

# Zánět při ateroskleróze jako potenciální terapeutický cíl

## Inflammation in atherosclerosis as a potential therapeutic target

Josef Kořínek<sup>1,2,3</sup>, Miloš Dobiáš<sup>3</sup>, Michal Vrablík<sup>4</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>II. chirurgická klinika – klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup>III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ doc. MUDr. Josef Kořínek, Ph.D. | Josef.Korinek@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 11. 11. 2024

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 2. 12. 2024

### Abstrakt

Patofyziologie aterosklerózy zahrnuje významnou zánětlivou složku, která se podílí na vzniku a progresi aterosklerózy i na aterosklerotických komplikacích. Stále častěji je zdůrazňován také význam chronického systémového zánětu nízké intenzity, který velmi často doprovází rizikové faktory aterosklerózy, jako jsou diabetes, obezita, kouření a další. Tento stručný přehledový článek se zabývá některými aspekty zánětlivého procesu u aterosklerózy, přičemž diskutuje i potenciální možnosti antiinflatorní léčby, a to léky primárně zaměřenými protizánětlivě a také některými, které byly vyvinuty k jinému účelu a jejichž protizánětlivý efekt se nyní ukazuje.

**Klíčová slova:** antiinflatorní léčba – ateroskleróza – interleukin 1 (IL-1) – interleukin 6 (IL-6) – zánět

### Abstract

The pathophysiology of atherosclerosis includes a very important inflammatory component, which participates on the origin and progression of atherosclerosis and moreover on atherosclerotic complications. The importance of chronic low grade systemic inflammation, that very often accompanies atherosclerosis risk factors such as diabetes, obesity smoking and others, has been recently emphasized more frequently. This brief review article addresses some aspects of inflammatory process of atherosclerosis as well as discusses potential possibilities of anti-inflammatory therapy, especially primarily anti-inflammatory drugs and some drugs that have been developed to treat different conditions, however have also anti-inflammatory effects.

**Key words:** anti-inflammatory therapy – atherosclerosis – inflammation – interleukin 1 (IL-1) – interleukin 6 (IL-6)

### Úvod

Aterogeneze je podkladem mnoha kardiovaskulárních onemocnění (KVO)/komplikací, a to včetně akutních a chronických koronárních syndromů nebo cévních mozkových příhod (CMP), které významným způsobem přispívají k mortalitě a morbiditě z kardiovaskulární (KV) příčin a ke zhoršení kvality života a současně v ekonomicky rozvinutých, ale i rozvíjejících se státech [1–4].

Vzhledem k těmto faktům je velmi důležité studium patogeneze aterosklerózy a jejích komplikací spolu s vývojem nových léčiv, která by tyto patogenetické procesy mohla ovlivnit. S rostoucím množstvím poznatků se díky pokračují-

címu intenzivnímu výzkumu mění i pohledy na aterosklerózu a její patofyziologii.

Proces aterogeneze je velmi komplexní, přičemž se na něm podílí velké množství faktorů známých, nově objevených a pravděpodobně i dosud nerozpoznaných. Již od 19. století byly rozvíjeny teorie zabývající se patofyziologií aterosklerózy, přičemž dvě hlavní se soustředily na roli dyslipidemie s akumulací lipidů (LDL – Low Density Lipoproteins) v cévní stěně s jejich alterací, a druhá pak na zánětlivou složku aterosklerotického procesu ve vlastní cévní stěně.

Vedle „fokálního“ zánětu v cévní stěně je stále častěji zmiňován význam systémového zánětu nízkého stupně prová-

zející zejména rizikové faktory (RF) aterosklerózy a vliv systémového zánětu na počáteční stadia aterosklerózy a na její následný průběh a komplikace.

Tento stručný přehledový článek se zabývá některými aspekty zánětlivého procesu u aterosklerózy, přičemž se diskutují i potenciální možnosti antiinflatorní léčby, a to léky primárně zaměřenými protizánětlivě, ale i některými dalšími, které byly vyvinuty k jinému účelu, ale jejichž protizánětlivý efekt se posléze ukazuje.

## „Zánětlivá“ versus „lipidová“ hypotéza aterogeneze

Zatímco „lipidové“ hypotézy aterogeneze byla v průběhu posledních desetiletí věnována značná vědecká pozornost, „zánětlivá“ hypotéza poněkud ustoupila do pozadí. Bylo to částečně dáno i tím, že máme k dispozici velmi účinná hypolipidemika interferující s metabolismem LDL-částic – statiny, PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9)-inhibitory a další s příznivými kardiovaskulárními účinky prokázanými ve velkých randomizovaných studiích a také experimentálními daty poukazujícími na jejich schopnost ovlivnit aterogenezi.

Přes úspěchy hypolipidemické léčby zůstává u pacientů v riziku rozvoje aterosklerózy, ale i u pacientů s manifestní aterosklerózou vysoké reziduální riziko, které minimálně částečně může souviset se systémovým zánětem nízké intenzity. Ten jednak může provázet vlastní aterosklerotické postižení, jednak i RF aterosklerózy.

V posledních letech se tedy obnovil zájem o zánětlivou složku patogeneze aterosklerózy, a to zejména v souvislosti s intenzivním výzkumem v oblasti jejího možného farmakologického ovlivnění.

Vzhledem k účasti mnoha zánětlivých elementů s jejich signálními kaskádami v patogenezi aterosklerózy (to i v reakci na LDL a jeho oxidované/modifikované formy) nejsou tyto původní hypotézy ve vzájemné opozici, ale spíše se doplňují. V tomto ohledu se tyto teorie propojují, a částečně tak i vysvětlují problém reziduálního rizika – zbylého po všech dostupných intervencích – zejména hypolipidemických.

Vytváří se tak prostor pro nová terapeutika, která nemusí mít efekt přímo na dyslipidemie nebo další RF aterosklerózy, ale mohou ovlivnit zánětlivé procesy související s aterogenezí, a potencovat tak účinek hypolipidemické léčby a dalších terapeutických strategií.

## Rizikové faktory aterosklerózy a chronický systémový zánět nízkého stupně

Je známa řada rizikových faktorů aterosklerózy, které se zhruba dělí na neovlivnitelné (jako je věk, pohlaví, rodinná anamnéza, genetické faktory a již manifestovaná ateroskleróza) a potenciálně ovlivnitelné (kouření, arteriální hypertenze, dyslipidemie, diabetes mellitus, obezita, snížená fyzická aktivita, psychosociální faktory a další).

Vedle těchto „klasických“ RF bylo identifikováno mnoho dalších, které byly asociovány s předčasnou aterogenezí. U pacientů se velmi často výše zmíněné RF kombinují a vzá-

jemně potencují (například cluster diabetes – obezita – hypertenze – dyslipidemie často provázené sníženou fyzickou námahou a vzhledem ke prevalenci v populaci i kouřením). Riziko u těchto pacientů nenarůstá prostou sumací RF, ale má tendenci se zvyšovat jejich násobením.

Je zajímavé, že RF aterosklerózy jsou velmi frekventně provázeny zvýšenou chronickou zánětlivou aktivitou nízkého stupně (Low Grade Systemic Inflammation).

## Diabetes mellitus

Velmi intenzivně studované je propojení onemocnění diabetes mellitus (DM), aterosklerózou podmíněného kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO) a zánětu. Produkce reaktivních kyslíkových radikálů (ROS – Reactive Oxygen Species) s elevací mnoha zánětlivých markerů provází patogenezi onemocnění diabetes mellitus 1. i 2. typu (DM1T, DM2T), přičemž zřejmě existuje několik patofyziologických cest spojujících DM a systémový zánět [5]. U DM2T se na zánětu pravděpodobně významným způsobem podílí konkomitantní obezita a tuková tkáň [5]. Hyperglykemie s neenzymatickou glykací různých proteinů s modifikací jejich funkcí, inzulinová rezistence (či deficit inzulinu) spolu metabolickými poruchami provázejícími DM působí nejen prozánětlivě, ale vedou k endotelální dysfunkci s negativním ovlivněním produkce oxidu dusného (NO) a alterací funkcí destiček [6]. Navíc vytváří hyperglykemie prokoagulační prostředí s omezením fibrinolýzy, což může participovat na patofyziologii komplikací aterosklerózy respektive aterotrombózy [6].

## Obezita

Obezita je významným rizikovým faktorem KVO. Tuková tkáň již není v současnosti považována jen za „skladovací prostor“ pro tuky, ale je chápána jako důležitá součást endokrinního systému, která produkuje řadu adipokínů včetně leptinu, adiponektinu nebo rezistinu, a navíc řadu cytokinů (TNF- $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) a dále interleukin 6 (IL-6) a chemokiny (MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1), které se na lokálním i systémovém zánětu podílejí [7–8].

U obezných pacientů je též popisována perzistentní aktivace destiček, což může přispívat k aterotrombotickým komplikacím [8].

Monocyty u obezných pacientů navíc vykazují proinflatorní stav se vzestupem exprese IL-6, TNF- $\alpha$  a matrix metaloproteinázy 9 (MMP-9).

## Kouření

Kouření indukuje oxidativní stres a má negativní efekt na endotelie a spolupodílí se na endotelální dysfunkci, která patří k iniciálním fázím aterogeneze.

Kouření je také provázeno aktivací imunitního systému. U těžkých kuřáků jsou v plazmě zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), IL-6 nebo fibrinogenu. To je provázeno elevací monocytů a granulocytů, a naopak redukcí NK-buněk (Natural Killers – přirození zabijáci) se změnami mnoha dalších parametrů.

Kouření negativně působí na trombocyty, ovlivňuje adhezi, agregaci a koagulaci cestou upregulace adhezivních molekul [10]. Působí i na koagulační kaskádu a fibrinolýzou, a ovlivňuje tak tvorbu trombu, což může mít významný efekt u destabilizace aterosklerotického plátu [10].

Tyto změny mohou být dávány do souvislosti nejen s aterogenezí, ale s možným podílem na rozvoji karcinomů plic [9].

## Dyslipidemie

Dyslipidemie jsou významným RF aterogeneze, přičemž známky systémového zánětu nízké intenzity jsou detekovatelné u primární hypercholesterolemie, a mohou se tak podílet na patofyziologii aterosklerózy [8].

U pacientů s primární hypercholesterolemií jsou nacházeny zvýšené hladiny prozánětlivých působků, jako je TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), vysoce senzitivní CRP (hsCRP – high-sensitive C-Reactive Protein), MCP1 a řady dalších, které jsou pozitivně korelovány s hladinami LDL, apoB a celkového cholesterolu (T-C). U jedinců s primární hypercholesterolemií jsou nacházeny zvýšené počty cirkulujících monocytů typu 1, lymfocytů Th2 a Th17, zatímco procento Treg je snížené [8].

Na druhé straně hladiny protizánětlivých cytokinů, jako jsou IL-4 a IL-10, jsou korelovány s LDL, apoB a celkovým cholesterolem negativně [8].

## Ateroskleróza, chronický vaskulární zánět a signální osa NLRP3 $\rightarrow$ IL-1 $\beta$ $\rightarrow$ IL-6

Celý proces aterogeneze, její progresse s alterací extracelulární matrix, interakce a kaskády účastí imunitních buněk a řady pro a protizánětlivých faktorů je poměrně složitý, velmi komplexní a v detailech ne zcela objasněný. Pro účely tohoto přehledového článku jsou krátce zmíněny jen některé patofyziologické komponenty aterosklerózy.

Chronický systémový zánět nízkého stupně provázející RF aterosklerózy může negativně ovlivnit funkce endotelií, a usnadnit tak iniciální fáze aterogeneze. Endoteliální dysfunkce se zvýšením permeability cévní stěny pro LDL a jeho usazování v cévní stěně jsou považovány za základní kameny patogeneze aterosklerózy.

Na patofyziologii aterosklerózy se vedle dysfunkčních endotelií podílejí složky přirozené i adaptivní imunity zahrnující monocyty/makrofágy, dendritické buňky, B- i T-lymfocyty, přičemž zejména makrofágy jsou primárními imunitními buňkami účastnicími se patogeneze aterosklerózy.

## Složky imunitního systému podílející se na aterogenezi

Při zánětu nízké intenzity alterující funkci endotelií dochází ke zvýšení exprese adhezivních molekul endoteliemi, a to včetně P- a E-selektinu, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) a ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule 1), které umožňují adhezi monocytů na cévní stěnu, jejich migraci do cévní stěny a diferenciaci v makrofágy za účasti che-

mokinů MCP-1 a stimulačních faktorů M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor) [11]. Akumulace LDL v cévní stěně v průběhu aterogeneze potencuje zánětlivou reakci.

Aktivované makrofágy exprimují scavenger receptory, s jejich pomocí pohlcují oxidované LDL-částice a formují se v pěnové buňky [11]. Pěnové buňky spolu s buňkami hladkého svalstva (VSMCs – Vascular Smooth Muscle Cells) vytvářejí řadu prozánětlivých molekul, které umocňují zánětlivý proces.

Rozeběhne se tak velmi komplexní kaskáda dějů s produkcí množství prozánětlivých cytokinů (včetně IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  a mnoha dalších), proteolytických enzymů (MMPs), volných radikálů a dalších procesů, které v konečném důsledku dále poškozují cévní stěnu a vedou k progresi aterosklerózy.

Aterosklerotického procesu se účastní T-lymfocyty, jejichž různé podtypy mohou produkovat pro- ale i antiinflatorní molekuly, a podílejí se tak na regulaci zánětlivých procesů v cévní stěně. Popisován je i podíl dalších buněčných typů, jako jsou B-lymfocyty a dendritické buňky.

## Signální osa NLRP3 $\rightarrow$ IL-1 $\beta$ $\rightarrow$ IL-6

V poslední době se zdůrazňuje role inflammasomu NLRP3 (Nucleotide-binding Leucine-rich Repeat-containing Pyrin receptor 3), který je z rodiny NLR asi nejvíce studovaný. NLRP3 je exprimován dominantně makrofágy a je lokalizován v cytoplazmě v neaktivní formě [12]. Je aktivován řadou stimulů včetně cholesterolu, což vede ke zvýšení produkce IL-1 $\beta$  a IL-18 [11].

IL-1 $\beta$  a IL-18 jsou velmi silné prozánětlivé faktory, které jsou odpovědné za řadu efektů souvisejících s aktivací NLRP3. Například se mohou podílet na „pyroptóze“ – specifické buněčné smrti, která dále umocňuje zánětlivou reakci [12].

Oba indukují zvýšení produkce IL-6, který je jedním z klíčových imunomodulačních cytokinů a který má komplexní roli v aterogenezi a nejen u ní [13]. IL-6 stimuluje hepatocyty k syntéze CRP, PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1), aktivuje endotelie se zvýšením exprese adhezivních molekul a aktivuje buňky hladkého svalstva [12].

NLRP3 dále aktivuje makrofágy, vede k amplifikaci T-helpeřů (Th) 1 a 17 (Th1, Th17), zatímco má inhibiční vliv na antiinflatorní regulační T-lymfocyty (Treg) [12]. Vedle makrofágů/pěnových buněk, dendritických buněk a neutrofilů byl NLRP3 identifikován také v dysfunkčních endoteliích, kardiomyocytech a fibroblastech myokardiálního intersticia, což naznačuje jeho další velmi komplexní vliv [12].

Stanovení CRP (zejména hsCRP) jako výslednice aktivace zánětlivých pochodů lze využít k další charakterizaci vysoce rizikových pacientů a ke zhodnocení potenciálního reziduálního rizika. Problémem však je, že hsCRP může být zvýšen prakticky při jakémkoliv zánětlivém procesu v těle, což snižuje jeho výpovědní hodnotu a to je nutné brát v úvahu.

Nabízí se stanovení IL-1 $\beta$  či IL-6 jako dalších markerů charakterizujících stupeň zánětu, nicméně až budoucnost ukáže,

který z nich, případně které jejich kombinace nebo nové markery budou v identifikaci rizikových pacientů přesnější.

## Protizánětlivá léčba v ovlivnění aterosklerózy a jejích komplikací

S novými poznatky o důležitosti zánětu v patogenezi aterosklerózy a jejích komplikací se zvyšuje zájem o tuto problematiku, což potencuje výzkum v oblasti vývoje a testování protizánětlivých léků a strategií, které by zánětlivý proces byly schopny ovlivnit.

Systémový zánět nízkého stupně daný RF aterosklerózy lze do značné míry ovlivnit jejich intenzivní intervencí [14]. V tom hraje velmi důležitou roli změna životního stylu s velmi dobře známými doporučeními včetně dietetických opatření, zvýšení fyzické aktivity, odvykání kouření a snížení hmotnosti [14].

Určitý protizánětlivý potenciál zřejmě mají i hypolipidemika, jako jsou statiny, ezetimib či PCSK9-inhibitory, nicméně jejich primární efekt u aterosklerózy je hypolipidemický [14].

Protizánětlivý efekt vykazují v různé míře také nové třídy anti-diabetik GLP1-RA (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) a glifloziny (SGLT2i – Sodium/GLucose coTransporter 2 inhibitors), což může být částečným vysvětlením i pro jejich prokázané kardiovaskulární benefity potvrzené několika studiemi a metaanalýzami, a to jak u diabetiků, tak i nediabetiků.

U některých starších léků, jako je metotrexát a kolchicin, které mají protizánětlivé účinky a které byly původně používány k jiným účelům, byly v posledních letech testovány jejich případné antiaterosklerotické účinky. Zkoumána jsou i novější terapeutika, která interferují se signální osou NLRP3 → IL-1β → IL-6 [14]. Výsledky těchto studií ukázaly variabilní efekt, který byl závislý na užitém preparátu i na výběru spektra pacientů a dalších faktorech.

## Metotrexát

Signály, že by metotrexát se svými antiinflamatorními účinky mohl mít vliv na výskyt kardiovaskulárních událostí, přišly z observačních analýz u pacientů s psoriázou [15] a revmatoidní artritidou [16] léčených metotrexátem a také z výsledků studií u animálních modelů aterosklerózy [17].

Nicméně ve studii CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) [18] u 4 786 pacientů s anamnézou infarktu myokardu (IM) nebo ICHS (postižení více tepen) a s DM2T nebo metabolickým syndromem nebyl prokázán benefit metotrexátu podávaného v nízké dávce (15–20 mg týdně). Nebyl redukován kompozitní cíl (MACE – Major Adverse Cardiac Events) definovaný jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin a nefatální IM a nefatální CMP.

Ačkoliv lze předpokládat protizánětlivý efekt metotrexátu, ve skupině pacientů léčených metotrexátem nedošlo ke snížení hladin IL-1β, IL-6 a hsCRP ve srovnání s placebem. Navíc pacienti léčení metotrexátem měli vyšší riziko vzniku nádorů. Problémem mohl být i výběr pacientů, kteří měli relativně nízké hodnoty hsCRP (v průměru 1,5 mg/l).

Lze tedy spekulovat o tom, že zánětlivá aktivita u těchto pacientů byla relativně nízká, což nemuselo umožnit vyniknutí protizánětlivého efektu metotrexátu.

## Kolchicin

Protizánětlivý účinek kolchicinu u aterosklerózy je zřejmě zprostředkovan dvěma mechanismy. Prvním je inhibice polymerizace mikrotubulů, která omezuje pohyblivost buněk imunitního systému, jejich adhezi a aktivaci. Druhým je pak ovlivnění inflamasyonu modulací genové exprese komponent inflamasyonu NLRP3 a inhibice aktivity kaspázy 1, čímž se snižuje produkce IL-1β a IL-18 [14].

V posledních letech byl testován kolchicin v nízké dávce (0,5 mg denně) ve dvou studiích – jednak u pacientů s recentním akutním koronárním syndromem/AKS (studie COLCOT/Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial [19], která zařadila 4 745 pacientů) a jednak s chronickým koronárním syndromem (studie LoDoCo2/Low-Dose Colchicine vs. Placebo in Patients With Chronic Coronary Disease [20] u 5 522 pacientů s chronickým koronárním syndromem, z nichž mělo 84 % předchozí AKS).

Studie COLCOT ukázala signifikantní redukci primárního kompozitního cíle (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, resuscitované srdeční zástavy, IM, CMP nebo urgentní revaskularizace) u kolchicinu ve srovnání s placebem. Na druhé straně byl vyšší výskyt pneumonií ve skupině léčené kolchicinem.

Ve studii LoDoCo2 došlo rovněž k redukci primárního kompozitního cíle (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, CMP nebo koronární revaskularizace) ve větvi léčené kolchicinem, ale zároveň došlo ke zvýšení nekardiovaskulárních úmrtí [20].

Kolchicin byl následně zařazen do armamentaria dlouhodobé léčby pro AKS, při němž může být zvážen, obzvláště když jiné rizikové faktory nejsou dostatečně kontrolovány nebo v případě, že dojde k další kardiovaskulární příhodě přes optimální léčbu (doporučení IIb A) [2].

## Inhibice IL-1β

Aktivace inflamasyonu NLRP3 vede ke konverzi pro-IL-1β na jeho aktivní formu IL-1β, což dále vede k amplifikaci zánětlivé odpovědi s progresí aterosklerózy a případně provázené destabilizací plátu. Účinky IL-1β je schopen potlačit kanakinumab, což je humánní monoklonální protilátka proti IL-1β, která blokuje jeho vazbu na receptor [21].

Canakinumab byl testován ve studii CANTOS (Canakinumab. Antiinflammatory Thrombosis Outcome [22] s 10 061 pacienty se stabilní ICHS, kteří měli hsCRP ≥ 2 mg/l. Po 3,7 roku došlo ke snížení MACE o 15 %, což bylo dáno zejména snížením počtu IM, nicméně mortalita z kardiovaskulárních příčin nebyla významněji ovlivněna [22]. Léčba canakinumabem vedla ke snížení hsCRP, hladina LDL se podstatněji nezměnila. Tento fakt potvrzoval, že modulací imunitního systému lze nezávisle na LDL snížit MACE pomocí antiinflamatorní molekuly.

Na druhé straně terapie s canakinumabem byla asociována se signifikantním zvýšením rizika fatálních infekcí a sepsí,

což vedlo FDA (U. S. Food and Drug Administration) k rozhodnutí nepotvrdit kanakinumab jako cílenou léčbu ASKVO [14].

### Inhibice IL-6

Vzhledem ke svým imunomodulačním účinkům má inhibice IL-6 potenciál k ovlivnění aterogeneze. Jednou z možností je inhibice receptoru pro IL-6 (např. pomocí tocilizumabu) nebo zacílení přímo na vlastní IL-6 (např. prostřednictvím ziltivekimabu) [21].

V experimentální práci s protilátkou proti receptoru IL-6 u myšího modelu aterosklerózy došlo k výrazné supresi rozvoje aterosklerózy [23]. Humanizovaná forma – monoklonální protilátka **tocilizumab**, která se váže na receptor pro IL-6, a blokuje tak jeho efekt, je využívána v léčbě revmatických onemocnění a mohla by mít i potenciál v případech KVO. Tocilizumab byl testován v malé studii ASSAIL-MI (199 pacientů s prvním IM s elevací ST-úseku do 6 hodin od začátku symptomů) [24]. Studie však byla zaměřena na posouzení rozsahu poškození myokardu a ukázala, že terapie tocilizumabem vedla k menšímu ireverzibilnímu poškození myokardu ve srovnání s placebem a trend k menší velikosti infarktového ložiska po 6 měsících ( $p = 0,08$ ) [24]. U této populace pacientů vedla terapie tocilizumabem ke snížení CRP, jak by se dalo očekávat, nicméně klinická data jeho potenciálního účinku na aterosklerózu zatím nemáme.

**Ziltivekimab** je humánní monoklonální protilátka namířená přímo proti IL-6 [21]. Jejím protizánětlivým efektem byl testován v menší studii RESCUE [25] (fáze II), do které bylo zařazeno 246 pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku se středně těžkým až těžkým chronickým onemocněním ledvin a  $hsCRP \geq 2$  mg/l. V této studii bylo ukázano na dávce ziltivekimabu závislý pokles hodnot  $hsCRP$  (v nejvyšší dávce 30 mg až o 92 % oproti placebu, pokles o 4 %). Se ziltivekimabem byla zahájena velká randomizovaná placebem kontrolovaná studie ZEUS (fáze III) [26] s přepokládaným zařazením 6 200 pacientů s aterosklerotickým KVO, chronickým onemocněním ledvin (stadium III–IV) a zvýšenou hladinou CRP ( $\geq 2$  mg/l), na jejíž výsledek však musíme ještě počkat.

### Agonisté receptorů GLP1 (GLP1-RA)

GLP1-RA mají velmi komplexní účinky, které se odehrávají na několika úrovních. Ačkoliv byly vyvinuty původně jako antidiabetika a mají významný antihyperglykemický efekt, jejich léčba vede také k výrazné redukci hmotnosti v závislosti na dávce. Vedle toho snižují krevní tlak, mají pozitivní vliv na lipidogram a řadu dalších účinků. Již takto mohou významným způsobem ovlivňovat RF aterosklerózu, a tím i vlastní aterogenezi.

Vzhledem k patofyziologickým efektům GLP1-RA nejsou překvapením pozitivní výsledky v redukci výskytu KVO ve studiích u diabetiků, které ukázaly redukci kompozitních cílů. První byla studie LEADER [27] s liraglutidem, pozitivní výsledky měla například i studie HARMONY-OUTCOME s albiglutidem [28] a na ně navazující různé metaanalýzy dalších studií s GLP1-RA [29]. Zcela recentně byl prokázán pozitivní

efekt semaglutidu na KVO i u nediabetiků s nadváhou/obezitou ( $BMI \geq 27$ ) a s KVO ve studii SELECT [30] (zařazeno 17 604 pacientů) s významnou redukcí MACE o 20 %.

Navíc se ukazuje pozitivní vliv GLP1-RA na zánětlivou aktivitu, což je doprovázeno snížením hodnot  $hsCRP$ . Tento efekt byl ukázan v několika studiích, a to ve srovnání s glifloziny nebo vzájemně mezi sebou (např. vyšší redukce  $hsCRP$  u semaglutidu ve srovnání s exenatidem) [31].

Lze spekulovat, že vedle účinků GLP1-RA na RF aterosklerózy, jako je diabetes, obezita či krevní tlak, by mohl být antiinflatorní efekt minimálně některých GLP1-RA částečně odpovědný za snížení kompozitních kardiovaskulárních cílů [32].

### Glifloziny

Kardioprotektivní efekt gliflozinů (SGLT2i) je podobně jako u GLP1-RA velmi komplexní, nicméně mechanismy jejich účinku jsou odlišné. Obdobně jako GLP1-RA byly vyvinuty jako anti-diabetika, avšak díky svým výrazným účinkům u pacientů se srdečním selháním se staly základem léčby srdečního selhání napříč ejetičními frakcemi bez ohledu na přítomnost diabetu, což bylo prokázáno hned v několika studiích u dapagliflozinu (studie DAPA-HF [33] a DELIVER [34]) a empagliflozinu (EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved [35,36]).

Glifloziny navozují glykózurií a natriurézou se zvýšením diurézy (zejména osmotické) následované snížením afterloadu a ovlivněním zejména extravaskulárního objemu tekutin, což je jeden z důležitých efektů u srdečního selhání. Ovlivňují neurohumorální aktivitu sympatického nervového systému a systému renin-angiotenzin-aldosteron, přičemž mají i významný renoprotektivní efekt.

Vedle pozitivních vlivů na RF aterosklerózy mají také schopnost modulovat inflamatorní procesy [37], čímž mohou ovlivňovat patogenezi aterosklerózy. Jejich potenciál v redukci MACE u diabetiků byl ukázan ve studii EMPA-REG OUTCOME [38] u diabetiků s KVO a v následné metaanalýze sdružující výsledky dalších studií s kanagliflozinem (program CANVAS [39]) a dapagliflozinem (DECLARE-TIMI 58) a u diabetiků s KVO nebo v jejich riziku.

### Závěr

Aterosklerotický proces má významnou zánětlivou složku, která se podílí na aterogenezi a jejích komplikacích. Vedle relativně „staršího“ léku kolchicinu, který moduluje zánětlivou reakci a má příznivá data (byť s některými limitacemi) ze dvou velkých randomizovaných studií, máme k dispozici terapeutika, která cíleněji interferují se signální osou NLRP3  $\rightarrow$  IL-1 $\beta$   $\rightarrow$  IL-6, která jak se ukazuje, je velmi důležitá v patofyziologii aterosklerózy.

Inhibice IL-1 kanakinumabem ukázala na potenciální nebezpečí alterace některých funkcí imunitního systému – v tomto případě v podobě zvýšeného rizika sepsí, které mohou bránit klinickému využití i přes antiaterosklerotický potenciál.

Analogicky negativní studie s metotrexátem poukázala na důležitost správného designu studií a faktu, že pozitivní

signály u jedné populace pacientů nemusí být automaticky očekávatelné u populace jiné.

V blízké budoucnosti výsledky studie ZEUS u ziltivekimabu ukážou, zda účinků inhibice IL-6 bude tou správnou volbou a cílem k potlačení aterosklerotického procesu a zda nebude tento efekt provázen signifikantními nežádoucími účinky.

Další možností, jak ovlivnit zánětlivé procesy, se ukazují nová antidiabetika: GLP1-RA a glifloziny. Mimo svých základních mechanismů účinku vykazují i efekt protizánětlivý, který může být částečně odpovědný za jejich kardiovaskulární benefity.

V neposlední řadě důsledná intervence RF aterosklerózy má též efekt na snížení zánětlivé aktivity a na tyto principy by se nemělo zapomínat či reorganizovat.

*Podpořeno MZ ČR RVO-VFN64165*

## Literatura

- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(25): 2361–2371. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005>.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2023; 44(38): 3720–3826. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/eurheartj/ehad191>.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2024; 45(36): 3415–3537. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/eurheartj/ehae177>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 50–59. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.15420/ocr.2018.33.1>.
- Marx N, Federici M, Schütt K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2023; 44(39): 4043–4140. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/eurheartj/ehad192>.
- Soták M, Clark M, Suur BE et al. Inflammation and resolution in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2024. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1038/s41574-024-01047-y>.
- Domingo E, Marques P, Francisco V et al. Targeting systemic inflammation in metabolic disorders. A therapeutic candidate for the prevention of cardiovascular diseases? *Pharmacol Res* 2024; 200(10): 107058. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.phrs.2024.107058>.
- Elisia I, Lam V, Cho B et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 19480. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1038/s41598-020-76556-7>.
- Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y et al. Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb* 2024; 31(3): 189–200. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.5551/jat.RV22015>.
- Attiq A, Afzal S, Ahmad W et al. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2024; 966: 176338. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176338>.
- Barbu E, Popescu MR, Popescu AC et al. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2): 963. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3390/ijms23020963>.
- Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol* 2023; 23(10): 666–681. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1038/s41577-023-00856-y>.
- Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM et al. Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. *Am J Prev Cardiol* 2020; 4: 100130. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100130>.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013; 273: 197–204. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02593.x>.
- Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R30. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1186/ar2383>.
- Bulgarelli A, Martins Dias AA, Caramelli B et al. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59(4): 308–314. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1097/FJC.0b013e318241c385>.
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019; 380(8): 752–762. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1056/NEJMoa1809798>.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497–2505. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1056/NEJMoa1912388>.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1838–1847. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1056/NEJMoa2021372>.
- Rakocevic J, Dobric M, Borovic ML et al. Anti-Inflammatory Therapy in Coronary Artery Disease: Where Do We Stand? *Rev Cardiovasc Med* 2023; 24(1): 10. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.31083/j.rcm2401010>.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1056/NEJMoa1707914>.
- Akita K, Isoda K, Sato-Okabayashi Y et al. An Interleukin-6 Receptor Antibody Suppresses Atherosclerosis in Atherogenic Mice. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 84. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3389/fcvm.2017.00084>.
- Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(15): 1845–1855. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.049>.
- Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397(10289): 2060–2069. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/s0140-6736(21)00520-1>.
- Ridker PM. From RESCUE to ZEUS: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? *Cardiovasc Res* 2021; 117(11): e138–e140. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/cvr/cvab231>.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1056/NEJMoa1603827>.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/s0140-6736(18)32261-x>.
- Giugliano D, Longo M, Signoriello S et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 42. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1186/s12933-022-01474-z>.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*

- 2023; 389(24): 2221–2232. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1056/NEJMoa2307563](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563)>.
31. Mosenzon O, Capehorn MS, De Remigis A et al. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 172. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1186/s12933-022-01585-7](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01585-7)>.
32. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2024; 15: 20420188231222367. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1177/20420188231222367](https://doi.org/10.1177/20420188231222367)>.
33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)>.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089–1098. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1056/NEJMoa2206286](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286)>.
35. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190)>.
36. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038)>.
37. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F et al. Anti-inflammatory role of SGLT2 inhibitors as part of their anti-atherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1008922. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.3389/fcvm.2022.1008922](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1008922)>.
38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720)>.
39. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137(4): 323–334. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038)>.