

# ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

## Vaskulitida tepen velkého a středního kalibru

Zánět velkých tepen, jako jsou aorta a její hlavní větve, provází řadu onemocnění, například Kawasakiho syndrom, Behçetův syndrom, revmatoidní artritidu, syfilis a tuberkulózu. Aortitidu a arteritidu velkých tepen lze rozdělit do dvou skupin – obrovskobuněčnou (temporální) arteritidu a Takayasuovu arteritidu. U obou arteritid je histologický nálezh obdobný, ale tato onemocnění se liší věkem, ve kterém se objevují, a cévními strukturami, které přednostně postihují. Patogeneze se tyto arteritidy odlišují od ostatních vaskulitid. Na buněčné imunitní odpovědi se podílejí T-buňky, antigen-prezentující buňky a makrofágy, ale nenacházíme zde žádné autoprotilátky.

Obrovskobuněčná arteritida postihuje osoby starší 50 let a riziko onemocnění je nejvyšší u lidí ve věku 75 až 85 let. Onemocnění se vyskytuje zejména u obyvatel pocházejících ze severní Evropy a u žen. Ve věku nad 50 let se incidence pohybuje od 15 do 25 případů na 100 000 osob. Obrovskobuněčná arteritida je příčinou vaskulitidy extrakraniálních větví aorty a vynechává její intrakraniální větve. Transmurální zánět tepenné stěny vede k okluzi arterie hyperplázií intimy. Klinické syndromy jsou vyvolány ischemií orgánů, které postižené tepny zásobují. Arteritida větví zevní karotidy je příčinou slepoty, bolestí hlavy, citlivosti vlasové pokožky hlavy a klaudikací čelistního kloubu. Vaskulitida vertebrálních tepen zhoršuje krevní zásobení mozečku a může vést k iktu, transientní ischemické atace a k vertigu. Postižení podklíčkové, axilární a brachiální tepny vyvolává klaudikace horní končetiny a je příčinou absence periferních pulzací. Zatímco obrovskobuněčná arteritida tepen středního kalibru vede k zúžení a obstrukci nemocných tepen, aortitida, postihující zejména hrudní aortu, je příčinou tvorby aneurysmat, disekce, krvácení a ruptury.

Téměř u všech pacientů s obrovskobuněčnou arteritidou jsou cévní projevy provázeny systémovým zánětem. Únava, anorexie, hubnutí, teploty, noční pocení a deprese patří k nespecifickým symptomům. Sedimentace erytrocytů a CRP jsou výrazně zvýšené. Asi 30–40% pacientů s obrovskobuněčnou arteritidou současně trpí také polymyalgia rheumatica.

Takayasuova arteritida, také známá jako bezpulzová nemoc, primárně postihuje velké elastické arterie. Největší riziko onemocnění mají dívky a ženy ve druhém a třetím decenniu. Arteritida je nejrozšířenější v Japonsku, jihovýchodní Asii, Indii a v Mexiku. Zánětlivý infiltrát postihuje celou tloušťku arterie, vede k výraznému zhrubnutí stěny a později k zúžení a uzavření lumen tepny. Difúzní dilatace, tvorba aneurysmat a vznik trombózy jsou častěji spojené s Takayasuovou

arteritidou než s obrovskobuněčnou arteritidou. Klinické projevy se pohybují od asymptomatického onemocnění po katastrofální neurologické postižení. Většina nemocných má oslabené nebo vymizelé pulzace na horních končetinách. Postižení karotid je příčinou mozkové ischemie (iktus, amauroza, posturální závratě, záchvaty). Hypertenze je projevem zánětlivé stenózy renálních tepen. Dlouhodobá prognóza je často ovlivněna přítomností srdečního selhání při arteriální hypertenzi, aortální regurgitace nebo dilatované kardiomyopatie. Stejně jako obrovskobuněčná arteritida, je Takayasuova arteritida provázena teplotou, únavou, artralgiemi, myalgiemi, hubnutím a anémií.

Diagnóza obrovskobuněčné arteritidy je založená na biopsii, obvykle temporální arterie. Nacházíme panarteritidu s mononukleární prostupujícími všechny vrstvy arteriální stěny. Typické jsou aktivované T-buňky a makrofágy vytvářející granulomy. Vícejaderné obrovské buňky leží v blízkosti fragmentované vnitřní elastické membrány.

Systémový zánět a postižení cévní stěny u obrovskobuněčné arteritidy a polymyalgia rheumatica jsou těsně spjatá, ale vyžadují rozdílný terapeutický přístup. Za tyto dva projevy onemocnění je odpovědné množství mediátorů a každý z nich se podílí na odlišných aspektech systémové nebo cévní patologie. Tyto mediátory představují slibné cíle na míru šité léčebné strategie vaskulitidy tepen středního a velkého kalibru.

Produkce zánětlivých cytokinů vrozeným imunitním systémem je dobře citlivá k imunosupresivnímu působení kortikosteroidů. Imunitní reakce ve stěně tepny je však relativně rezistentní a přetrvává bez ohledu na dlouhodobou kortikoterapii. Tyto dvě složky obrovskobuněčné arteritidy si vyžadují odlišný terapeutický přístup. Schopnost kortikoidů předcházet slepotě může rezultovat z redukce otoku cévní stěny. Je málo pravděpodobné, že by monoterapie zastavila obrovskobuněčnou arteritidu nebo potlačila jak systémový zánět, tak postižení cévní stěny. Pro mnohočetné patogenetické mechanismy působící v rámci vrozeného a získaného imunitního systému jsou nutné odlišné terapeutické strategie. Ovlivnění reakce tepen na zánět a zabránění arteriální okluzi může v budoucnu představovat nejlepší krok ke zlepšení léčby vaskulitidy velkých tepen. Další možnou intervencí je prevence oxidativního poškození, potlačení proliferace myofibroblastů a modulace tvorby kapilár v arteriální stěně.

Ačkoliv tromboembolická okluze není u obrovskobuněčné arteritidy patogenetickým mechanismem, podávání malých dávek aspirinu má příznivý vliv. Prevence agregace trombocytů je po-

tenciálně efektivní také u nemocných s parciální okluzí cévního lumen. Kromě toho bylo popsáno silné protizánětlivé působení aspirinu u myších chimérických modelů obrovskobuněčné arteritidy. Aspirin interferuje s transkripční aktivací genu pro interferon-gama a tím by mohl inhibovat funkci T-buněk v granulomatózních infiltrátech.

Weyand CM, Gorozoy JJ.  
NEJM, 2003; 349: 160–169  
MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

### Zvyšování hladin HDL cholesterolu

V posledním desetiletí se ukazuje, že lipoprotein o vysoké hustotě (HDL) je novým potenciálním cílem v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Klíčová role HDL, jako nosiče přebytečného buněčného cholesterolu při jeho zpětném transportu, je slibnou ochranou před aterosklerózou. Při zpětném transportu cholesterolu, periferní tkáň (např. makrofágy cévní stěny) odstraňují nadbytečný cholesterol jeho vazbou na apolipoprotein A-I, který je součástí pre-beta-HDL. Zde enzym LCAT (lecitin-cholesterol acyltransferáza) esterifikuje volný cholesterol na estery cholesterolu a mění tak pre-beta-HDL na zralé sférické alfa-HDL.

HDL cholesterol je transportován do jater dvěma cestami: dostává se do jater přímo přes receptory SR-BI (scavenger receptor, třídy B, typ I), nebo jsou estery cholesterolu z HDL přeneseny prostřednictvím CETP (cholesteryl ester transfer protein) do VLDL a LDL (lipoproteiny o nízké a velmi nízké hustotě) a do jater se dostávají prostřednictvím LDL receptorů. Z hepatocytů cholesterol přechází do žluči a dále

do střeva, kde podléhá zpětnému transportu. HDL brzdí proces aterosklerózy také ochranou LDL před oxidací. Oxidované nebo modifikované LDL jsou, na rozdíl od normálních LDL, vychytávány makrofágy, které se tak mění na pěnové buňky. HDL mohou také zpomalovat vznik cévního poškození selektivním snižováním produkce endoteliálních adhezivních molekul (CAM = cell-adhesion molecules).

Epidemiologické studie ukázaly negativní korelaci mezi hladinami HDL cholesterolu a rizikem kardiovaskulárních onemocnění. U lidí infuze komplexu apolipoproteinu A-I s fosfolipidy nebo apolipoproteinu A-I samotného vede ke krátkodobému zvýšení HDL cholesterolu a k vyššímu vylučování cholesterolu žlučí. V současné době jsou zkoumány dva způsoby zvyšování HDL cholesterolu. Infuze komplexu apolipoproteinu A-I Milano s fosfolipidy podávána jednou týdně po dobu pěti týdnů vedla během šesti týdnů ke zmenšení celkového objemu koronárních sklerotických plátů (měřeno intravaskulární ultrasonografií). Takováto rychlost regrese byla zcela neočekávaná. Krátkodobá HDL infuzní terapie by tak mohla během několika týdnů u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním zásadně snížit riziko srdečních příhod. V krátké době snad budou k dispozici údaje z klinických studií.

Druhým přístupem je vývoj látek efektivně zvyšujících hladinu HDL v dlouhodobém časovém horizontu. Velké naděje jsou vkládány do inhibitorů CETP (torcetrapib), které současně snižují hladinu LDL. CETP zajišťuje výměnu esterů cholesterolu za triacylglyceroly mezi

HDL a VLDL-LDL a může být proaterogenní, pokud jsou estery cholesterolu z VLDL-LDL vychytávány makrofágy tepenné stěny nebo může být antiaterogenní, pokud se estery cholesterolu prostřednictvím LDL receptorů dostávají do jater (zpětný transport cholesterolu).

Podávání CETP inhibitorů králíkům, krmených cholesterolem, vedlo ke zdvojnásobení hladin HDL cholesterolu, k 50 % poklesu non-HDL cholesterolu a k 70 % snížení rozsahu aterosklerotických změn. Pacienti s kompletní bloádou aktivity CETP však mají velké, na cholesterol bohaté, dysfunkční HDL částice, které mají sníženou schopnost odstraňovat cholesterol z buněk, a proto zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění. Částečná inhibice CETP je antiaterogenní, zatímco kompletní absence aktivity CETP vytváří proaterogenní lipidový profil.

U nemocných léčených inhibitorem CETP po dobu čtyř týdnů se hladina HDL cholesterolu zvýšila o 46 %, pokud současně dostávali atorvastatin (20 mg), hladina HDL cholesterolu stoupla o 61 %. Ve skupině osob užívajících inhibitor CETP celkem osm týdnů (bez atorvastatinu), stoupla hladina HDL cholesterolu dokonce o 106 %. Současně hladina LDL cholesterolu klesla o 8 až 17 %. Léčba byla velmi dobře tolerována bez závažnějších vedlejších účinků. Studie byla provedena pouze na 19 pacientech, proto jsou potřebné další větší studie, ale dnes se zdá, že inhibitory CETP představují velký příslib v léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Brewer HB. NEJM, 2004; 350: 1491–1494.  
MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.