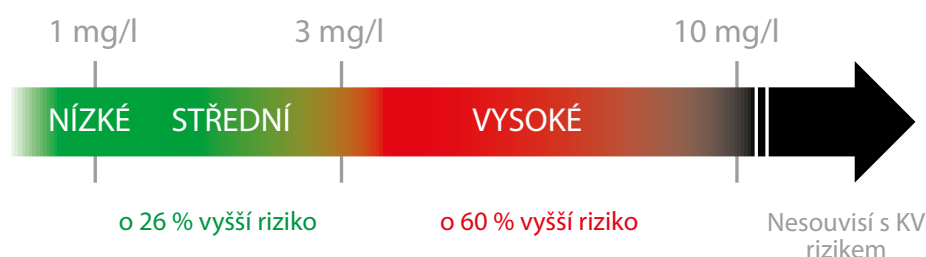
Příkladem dalšího chronického subklinického zánětu, který ovlivňuje kardiovaskulární riziko, je periodontitida. Osoby s periodontitidou mají o 28 % procent vyšší riziko vzniku infarktu myokardu a 1,9–2,7násobně zvýšené riziko mozkové mrtvice (3). Podobně se

zánět uplatňuje i v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění osob s chronickým ledvinovým onemocněním a chronickou obstrukční plicní nemocí.

Zánětlivé parametry predikují kardiovaskulární riziko

Ke stratifikaci kardiovaskulárního rizika se používá vysoce senzitivní CRP (hsCRP), které je senzitivnější než běžně používané CRP. Podle metaanalýzy 23 studií je CRP nezávislým prediktorem rizika koronární nemoci (Obr. 2) (4).

Obr. 2. Vysoce senzitivní CRP a kardiovaskulární riziko



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 end-pointu (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 iniciální 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 hypolipidemická terapie neovlivňuje progresi aortální stenózy. Některé studie naznačují, že použití ACEi může zpomalit progresi aortální stenózy (9, 10).

Zánět a arteriální hypertenze

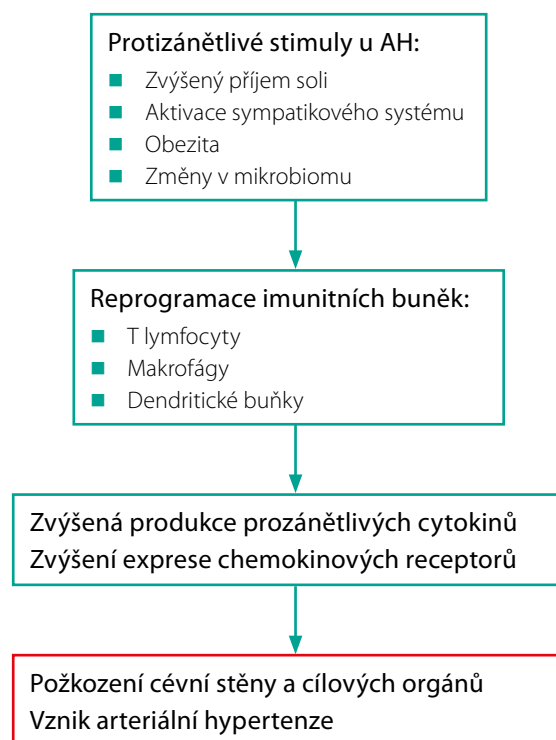
Recentní data poukazují na stěžejní vliv imunitních buněk, cytokinu a chemokinu, při vzniku, progresi a komplikacích arteriální hypertenze (AH) (11). Neoantigeny, aktivace NLRP3 inflamazomu, cytokiny (IL-6, IL-15, IL-18 a IL-21), aktivace sympatiku a zvýšený příjem soli sehrávají hlavní roli při aktivaci 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 o osob se známou periodontitidou (13).

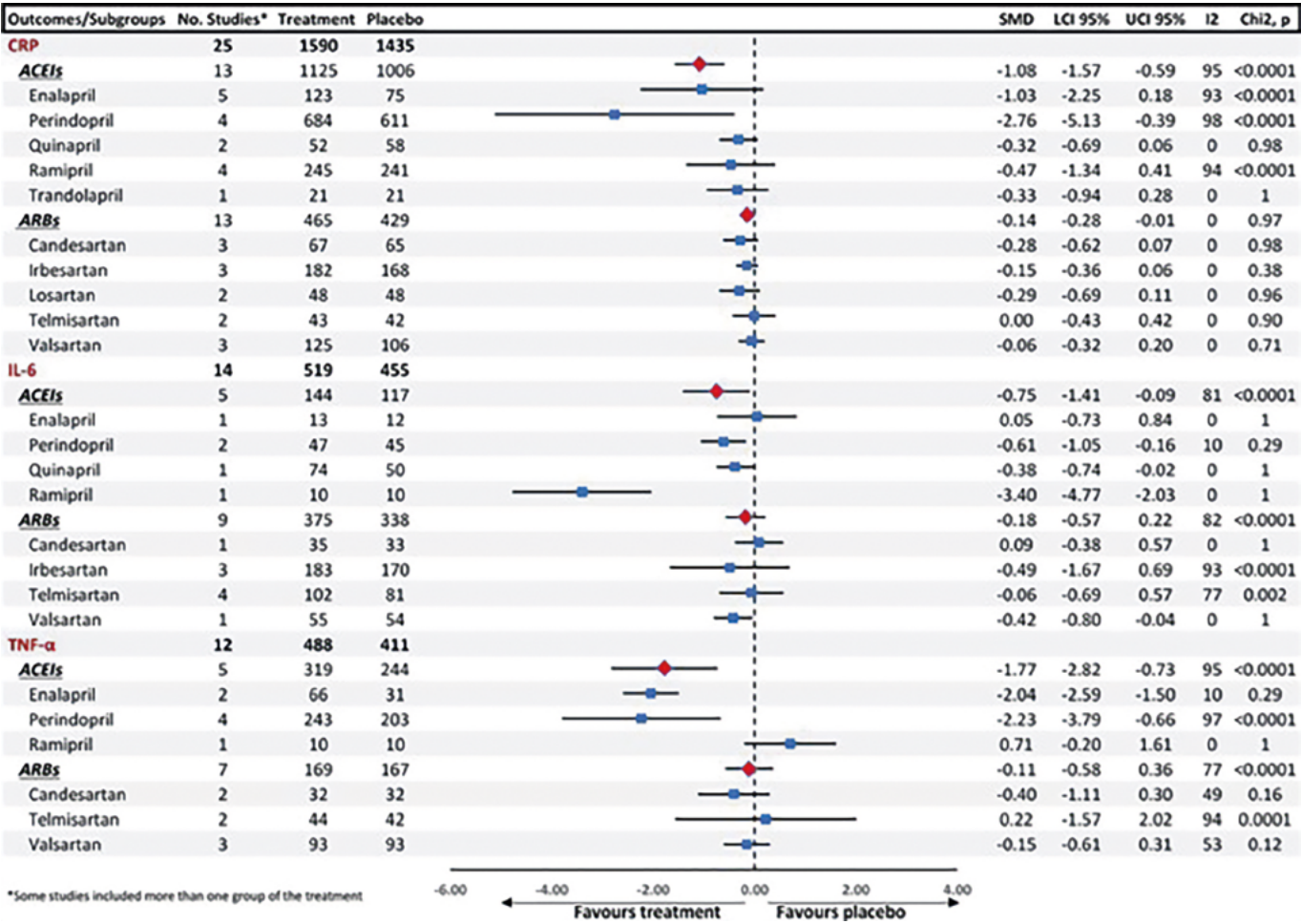
Z uvedeného vyplývá, že redukce chronického subklinického zánětu je důležitým cílem kardiovaskulární prevence a léčby arteriální hypertenze. Podle meta-analýzy 32 randomizovaných studií použití ACEi snižuje plazmatickou hladinu CRP, IL-6 a TNF- α , zatímco sartany nemají vliv na hladinu CRP a TNF- α (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



INZERCE

Obr. 4. Vliv ACEi a sartanů na systémový zánět



Implikace pro klinickou praxi

Osoby s chronickým systémovým zánětem mají zvýšené kardio-vaskulární riziko. I samotná arteriální hypertenze je spojená chronickým zánětem. Přitom míra zánětu je přímo úměrná tíži arteriální hypertenze. Včasná kontrola krevního tlaku nabízí příležitost, jak současně snížit systémový zánět i kardiovaskulární riziko. V tomto ohledu mají unikátní pozici ACEi, které kromě redukce tlaku ovlivňují i systémový zánět. Patofyziologickým vysvětlením je zřejmě ovlivnění hladiny angiotenzinu II, jako silného prozánětlivého faktoru, jehož hladinu snižují pouze ACEi, nikoliv sartany. Ve studii pacientů s arteriální hypertenzí snížil perindopril parametry zánětu již po 4 týdnech terapie (16). Redukce zánětu zlepšuje endoteliální funkci. V subanalýze studie EUROPA perindopril pozitivně ovlivnil funkci endotelu – snížil apoptózu endoteliálních buněk a zvýšil produkci a aktivitu NO syntázy u pacientů se stabilní koronární nemocí srdce (17).

Protizánětlivý efekt ACEi může částečně vysvětlit jejich pozitivní vliv na prognózu. Na rozdíl od sartanů ACEi snižují jak riziko vzniku infarktu myokardu, tak i riziko úmrtí (18). Podle doporučení (19) je důležité dosáhnout kontroly krevního tlaku do 3 měsíců od zahájení terapie. Proto je důležité u většiny pacientů použít dvojkombinaci antihypertenziv.

Správná volba léčby od začátku a adherence jsou základními kameny pro úspěšnou léčbu AH i lepší KV prognózu. Ve srovnání s iniciální monoterapií použití fixní kombinace od začátku snižuje kardiovaskulární riziko v prvním roce o 56 % (20). S ohledem na chronický zánět se jeví jako ideální kombinace ACEi s kalciových blokátorem nebo thiazidům podobným diuretikem.

Závěr

Chronický subklinický zánět zvyšuje riziko vzniku arteriální hypertenze a podílí se na vzniku a komplikacích kardiovaskulárních onemocnění. Proto je důležitým cílem kardiovaskulární prevence redukce chronického zánětu, která vede ke snížení kardiovaskulárního rizika. Použití specifické protizánětlivé terapie jako kanakinumab nebo kolchicin sice snižuje kardiovaskulární riziko, ale zvyšuje riziko infekčních komplikací. Ovlivnění tradičních rizikových faktorů, jako je arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezita a kouření, nabízí bezpečnou cestu snížení kardiovaskulárního rizika a systémového zánětu. V oblasti antihypertenzní terapie ACEi vynikají schopností redukovat systémový zánět. Protože arteriální hypertenze i systémový zánět vedou k cévnímu a orgánovému poškození, je důležité nasazení antihypertenzní terapie neodkládat a včas dosáhnout kontroly krevního tlaku.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019;8.
2. Mortensen Martin B, Jensen Jesper M, Rønnow Sand Niels P, et al. Association of Autoimmune Diseases With Coronary Atherosclerosis Severity and Ischemic Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83:2643-2654.
3. Fagundes NCF, Almeida A, Vilhena KFB, et al. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:519-532.
4. Buckley DI, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:483-495.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1119-1131.
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-1847.
8. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-2505.
9. Wakabayashi K, Tsujino T, Naito Y, et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors is associated with slow progression of mild aortic stenosis in Japanese patients. *Heart Vessels*. 2011;26:252-257.
10. Bull S, Loudon M, Francis JM, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:834-841.
11. Guzik TJ, Nosaliski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024.
12. Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J*. 2019;40:3459-3470.
13. Pietropaoli D, Cairo F, Citterio F, et al. Practical Guidelines for Patients with Hypertension and Periodontitis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30:7-16.
14. Awad K, Zaki MM, Mohammed M, Lewek J, Lavie CJ, Banach M. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:1808-1823.
15. Lee JG, Joo SJ, Kim SY, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcomes in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2023;18:e0281460.
16. Madej A, Dąbek J, Majewski M, Szuta J. Effect of perindopril and bisoprolol on IL-2, INF- γ , hs-CRP and T-cell stimulation and correlations with blood pressure in mild and moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56:393-399.
17. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovascular Research*. 2007;73:237-246.
18. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers Do Not Reduce Risk of Myocardial Infarction, Cardiovascular Death, or Total Mortality: Further Evidence for the ARB-MI Paradox. 2017;135:2088-2090.
19. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071.
20. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3654-3661.