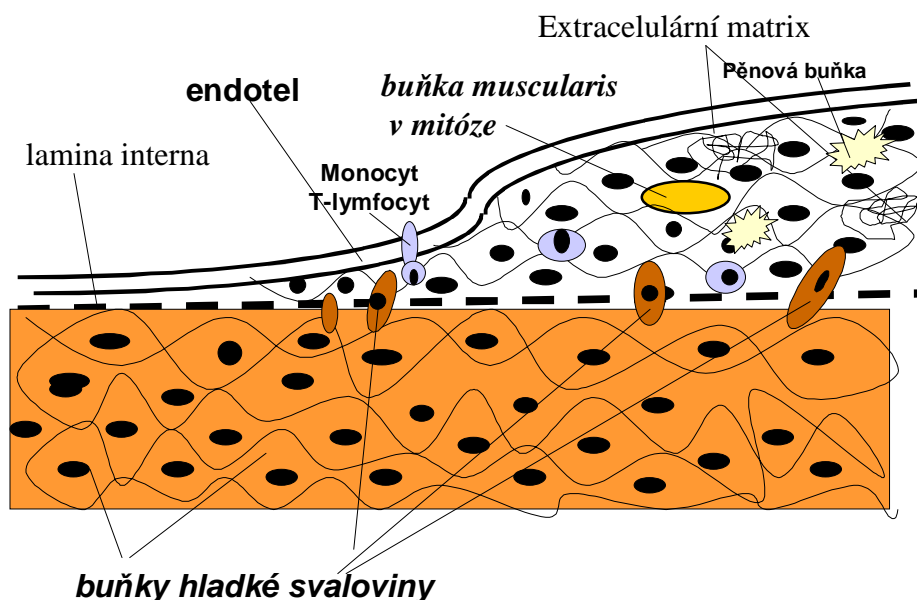


PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY

Jaroslav Masopust

Ateroskleróza je systémové onemocnění postihující cévy tepenného řečiště (velké a střední); z klinického hlediska mají největší význam léze srdečních věnčitých tepen, extrakraniálních tepen zásobujících mozek, ev. dalších orgánů (ledviny). Na patogenezi aterosklerózy se podílí *komplex po sobě jdoucích událostí, zahrnujících rozvoj chronického zánětlivého procesu stěny arterií jako odpověď na hemodynamické poškození cévní stěny* v nejvíce namáhaných místech, jejíž příčina nebyla odstraněna a proces nebyl neutralizován. To způsobuje nejprve *dysfunkci cévního endotelu* tvorbou cytokinů, adhezních molekul, růstových faktorů.. Aktivované endotelové buňky přitahují do místa léze monocyty/makrofágy a T-lymfocyty z krevní cirkulace, buňky vaskulární hladké svaloviny z medie; subendotelový prostor se postupně zvětšuje; současné zvýšení permeability endotelové výstelky umožňuje pronikání lipoproteinových částic do tohoto prostoru, dochází v nich k lipoperoxidaci působením reaktivních forem kyslíku a dusíku, které nebyly zneškodněny antioxidačním mechanismem; uvolněný cholesterol je pohlcován makrofágy za vzniku pěnových buněk; stěna cévy se v místě poškození ztlustňuje (migrací a proliferací buněk hladké svaloviny, tvorbou extracelulární matrix, nekrotickými depozity z rozpadlých pěnových buněk), a dostává prokoagulační vlastnosti; celý proces vyúsťuje do *tvorby aterómu (aterómového plátu)*. Klinické příznaky se projeví, až když pokročilá léze stěny cévní se komplikují rupturou obalu aterómového plátu, krvácením do plátu, vznikem trombózy nebo embolu.

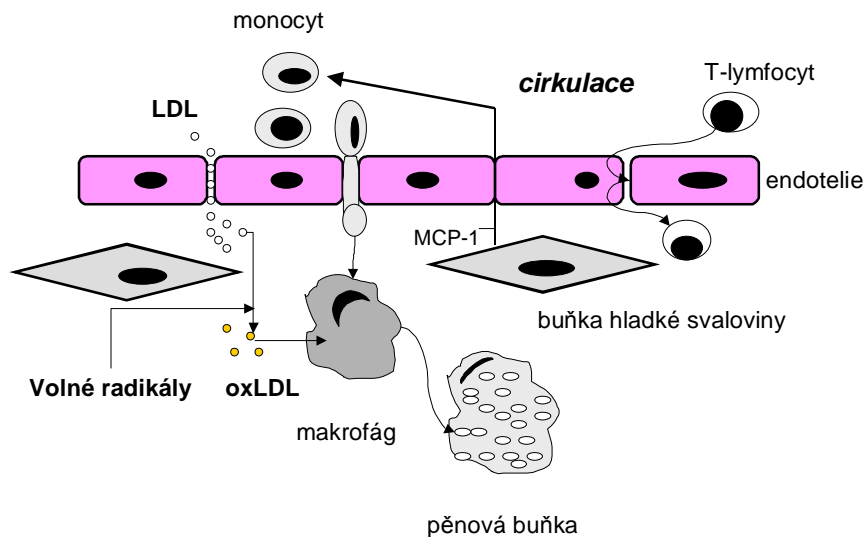
Obr. Schéma ztlust'ování stěny artérie v průběhu aterogeneze



Příčiny endotelové dysfunkce vedoucí k ateroskleróze zahrnují *hemodynamickou zátěž, zvýšení a modifikaci LDL-částic, tvorbu reaktivních forem kyslíku a dusíku, zvýšený arteriální tlak, diabetes mellitus, genové alterace kódující progresi zánětlivé a reparační odpovědi, zvýšenou hladinu homocysteinu* a také *přítomnost infekčních agens* jako jsou herpetické viry, cytomegalovirus, virus Epstein a Barrové, *Hemophilus influenzae, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* nebo *Helicobacter pylori*. Dysfunkce endotelu, způsobená těmito vlivy, vede ke kompenzační odpovědi, která mění normální homeostatické vlastnosti cévního

endotelu. Zvyšuje se adhezivita endotelových buněk vzhledem k leukocytům nebo krevním destičkám, roste permeabilita cévní stěny; endotelie získávají prokoagulační vlastnosti namísto antikoagulačních, zvyšuje se produkce vazoaktivních molekul, cytokinů, chemokinů a růstových faktorů.

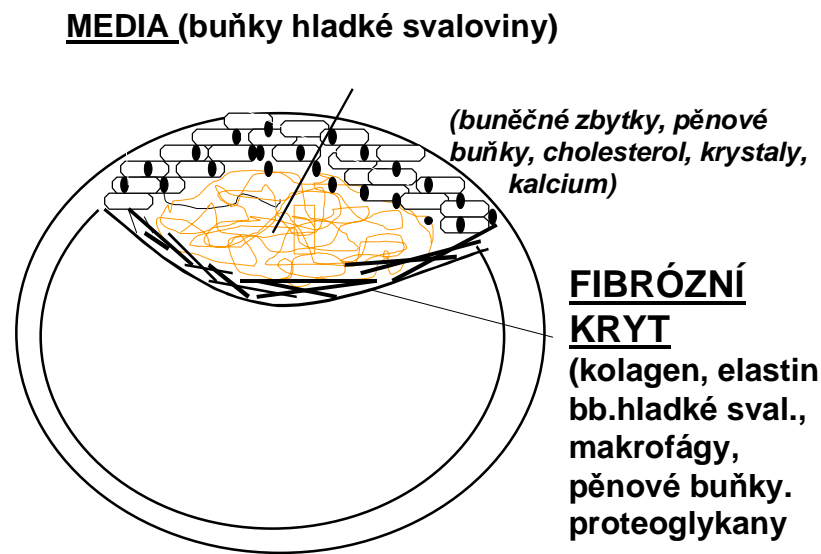
Obr.: Schéma počáteční fáze dysfunkce endotelu



Když tato zánětlivá odpověď nedokáže vyvolávající příčiny odstranit a když není účinně neutralizována nebo potlačena obrannými mechanismy, postupuje ve svých účincích dále. Migrace a proliferace buněk hladké svaloviny pokračuje; myocyty pronikají do oblastí zánětu, dochází k jejich aktivaci, tvorbě extracelulární matrix; dochází k nakupení makrofágů a T-lymfocytů v subendotelovém prostoru ve stěně cévy, která se takto ztlušťuje. Toto ztluštění je nejprve kompenzováno dilatací a lumen cévy zůstává zpočátku nezměněno (fenomén remodelace). Pokračující zánět zvyšuje počet makrofágů a lymfocytů, které se sem dostávají z krevního oběhu nebo vznikají na místě léze proliferací. Makrofágy fagocytují oxidované LDL-částice, které pronikly do intimy; vznikají z nich pěnové buňky. Aktivace makrofágů a T-lymfocytů vede k dalšímu uvolňování cytokinů, chemokinů (monocytový chemoatraktant-protein 1 = MCP-1) hydrolytických enzymů, a růstových faktorů, které navozují další poškození, eventuálně způsobují ložiskovou nekrózu. A tak postupující akumulace monocyto/makrofágů, migrace a proliferace buněk hladké svaloviny a tvorba fibrózní tkáně vede k dalšímu rozšiřování a restrukturalizaci léze, která se pokrývá vazivovou čepičkou, zakrývající lipidové jádro s nekrotickými hmotami (ateromový plát); to je stádium pokročilé komplikující léze arteriální stěny. Od určité doby arterie nemůže kompenzovat lézi pronikající do lumen cévy dilatací; to se zmenšuje, což vede ke snížení průtoku cirkulující krve. Na zhruběném povrchu léze (ateromového plátu) adherují trombocyty. Jejich aktivací se uvolňují granula obsahující cytokiny a růstové faktory, které spolu s thrombinem přispívají k další migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny a monocytů. Aktivací destiček také vzniká *arachidonová kyselina*, která se přeměňuje (působením cyklooxygenasy) na prostaglandiny jako je *thromboxan A₂*, který je velice potentním vazokonstriktorem a látkou agregující trombocyty; z arachidonové kyseliny také vznikají (působením lipoxygenasy) *leukotrieny*, amplifikující zánětlivou reakci.

Pokud fibrózní čepička pohrývající ateromový plát zůstává dostatečně tlustá, nehrozí takové nebezpečí z obturace lumen arterie. Jakmile však dojde k jejímu *ztenčování působením metaloproteinas* (kolagenas, elastas, stromelysinu) uvolňovaných z makrofágů po aktivaci T-lymfocyty, vzniká tak *stádium nestabilního plátu*, kdy hrozí ruptura plátu, průnik krve do jeho nitra a vznik obturujícího thrombu.. Uzávěr lumen cévy vede k akutní hypoxii, se všemi jejími důsledky pro zásobenou tkáň.

Obr.: Schéma ateromového plátu

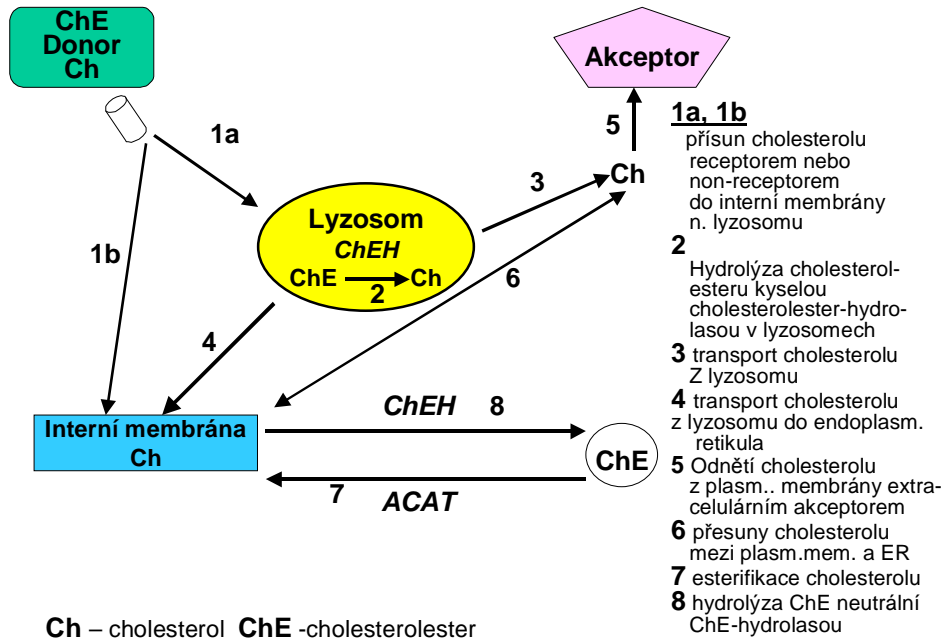


Faktory atherogeneze

- *LDL-částice*, které mohou být modifikovány oxidací, glykací (u diabetu), agregací, asociací s proteoglykany nebo inkorporací do imunních komplexů, jsou hlavní příčinou poškození stěny arterií. Když jsou LDL částice proniknou do subendotelového prostoru intimy, podléhají zde progresivní lipoperoxidaci a jsou fagocytovány makrofágy; uvolněné cholesterolestery se akumulují a makrofágy se mění nakonec na *pěnové buňky*. Odstranění nebo sekvestrace oxidovaných LDL-částic v počáteční fázi má protektivní účinek a minimalizuje škodlivý účinek na endotelie a hladkou svalovinu. Aplikace antioxidant jako vitamínu E snižuje tvorbu reaktivních forem kyslíku a dusíku modifikovanými LDL-částicemi. Modifikované LDL-částice mají chemotaktický účinek na další monocyty, podporují expresi genů pro faktor stimuluující kolonie makrofágů (M-CSF) a pro monocytový chemotaktický protein (MCP-1) z endotelií. Znamená to, že rozšiřují zánětlivou reakci stimulací replikace monocyto/makrofágů a přívod nových monocytů do místa poškození stěny. Zánětlivá odpověď sama má značný vliv na inkorporaci LDL do stěny arterie. Prozánětlivé cytokiny jako TNF α , IL-1 a M-CSF zvyšují vazbu LDL na endotelie a hladkou svalovinu. Protiaterogenně působí revrzní transport cholesterolu do jater, který umožňují HDL-částice, akceptorem cholesterolu jsou částice chudé na cholesterol (nascentní HDL).

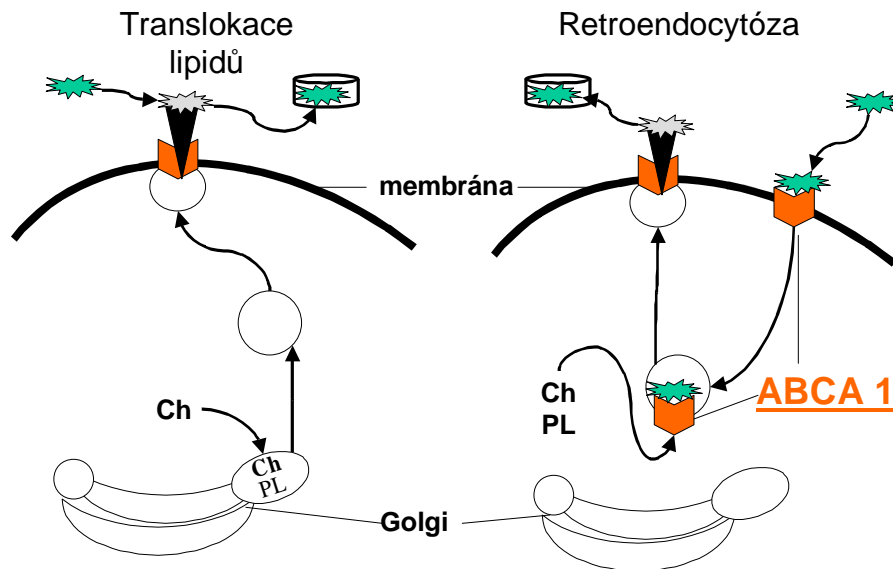
Pohyb cholesterolu v organismu je schematicky znázorněn na dalším obrázku:

Obr.: Pohyb cholesterolu v organismu



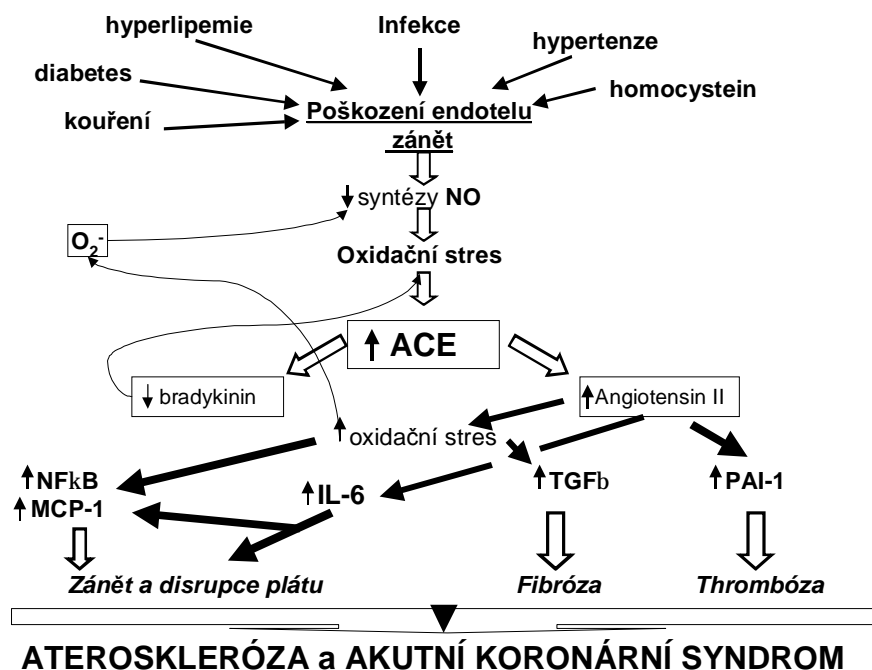
Pro přenos cholesterolu přes buněčné membrány je velmi důležitý *kazetový transportér spojený s ATP (ABCA1)*. Je členem nadrodiny velmi důležitých transportérů řady látek; patří sem kupř. CFTR, který chloridovým kanálem, mutovaným u cystické fibrózy; rovněž P-glykoprotein, vypuzující cytostatika z nádorové buňky je členem této nadrodiny.

Obr.: Schéma mechanismu transportu cholesterolu přes membrány



- *Homocystein* - jeho zvýšená koncentrace v plasmě ($> 14 \mu\text{mol/l}$ resp. $10,2 \mu\text{mol/l}$) navozuje dysfunkci endotelu (zvyšuje *oxidační stres* alterací redox-thiolové stavu buňky, aktivuje proteinkinasu navozovanou stresem, zvyšuje interakci mezi leukocyty a endotelem zvýšením *adhezních molekul*), ovlivňuje tloušťku intimy a medie arterií (stimuluje proliferaci vaskulární svaloviny, syntézu kolagenu, pravděpodobně ovlivněním *cyklinu A*, který navozuje vstup buňky z klidového stádia do cyklu dělení, podporuje *PDGF*, produkci fosfolipidových signálních molekul, aktivaci *proteinkinasy C* a indukci protoonkogenů *c-fos* a *c-myc* v buňkách hladké svaloviny cév), pružnost stěny arterií (snižuje dostupnost NO, zvyšuje produkci kolagenu) a má prothrombotický účinek (inhibuje expresi a aktivitu trombomodulinu, vazebnou aktivitu antithrombinu III vůči heparansulfát-proteoglykanu endotelií). Podávání folátu, vitamínu B₁₂ a B₆ může hladinu homocysteinu normalizovat.
- *Diabetes (hyperglykemie, AGE)*
Hyperglykemie sdružená s diabetem přispívá ke vzniku oxidačního stresu, a tím k endotelové dysfunkci. Konečné produkty pokročilé glykace (AGE) mohou měnit buněčný metabolismus vazbou na specifický receptor (RAGE), který navozuje aktivaci NF- κ B a intracelulární oxidační stres. Hyperglykemie podporuje adhezi leukocytů k endotelu zvýšením exprese VCAM-1 a dalších adhezních molekul na povrchu buněk; stejně tak navozuje aktivaci vaskulární hladké svaloviny. To vede ke zvýšení tonu stěny arterií, k větší proliferaci buněk hladké svaloviny a tím ke ztluštění intimy už v časně fázi atherogeneze.
- *Hypertenze*
Angiotensin II (hlavní produkt renin-angiotensinového systému), který je silným vazokonstriktorem a způsobuje hypertenzi, přispívá k rozvoji atherogeneze stimulací proliferace buněk cévní hladké svaloviny. Váže se totiž na *specifický receptor (AT-1)*, což má za následek uvolnění reaktivních forem kyslíku a dusíku v různých buňkách stěny arterií. Oxidační stres navozuje atrakci a aktivaci monocytů, což vede k produkci *MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)*. Cestou superoxidového aniontu nabuzeného AT-1 receptorem je stimulována tvorba *ICAM-1* a *VCAM-1* v endotelových buňkách; aktivaci *fosfolipasy C (PLC)* \rightarrow zvýšení koncentrace intracelulárního Ca^{2+} \rightarrow a kontrakci hladké svaloviny; zvyšuje se dále proteosyntéza a hypertrofie hladké svaloviny stěny cévní. *Receptor angiotensinu II (AT-1)* také zvyšuje aktivitu lipoxygenasy v buňkách hladké svaloviny, což podporuje zánětlivou reakci a lipoperoxidaci LDL; exprimuje se receptor pro oxLDL – *LOX-receptor*. Angiotensin II prostřednictvím aktivace svého receptoru AT-1 podporuje atherogenezi ve všech stádiích vývoje. Selektivní inhibitory receptoru AT-1, stejně jako inhibitory I κ B-proteolýzy blokují tyto odpovědi a zpomalují rozvoj atherogeneze, zlepšují funkci vaskulárního endotelu a snižují podíl smrtelných případů u kardiovaskulárních onemocnění.

Obr.: Mechanismus účinku angiotensin-konvertujícího enzymu na aterosklerózu



V poslední době byl identifikován další enzym - ACE2, který podobně jako ACE (enzym konvertující angiotensin-I), je *karboxypeptidasa*, katalyzující odštěpování C-terminálního konce angiotensinu I. Na rozdíl od ACE, který odštěpuje z decapeptidu 2 aminokyseliny, dávající vzniknout oktopeptidu (=angiotensin II), ACE2 odštěpuje pouze 1 koncovou aminokyselinu za vzniku nonapeptidu, který se po další peptidolýze mění na heptapeptid; ten má pravděpodobně jiné vlastnosti vzhledem k účinku na krevní tlak; nepůsobí vazokonstrikci, ale vazodilataci, a tedy nezvyšuje krevní tlak. Uvažuje se, že by to mohl být ochranný účinek na kardiovaskulární systém proti patologicky přehnanému efektu angiotensinu II.

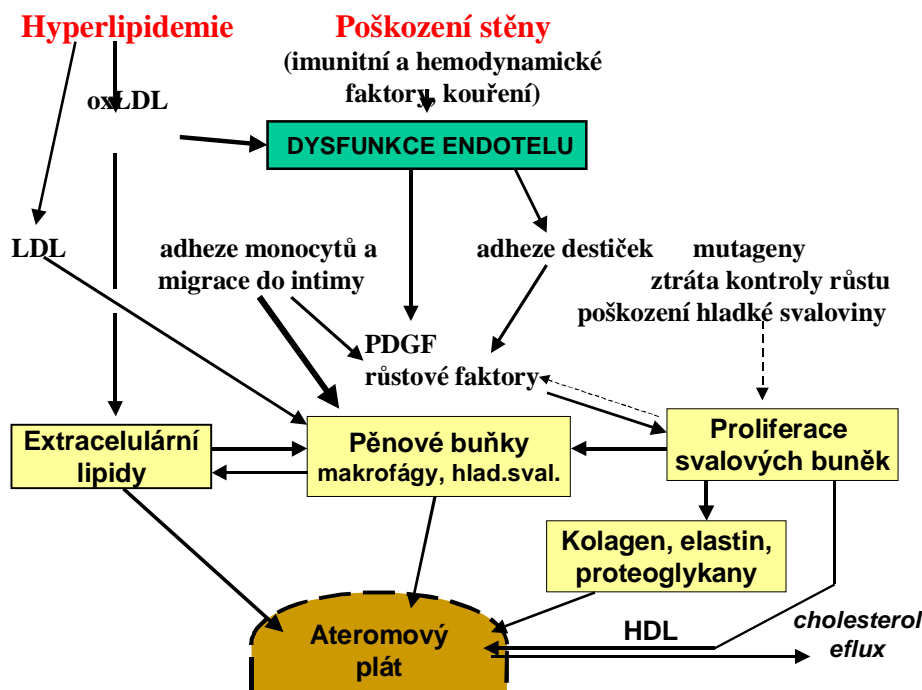
- **Infekce**
Je stále více důkazů, že *chronická infekce má souvislost s rozvojem aterosklerózy*. Byla nalezena přítomnost *herpetických virů* a *Chlamydia pneumoniae* v aterosklerotických plátech a zvýšený titr protilátek proti různým infekčním agens (*Helicobacter pylori*, *cytomegalovirus*, *virus Epstein-Barr*, *Hemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*) u pacientů s akutním koronárním syndromem. Rovněž *chronický zánět periodontia* je považován za přispívající faktor rozvoje aterosklerózy. Infekce cévní stěny indukuje tvorbu látek, které napomáhají rozvinout dysfunkci endotelu i cévních svalových buněk.
- **Zánětlivá reakce**
Zánět je fylogeneticky nejstarším typem obranné reakce organismu na různá poškození, který má za cíl odstranit příčinu, lokalizovat poškození, odstranit poškozenou tkáň s následnou regenerací či reparací tkání, které provázejí obnovení jejich funkcí. Na rozvoji zánětu se podílí endotel, trombocyty, leukocyty, koagulační systém a komplement a všechny prozánětlivé mediátory. Existují *predilekční místa* v arteriálním řečišti (bifurkace, kurvatury, větvení), kde dochází k *poškození stěny cévní změnamí v proudu krve*, zvýšenou turbulencí a pod. Endotel v těchto místech na to odpovídá tvorbou specifických molekul, odpovědných za adhezi, migraci a akumulaci monocytů a T-lymfocytů. Tyto adhezní molekuly (selektiny, ICAM, VCAM) působí jako receptory pro glykokonjugáty a intergriny na monocytech a T-buňkách. Interakce leukocytů

pronikajících stěnou cévy a krevních destiček s endotelovými buňkami nebo buňkami hladké svaloviny se děje za pomoci chemoatrakčních molekul, trombo-cyto-endotelových adhezních molekul, monocytového chemotaktického proteinu 1, osteopontinu. Změny způsobené krevním proudem mění expresi genů pro tyto molekuly ovlivněním jejich promotorů. (kupř. geny pro ICAM 1, B-řetězec růstového faktoru krevních destiček nebo tkáňového faktoru). Na poškozených místech stěny arterií dochází nejprve k rolování a adhezenci monocytů a T-lymfocytů.

- **Kouření cigaret**

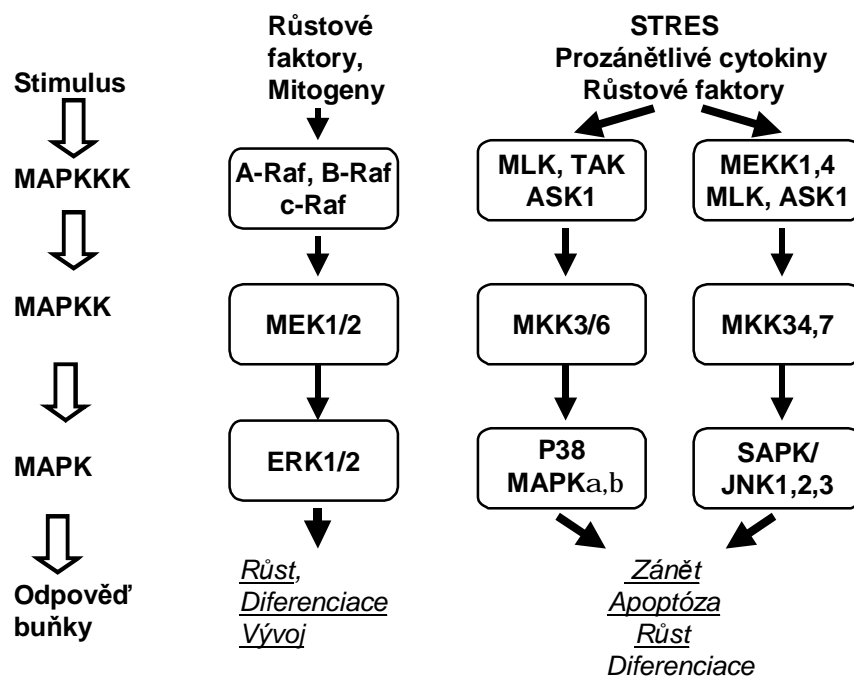
Cigaretový kouř obsahuje více než 4 500 různých sloučenin. Kromě známých kancerogenů řadu toxických látek jako CO, NH₃, akrolein, aceton, nikotin, benzpyreny, hydrochinon, oxidy dusíku. Mnohé tyto sloučeniny moduluji funkci imunokompetentních buněk. Kupř. akrolein působí na funkci leukocytů, snižuje reistenci vůči infekci. Chronická expozice vůči benzpyrenům snižuje množství lymfoidní tkáň. Hydrochinon brzdí rozvoj T-lymfoblastů, znesnadňuje buněčný cyklus dělení. Nikotin má na imunitní systém řadu účinků. Nejdůležitější je účinek imunopresivní; ovlivňuje jak přirozenou tak získanou imunitu.

- **Obr.: Schéma mechanismu rozvoje aterogeneze**



Odpověď buněk na podněty způsobující aterosogenezi se děje prostřednictvím signálních drah. Mezi nejznámější *signalizaci zánětlivé a proliferační odpovědi* patří dráha MAPK (mitogeny a stresem aktivovaná proteinkinasa). Její velmi zjednodušené schéma je na následujícím obrázku.

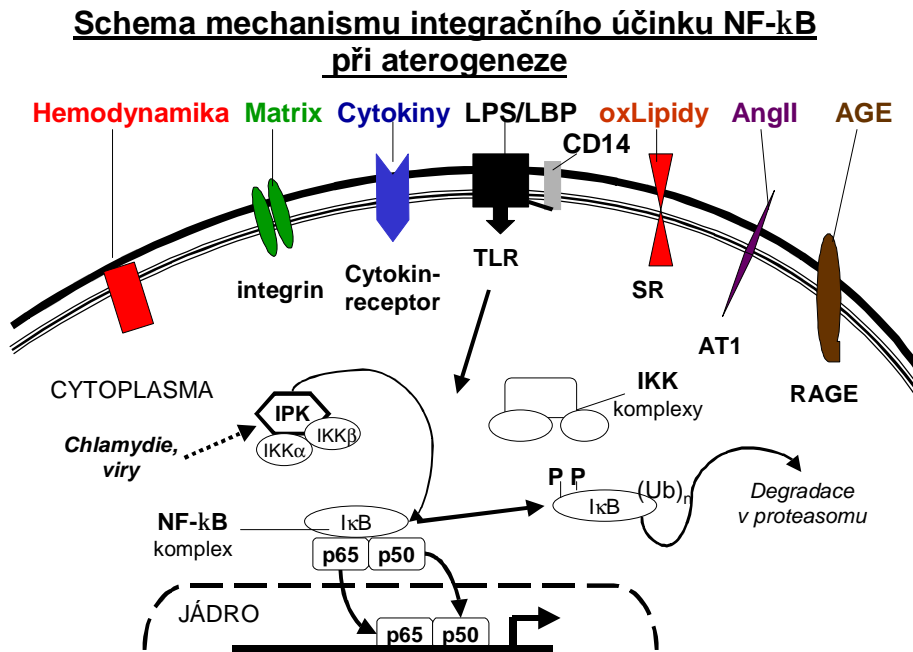
Obr.: Signální dráha MAPK



Centrální úlohu při buněčné transdukcí signálů odpovídajících na aterosenní stimuly hrají tzv. transkripční faktory jako je *nukleární faktor kappa B (NFκB)*, dále *receptory aktivovaného proliferátoru peroxisomů (PPAR)* a *aktivátorového proteinu 1 (AP-1)*

- Schéma účinku NFκB při aterosengeze je znázorněn na dalším obrázku. Tento cytoplasmatický transkripční faktor je v inaktivním stavu, vázán v komplexu s inhibitorovými molekulami IKK- α , β , γ . Řada různých stimúlů prostřednictvím signálních drah aktivuje NFκB, tímže fosforyluje jeho inhibitor, který je pak rychle degradován v proteosomech. Uvolněné diméry NFκB jsou translokovány do jádra k příslušným genům, kde navodí transkripce, vedoucí k tvorbě různých cytokinů, chemokinů, leukocytových adhezních molekul; aktivují dále geny podporující proliferaci, ale i apoptózu buněk podílejících se na patologii stěny cévní. NFκB ale také aktivuje geny pro expresi svého vlastního inhibitoru (IKK), což zpětně inhibuje jeho aktivaci (autoregulační systém). Tedy jeho úloha v rozvoji aterosklerózy je velmi komplexní a integrační.

Obr. : Schéma účinku NFκB při rozvoji aterosklerózy



Chemokiny jsou odpovědné za chemotaxi a nahromadění makrofágů v tukových proučcích. Aktivace monocytů a T-buněk vede ke zvýšené tvorbě receptorů na jejich povrchu, stejně jako k produkci glykoproteinových molekul vážících selektiny, k tvorbě integrinů, které se napojují na adhezní molekuly superrodiny imunoglobulinů (VCAM-1, ICAM-1), a k tvorbě receptorů vážících chemoatraktanty (kupř. MPC-1, monocytový chemoatrakční protein-1). Tato interakce ligand-receptor aktivuje dále monocyty, navozuje jejich proliferaci a ohraničuje zánětlivý proces v místě léze. Byla také identifikována nová skupina transmembránových proteinů nazvaná *disintegriny* (též metalloproteinase-like cystein-rich proteins, MDC), které se podílejí na interakci buňka-buňka. Jejich extracelulární segment má sekvenci podobnou určitému úseku metalloproteinas, který umožňuje aktivaci kupř. TNFα. Nebyly prokázány v normálních arteriích, ale jeden člen – MDC15 - byl nalezen v atherosklerotických lezích. Soudí se, že jejich metalloproteinasová aktivita by mohla odštěpovat z povrchu leukocytů adhezní molekuly jako jsou L-selektiny, které se tak dostanou do plasmu, kde mohou být stanoveny (možný test na přítomnost chronického zánětu). K potlačení projevů chronického zánětlivého procesu a ke snížení agregace krevních destiček je doporučováno preventivní podávání aspirinu (75 mg/den), s upozorněním na možné komplikace jako je poškození žaludeční sliznice nebo krvácení do mozku (hemoragické mozková mrtvice).)

* *PPARa,b,g (peroxisome proliferator activated receptors)*

Tvoří skupinu jaderných hormonálních receptorů. Přírodním ligandem jsou mastné kyseliny, leukotrien LTB₄, prostaglandiny (A, D, J, 15-PGJ₂). Mezi farmakologické přípravky s afinitou k PPAR patří fibráty a thiazolidondiony (TZD).

PPARa zvyšuje transkripci genů pro apolipoprotein AI a AII. (Apo AI a Apo AII) a zlepšuje tím reverzní transport cholesterolu; negativně reguluje syntézu prozánětlivého enzymu cyklooxygenasy 2 (COX-2). Je hlavně exprimován v játrech, svalstvu, ledvině a v srdci, kde především stimuluje β-oxidaci mastných kyselin. Kontroluje plasmatický transport lipidů působením na metabolismus triacylglycerolů a cholesterolu, modulací syntézy a katabolismu žlučových kyselin v játrech.

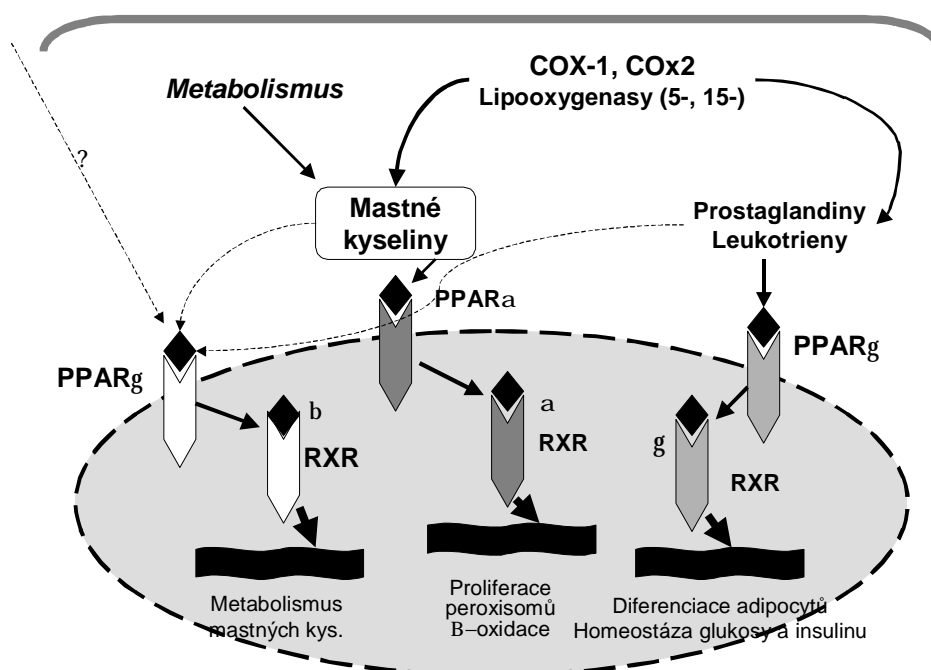
PPAR γ podporuje buněčnou diferenciaci, především reguluje diferenciaci adipocytů a podporuje ukládání tukových zásob. V makrofázích inhibuje sekreci iNOS, gelatinasy B a odklízecího receptoru A; u monocytů je jim inhibována sekrece IL-1, IL-6 a TNF α . Protizánětlivý účinek konjugované linolové kyseliny v dietě se děje prostřednictvím PPAR γ (Dochází ke snížení transkripční aktivity pro IFN γ , iNOS, COX-2 a TNF α).

PPAR γ a *PPAR α* inhibují výrazně migraci endotelových buněk navozenou VEGF.

Vazba ligandu (mastné kyseliny) navodí tvorbu heterodimerního komplexu s X-receptorem retinoidů (RXR), který reguluje transkripci.

PPAR β /d jsou exprimovány v řadě tkání; fyziologický význam zatím není objasněn, pravděpodobně kontrolují adipogenezi.

Obr.: Signální dráha PPAR



Relativní riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění je možno určit vyšetřením hsCRP a poměru celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu.

Tab.: Relativní riziko koronární příhody určené dle poměru celkový choledterol/HDL-C a koncentrace bazální hodnoty CRP

Kvintily TC/HDL			Kvintily hs-CRP (mg/l)				
			1 (<0,7)	2 (0,7-1,1)	3 (1,3-1,9)	4 (2,0-3,8)	5 (3,9-15)
	Muži	Ženy					
1	< 3,4	< 3,4	1	1,2	1,4	1,7	2,2
2	3,4 – 4,0	3,4 – 4,1	1,4	1,7	2,1	2,5	3
3	4,1 – 4,7	4,2 – 4,7	2	2,5	2,9	3,5	4,2
4	4,8 – 5,5	4,8 – 5,8	2,9	3,5	4,2	5,1	6
5	> 5,5	> 5,8	4,2	5	6	7,2	8,7

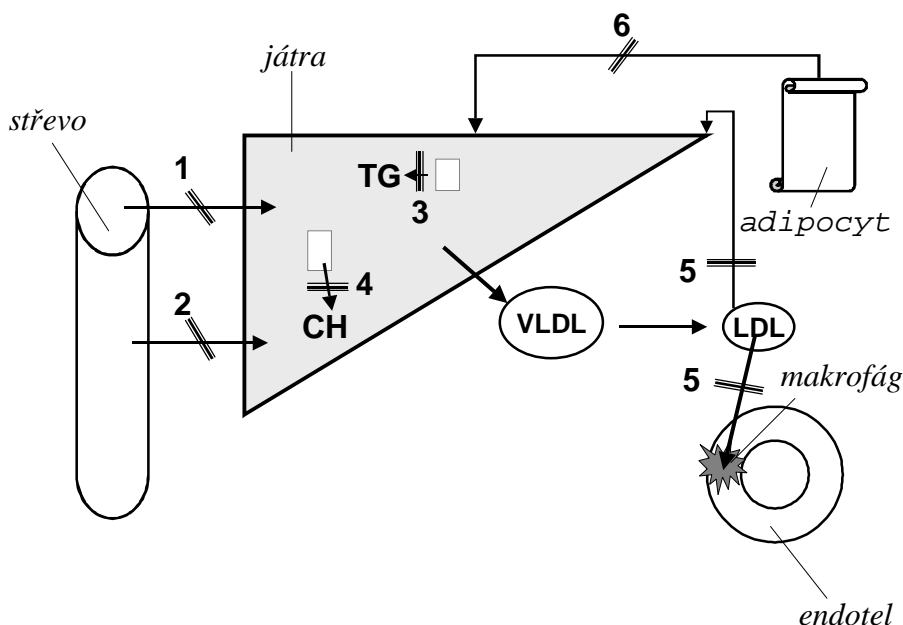
Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob a aterosklerózy

- V oblasti léčby *hypertenze* přineslo poslední desetiletí řadu poznatků: Byla potvrzena důležitost terapie systolické hypertenze u starších osob.; byla potvrzena rovnocennost „klasických“ antihypertenziv – diuretik a β -blokátorů – s novějšími léky – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory kalciového kanálu druhé generace. Z perspektivních antihypertenziv je možno jmenovat *inhibitory vasopeptidas*; jsou to tzv. *duální inhibitory*; blokují nejen účinek ACE, ale i účinek neutrálních endopeptidas (NEP). Inhibují tak nejen přeměnu angiotensinu I na angiotensin II a degradaci bradykininu, ale též zpomalují inaktivaci natriuretických vasopeptidů jako ANP, BNP, CNP i adrenomedulinu. Vedle mohutného vasodilatičního účinku je zde i účinek natriuretický. Nový preparát má název *omapatrilát*. Nevýdou je však mírné zvýšení výskytu angioedému. Další zástupci této skupiny antihypertenziv je *sampatrilát* a *gemopatrilát*. Zkouší se léčiva selektivně blokující neutrální peptidasy, tzv. *inhibitory neutrálních peptidas (candoxatril)*. Novinkou je *blokátor aldosteronových receptorů – eplerenon* - , který na rozdíl od spironolaktonu má minimální efekt k androgenním a gestagenním receptorům.
- V terapii *dyslipidemií* zůstávají „zlatým standardem“ *statiny* při léčbě hypercholesterolemie. Na obzoru je nový preparát - *rosuvastatin* - jehož předností je výraznější vliv na aterogenní LDL a velká terapeutická šíře (snížení o 35% při dávce 1 mg až 67% s dávkou 80 mg). Statiny však mají též účinek protizánětlivý, který je nezávislý na účinku hypolipidemickém. Byla objasněna úloha *fibrátů*: Zasahují do regulačních proteinů (PPAR) řídících syntézu lipoproteinové lipasy a některých apolipoproteinů. Velké naděje se vkládají do *inhibitorů enterohepatálního cyklu žlučových kyselin*. Známý *cholestyramin* (pryskyřice vážící sterolové jádro) byl doplněn o nové specifické neabsorbovatelné inhibitory resorpce žlučových kyselin v ileu (Na^+ /*bile acids cotransporter inhibitors - IBAT*). Na rozdíl od dříve používaných pryskyřic mají tyto polymery, díky rozvětvené struktuře, větší vazebnou plochu, jsou i lépe snášeny a neinterferují s absorpcí jiných léčiv. Preparát *colesevelam* vede ke snížení LDL-cholesterolu o 40%. Podobnou skupinou léků jsou preparáty zabraňující vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě; příkladem je *ezetimib*. Další novinkou v léčbě dyslipidemií jsou *inhibitory acyl-CoA:cholesterol-acyltransferasy*, které blokují reesterifikaci cholesterolu zejména v játrech, i v jiných tkáních. Tím také blokují nahromadění cholesterolu v makrofázích a snižují tak jejich přeměnu v pěnové buňky; příkladem je *avasimib*.

Obr.: Lokalizace účinku hypolipidemik

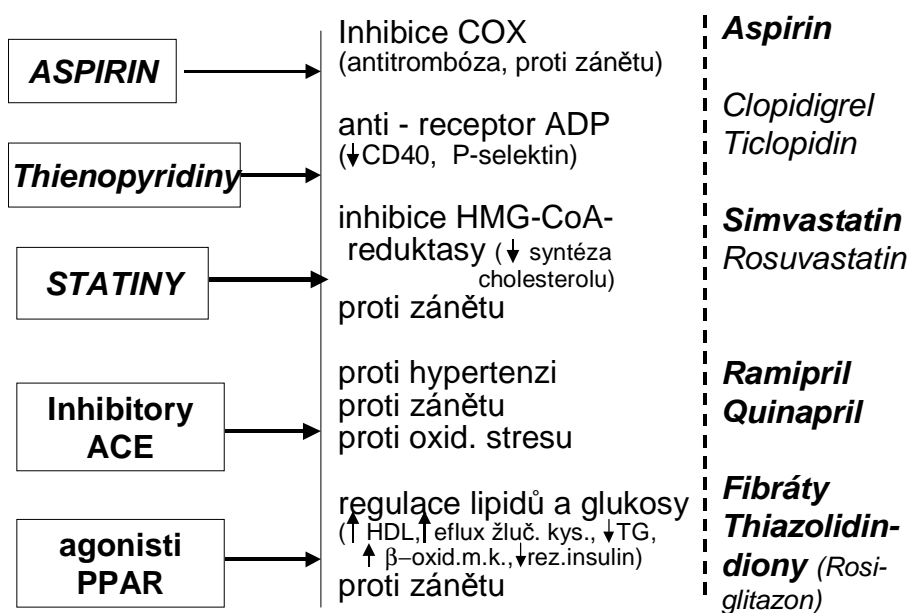
- 1 - inhibice transportu žlučových kyselin (*colesevelam*)
- 2 - inhibice absorpce cholesterolu: (*pryskyřice, ezetimib*)
- 3 - fibráty
- 4 - statiny, nový: *rosuvastatin*
- 5 - inhibice acyl-CoA:cholesterol-acyltransferasy (*avasimib*)
- 6 - inhibice lipolýzy (*kyselina nikotinová a deriváty*)

TG - triacylglyceroly, CH - cholesterol



Obr.: Sekundární prevence rozvoje aterosklerózy

LÉKOVÁ TERAPIE RIZIKA



- *Antiagregační, antitrombotická a protizánětlivá terapie*
Je už déle známý antiagregační a protizánětlivý účinek malých dávek (70 mg/den) kyseliny acetylsalicylové (*aspirin*). Inhibuje aktivitu cyklooxygenasy, která katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandin H₂ (prekursor prostaglandinů, thromboxanu prostacylinu). COX má dvě formy: isoenzym COX-1, který má konstituční charakter, a isoenzym COX-2, který je inducibilní. Za antitrombotický (antiagregační) účinek aspirinu je odpovědný útlum syntézy thromboxanu (TXA₃) v destičkách. Současná inhibice tvorby prostaglandinu (PGE₂) je však nežádoucí efekt – odstraňuje se jeho příznivý vliv na ochranu žaludeční sliznice. Ten by neměly mít *selektivní inhibitory COX-2* tzv. *coxiby* (Celecoxib, Etodolac, Meloxicam, Rofecoxib). Do jaké míry jsou skutečně výhodnější při sekundární prevenci aterosklerózy, zůstává zatím otázkou. Nejnověji se zkoumá aplikace tzv. *duálních inhibitorů* metabolitů arachidonové kyseliny jako je *licofelon*, který kromě COX inhibuje též další enzym – 5-lipoxygenasu, která katalyzuje tvorbu *prozánětlivého leukotrienu B₄ (LTB₄)*.
- *Terapie ischemie kardiomyocytů*
Vedle standardní antianginózní léčby, vedoucí k zlepšení koronární perfúze a snížení nároků myokardu, se začíná používat nová skupina metabolicky aktivních léků, které zlepšují energetické hospodářství myokardu a snižují tkáňovou acidózu. V principu jde při získávání zdroje energie o převedení pro situaci hypoxie méně výhodné β-oxidace mastných kyselin na glykolýzu. Podává se inhibitor ketoacyl-CoA-thiolasy - *trimetazidin* nebo nověji *ranolazin*. Podpora glykolýzy na úkor oxidace mastných kyselin může být navozena též blokadou přenosu mastných kyselin do mitochondrií inhibicí karnitin-pamotyltransferasy (*etomoxir*).

Poznámka: Evoluční hypotéza o společném základu příčin aterosklerózy a insulinové rezistence (diabetu)

V prehistorii člověka byly hlavní příčinou smrti infekce a dlouhodobý nedostatek potravy. Lidský genom byl proto zaměřen na podporu zvládnutí infekcí (podpora imunity a odpověď na zánět) a na zvládnutí metabolické situace v době krize (udržení glukoneogeneze po dlouhou dobu za stavu malnutrice). Znamená to, že přežívali jedinci, kteří byli na tuto situaci lépe adaptováni, tj. u nichž byla podporována zánětlivá a imunitní odpověď a kteří měli mírnou insulinovou rezistenci. Je třeba si uvědomit, že naši prehistoričtí předci měli jiný životní styl než současný moderní člověk; měli stálou vysokou fyzickou aktivitu a byli na bohaté proteinové výživě bez čistých cukrů; neměli aterosklerózu ani diabetes. Je proto možné, že adaptace na podmínky života našich předků se změnila v maladaptaci u člověka při dnešním sedavém způsobem života s přebytkem sacharidů v nadměrné kalorické výživě a kdy obvyklé infekce nejsou závažným nebezpečím. Ukazuje se, že rizikové faktory aterosklerózy a diabetu se překrývají a že obě choroby mají společného (podobného) předchůdce, spočívající na zánětlivé a pravděpodobně i genetické bazi. Podporují to nálezy ukazující, že insulinová rezistence a diabetes mají úzký vztah k mírnému zánětu a k alteraci v imunitním systému. Bylo též prokázáno, že adipocyty produkují prozánětlivé cytokiny, tedy že centrální obezita je svázána s aterogenezí a diabetem. Zvýšení CRP a IL-6 predikuje aterosklerózu. Tyto úvahy jsou důležité pro prevenci a terapii aterosklerózy i diabetu.