

Chronický zánět – významný etiopatogenetický faktor kardiovaskulárních onemocnění



PhDr. Pavel Taněv
Edukafarm, Praha

Mortalitním statistikám ve vyspělých zemích jasně vévodí kardiovaskulární choroby. Protože jejich výskyt se v dohledné době určitě nesníží a také proto, že dosavadní způsoby léčby nepřinášejí vždy žádoucí efekt, je třeba pokračovat v upřesňování příčin těchto onemocnění a hledat co nejkausálnější terapeutické postupy. Jako vysoce účinné se ukazují ty přístupy, které cílí na chronický zánět nízkého stupně.

Moderní medicínský výzkum odhalil chronický zánět nízkého stupně jako patologický proces, který stojí za vznikem celé řady závažných onemocnění. Je proto pochopitelné, že zaměření na tento etiopatogenetický faktor je důležité i v oblasti kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Českým lékařům tyto souvislosti a možnosti jejich terapeutického ovlivnění nedávno ozřejmil italský kardiolog Massimo Fioranelli, jenž od roku 2007 působí jako vedoucí Kardiologického centra Matky Boží v Římě. Se svou prezentací vystoupil 16. září 2016 v sídle společnosti Edukafarm v Jesenicích u Prahy v rámci druhého ročníku Akademie fyziologické regulační medicíny (FRM). Přednáška nesla název FRM a kardiovaskulární onemocnění.

Cholesterol sám o sobě není prognostickým faktorem rozvoje KVO

„Časopis Time v 80. letech minulého století v reprezentativním přehledovém článku, opřeném o výroky předních medicínských autorit, prezentoval infarkt myokardu jako onemocnění způsobené zvýšenými hladinami cholesterolu v krvi. Resumé pro čtenáře znělo: Stravujte se tak, abyste si nezvyšovali cholesterol. Jen o několik let později totéž periodikum publikuje výzvu zcela opačnou: Nebojte se konzumovat cholesterol,“ poukázal na to, jak se nám vědecké poznání mění před očima, v úvodu svého vystoupení dr. Fioranelli.

Za označením cholesterolu jako hlavního viníka stál náhodný objev z roku 1958, vedoucí ke vzniku koronarografie, která se na další půlstoletí stala základní a standardní vyšetřovací metodou při podezření na KVO.



Italský kardiolog standardní léčbu neodmítá, ale vhodně doplňuje.

Pro ilustraci uvedl dr. Fioranelli, že v Itálii žije 60 milionů lidí a ročně se v ní uskuteční 275 000 koronarografií. Polovina takto vyšetřených pacientů jde poté na koronární angioplastiku. Problém je spatřován v cévní stenóze, způsobené aterosklerotickými pláty (plaky). Obvyklé přesvědčení je, že čím rozsáhlejší je tento plát, tím méně je prostoru v cévě a tím závažnější stenóza se může rozvinout. Angioplastika je indikována při 50% snížení průměru cévy, což odpovídá 75% redukcii průtoku. Vzniká tak ischemie, nedostatečný přísun krve do myokardu, dochází k hypoxii a část srdeční tkáně odumírá.

Roli angioplastiky jako zlatého standardu však zpochybňuje pohled do zúžené cévy, jež umožnila optická koherentní tomografie. „Ta poskytuje třírozměrné zobrazení, které ukázalo, že koronární céva na vznik plaků reaguje remodelací, kdy s vývojem plaku se zvětšuje i samotná céva. Navíc koronarografie ukázaly, že u nejčastějších případů KVO se míra stenózy pohybovala pod 50 %, takže nemohla v rozvoji onemocnění hrát až tak důležitou roli,“ zdůraznil dr. Fioranelli.

Jaké další faktory tedy vedou podle současných názorů k rozvoji KVO? „Na stopu nás před lety přivedla studie JUPITER, do níž byli zahrnuti pacienti s normální hladinou cholesterolu, ale se zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP). Sledovali jsme u nich počet hospitalizací, výskyt nestabilní anginy pectoris a infarktů, také mortalitu. Veškeré sledované parametry pozitivně ovlivnilo podávání rosuvastatinu a nejlepší výsledky měli pacienti, u nichž se nejen podařilo snížit nejen LDL cholesterol, ale i hladinu CRP,“ uvedl dr. Fioranelli. Na roli zánětu, jehož přítomnost v organismu lze zjistit změřením hladiny CRP, poukázala i práce uveřejněná v New England Journal of Medicine, která popisuje skupinu Američanů, jež přes zdánlivě dobrý zdravotní stav postihl zvýšený počet infarktů myokardu a u nichž byl naměřena vysoká hladina CRP proteinu. Rizikový faktor tedy podle dr. Fioranelliho nepředstavuje cholesterol sám o sobě, teprve kombinace zvýšené hladiny cholesterolu a zánětlivých procesů je nejrizikovějším faktorem rozvoje KVO.

Z uvedeného vyplývá, že nejdůležitější výživový faktor nepředstavuje

jen podíl tuků ve stravě, nýbrž zvýšená konzumace sacharidů, vedoucí k nárůstu produkce inzulínu. Tento hormon způsobuje zvýšenou produkci prozánětlivých substancí v organismu, rozvoj chronického zánětu nízkého stupně a inzulínrezistenci. Odtud vyvstává nutnost udržet kontrolu nad produkcí inzulínu. K rozvoji chronického zánětu nízkého stupně nás kromě výživy predisponuje také věk. K symptomům, jež vykazuje pacient se zánětem, patří únava, bolest, zácpa a nespavost. Zácpa souvisí s faktem, že 70 % imunitní kapacity se nachází ve střevě; proto má tato oblast organismu zásadní vliv na šíření zánětlivých procesů. Tím, co jíme a jak si udržujeme střevní mikrobiotu, determinujeme stav svého zdraví, pokud jde o přítomnost chronického zánětu.

Skutečnost, že aterosklerotické plaky nejsou jedinou příčinou KVO, neznamená, že jim nemá být věnována pozornost. Zvětšování plaku je dlouholetý proces, v určitém okamžiku však dochází k ruptuře a vzniku trombu, jenž může pacienta ohrozit na životě. Do chvíle, než plak praskne, se neobjevují žádné symptomy. Ruptury většinou vznikají na pomezí mezi zdravou tkání a plakem. Co je vysoce žádoucí, je tedy stabilizace plaků, v kterých lze při zobrazení rozeznat lipidovou vrstvu, oblast kalcifikace či nekrozu a do nichž infiltrují imunokompetentní buňky. A právě jejich ovlivňováním, jež zároveň vede k normalizaci subklinického zánětlivého stavu, lze oně stabilizace dosáhnout.

Je třeba věnovat pozornost některým cytokinům

Působení jednotlivých typů buněk je spojeno s účinky jednotlivých produkovaných cytokinů. CD8 buňky vedou k rozvoji zánětu a formování plaku. Th1 buňky podporují zánětlivé změny. Naopak IL-4, patřící primárně k linii Th2, redukuje zánětlivé procesy v cévách a tvorbu plaků. Podobně působí i cytokiny IL-10 nebo TGF-beta. B-lymfocyty vytvářejí protilátky proti oxidovaným formám LDL cholesterolu a snižují tak jeho množství.

IL-6 na úrovni hepatocytů stimuluje tvorbu CRP. Účinek IL-6 produkovaného adipocyty má jiné charakteristiky než účinek IL-6 produkované-

ho svalovými buňkami (např. po fyzické zátěži). IL-6 tukového původu působí prozánětlivě, IL-6 svalového původu přispívá ke správné regulaci glykémie ve svalech.

Americká studie Physicians' Health Study prokázala, že hladiny IL-6 těsně korelují s rizikem infarktu u zdravých mužů. Významné zvýšení rizika bylo pozorováno při zvýšených hladinách IL-6 v průběhu prvních 2 let sledování (P=0,04), v letech 2 až 4 (P=0,006) a také v letech 4 až 6 (P=0,02). Relativní riziko odpovídající každému vyššímu kvartilu počáteční hladiny IL-6 bylo stabilní po dlouhou dobu, bez pozorování významných trendů v průběhu času. „Čím měli pacienti více tradičních rizikových faktorů, tím vyšší u nich byly hladiny IL-6. Riziko dalšího infarktu myokardu se zvětšovalo o 44 % v každém kvartilu hladiny IL-6, jež lze považovat za indikátor rizika infarktu myokardu,“ podtrhl dr. Fioranelli. Italský lékař pak na další studii ukázal souvislost mezi hladinou TNF-alfa a zvýšeným rizikem opakovaných koronárních příhod po infarktu myokardu. Zvýšené hladiny TNF-alfa vedou k až 4násobnému zvýšení rizika koronárních příhod.

Byly získány nové a překvapivé poznatky ohledně role některých cytokinů u kardiovaskulárních onemocnění. Na interleukin IL-17 se dlouho pohlíželo jako na prozánětlivý cytokin, avšak při analýze prognózy pacientů s infarktem myokardu se ukázalo, že nižší hladina IL-17 koreluje s vyšší mortalitou pacientů. „Nejvyšší úmrtnost byla zaznamenána u pacientů s nízkou hladinou IL-17, ale se zvýšenou hladinou adhezivní molekuly VCAM. VCAM se dá považovat za jakési „lepidlo“, které vychytává nepříznivě působící faktory a zachytává je na stěnách cév. To má samozřejmě svůj fyziologický význam, avšak pokud se aktivita VCAM příliš zvýší, dochází k rozvoji patologických změn,“ vysvětlil dr. Fioranelli.

Lymfocyty Th17 v lumen cévy vedou k produkci IL-17 a následně ke zvýšení tvorby IL-5 a snížení tvorby IFN-gama. Dále snižují tvorbu VCAM-1 a současně zvyšují tvorbu IL-10, což vede ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Zároveň však může IL-17 aterosklerotický plát destabilizovat, protože zvyšuje apoptózu kardiomyocytů, chemotaxi monocytů a neutrofilů, tvorbu IL-6, IL-8, TNF-alfa a aktivitu destruktivně působících enzymů metaloproteináz.

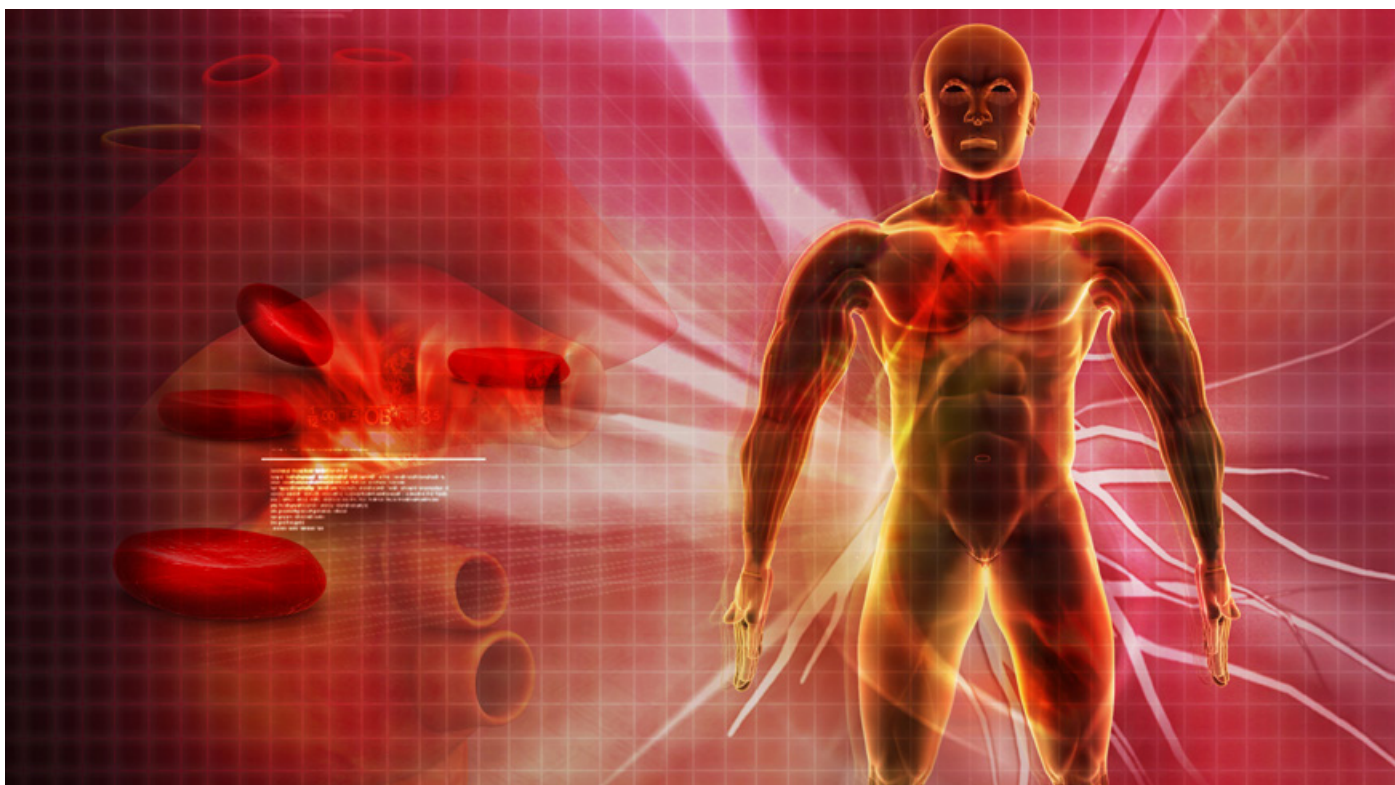
Terapeutický protokol prevence a léčby srdečního selhání

Na začátku další pasáže svého vystoupení dr. Fioranelli prezentoval svůj vztah ke standardní léčbě, která je součástí jeho léčebného arzenálu stejně jako postupy FRM: „Když mám před sebou pacienta s akutním infarktem, nepřemýšlím, zda použít přípravek FRM, např. Guna-Flam, nebo angioplastiku, udělám samozřejmě to druhé. Když se však tentýž pacient vrací na třetí čtvrtou angioplastiku, začnu přemýšlet, kde je chyba, a zvažovat další terapeutické možnosti. Snažím se však maximálně vyhýbat látkám, jež nevratně blokují imunitní systém, jako jsou např. monoklonální protilátky. Studie s nimi mají své výsledky, takto zaléčení pacienti neumírají na infarkt, nakonec však mají časté infekce a může se u nich rozvinout i fatální onkologické onemocnění.“

Co se tedy dá udělat pro pacienty nad rámec zaužívaných postupů? Podle dr. Fioranelliho velmi dobrou výzbroj poskytuje fyziologická regulační medicína s širokým portfoliem přípravků. Ty obsahují nízké a fyziologické dávky tělu vlastních látek, jež jsou



Daleko více než tuky ohrožuje srdce zvýšená konzumace sacharidů, říká dr. Fioranelli.



proto bez nežádoucích účinků (NÚ), bez rizika poškození pacientova organismu i při dlouhodobém užívání. Mechanismus účinku cytokinů a hormonů ve velmi nízké koncentraci spočívá v aktivaci některých buněčných a plazmatických receptorů. Koncentrace těchto látek se pohybuje řádově ve stejných hodnotách, v jakých se tyto látky vyskytují fyziologicky v lidském organismu, jde o koncentrace mikrogramů/ml, nanogramů/ml a pikogramů/ml. Aktivace receptorů probíhá na bázi tzv. sekvenční kinetické aktivace a vede ke spuštění řetězu reakcí vyústujících v obnovu biologické funkce psycho-neuro-endokrino-imunitního (P.N.E.I.) systému. Cytokiny a hormony v nízkých koncentracích aktivují autoregulační mechanismy.

Jako první přípravek FRM zmínil dr. Fioranelli Guna-Flam, který působí protizánětlivě, což je u pacientů s KVO velmi důležité. Dochází tak k zablokování prozánětlivých cytokinů TNF-alfa, IL-1 a IL-6, jejichž působení vede ke změnám lipidového metabolismu, k zánětům v endotelu cév a k upnutí aterosklerotických plátů. IL-6 vyvolává jeden z klasických markerů zánětu v těle, a to nespavost. Guna-Flam obsahuje melatonin, který účinek IL 6 blokuje a napomáhá spánkovému režimu, dále pak obsahuje i látky podporující jak drenáž, tak buněčný metabolismus, ovlivňující rovnováhu osy P.N.E.I. a přispívající k výživě buněk.

Nejdůležitější součástí přípravku Guna-Flam je Arnica compositum. Dr. Fioranelli v souvislosti s touto složkou zmínil klinické pozorování, jehož výsledky s kolegy publikovali před několika měsíci. Této studii se zúčastnilo 43 pacientů, všichni se stabilní koronární patologií, přibližně polovina užívala klasickou terapii (aspirin, clopidogrel, statiny), druhá polovina užívala navíc Arnica compositum. V centru pozornosti byl akutní koronární syndrom, srdeční selhání a infarkt myokardu. 36měsíční pozorování bylo rozděleno do cyklů po 2 měsících léčby a 2 měsících jejího vysazení. Podávala se jedna tableta denně sublingválně. Pacienti

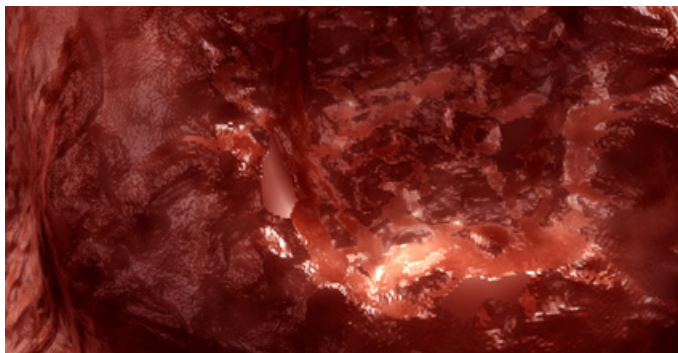
byli ve věku mezi 57 a 87 lety a jejich stav vykazoval alespoň 6měsíční stabilitu. Výskyt kardiovaskulárních problémů byl ve skupině pacientů s pouze klasickou léčbou o 10 % vyšší. Práce potvrdila účinnost terapie a její plnou bezpečnost.

Jedním z nejdůležitějších FRM přípravků je Omeosport, jenž velmi vhodně doplňuje standardní léčbu srdečního selhání. Obsahuje aminokyseliny, dále rostlinné složky, extrakt z ženšenu a katalyzátory Krebsova cyklu. Tento cyklus je inhibován v průběhu různých onemocnění, svou roli také hraje vyšší věk, proto je velmi důležité Krebsův cyklus podporovat; také statiny na jeho průběh působí inhibičně; snižují tvorbu buněčné energie. Použijeme-li přípravek Omeosport, vede to k podpoře mitochondriálního dýchání a tvorbě ATP, ke stimulaci aerobních a potlačení anaerobních procesů. „Jde o jakýsi zdravý fyziologický doping, kdy se zvyšuje využití kyslíku v buňkách a snižuje tvorba kyseliny mléčné a s ní únava a snižuje svalové zatížení, čímž se zkracuje doba regenerace,“ uvedl dr. Fioranelli. V přípravku Omeosport najdeme také minerály – soli manganu a hořčíku, které podporují správnou funkci Krebsova cyklu, cystein pro oxidoredukční procesy v těle, vitaminy B a C. Přípravek jako celek zvyšuje tvorbu energie v buňkách. Přípravek Guna-Cell působí podobně, podporuje buněčné dýchání a má účinek anti-degenerativní a anti-agingový.

Poté se italský lékař krátce zmínil o přípravcích Guna-Male a Guna-Fem, které působí především na vybalancování osy P.N.E.I., a TGF-beta a IL-10, jež se uplatňují především ve fázi těsně po infarktu, kdy jsou zánětlivé parametry zvýšené. Neodmyslitelnou součástí FRM postupů je drenáž organismu, již zajišťují přípravky Guna-Lympho a Guna-Matrix. Pokud jde o prvně zmíněný, reaktivace lymfatického systému je u kardiaků velice důležitá. Dále působí proti hypertrofii a hyperplazii lymfatických tkání, stimuluje humorální imunitu, redukuje záněty lymfoepiteliálních tkání. Guna-Matrix drenáží extracelulární prostor

organismu. Dále byl zmíněn přípravek Guna-Bowel, jenž prospěšně ovlivňuje vegetativní a imunitní systém a přispívá k fyziologické činnosti gastrointestinálního traktu. Má laxativní účinek, což kardiologickým pacientům trpícím kvůli zánětu často zácpou prospívá.

„Mám-li terapeutický protokol prevence a léčby srdečního selhání v rámci FRM shrnout, vypadá následovně: Základem jsou přípravky Guna Male/Guna-Fem pro obnovu psycho-neuro-endokrinní osy, Guna-Flam pro potlačení zánětu a Omeosport pro obnovu tvorby energie a navození správného energetického metabolismu. Dále doporučuji suplementovat koenzym Q10 v dávce 300–600 mg denně, karnitin v dávce 2000–3500 mg denně a D-ribózu v dávce až 5 g třikrát denně. Přidat lze dále přípravky Guna-Cell a Guna-Diur a léčbu podpořit drenáží, tedy přípravky Guna-Matrix a Guna-Lympho,“ shrnul výklad dr. Fioranelli. Zdůraznil pak, že protokol není dogma, FRM přípravky je třeba užívat dle individuálních parametrů pacienta.



Je třeba vyvarovat se poškozování střeva a nadměrného stresu

„Stává se mi, že mám pacienta, který je kandidátem srdečního selhání, aniž by měl v anamnéze jediný rizikový faktor. Když s ním pak mluvím, dozvídám se například, že byl v dětství léčen pro lymfom radioterapií. Každý, kdo někdy prodělal nějakou radioléčbu, má kardiologický rizikový faktor. Někteří onkologičtí pacienti proto exitují na srdeční selhání,“ uvedl pasáž věnovanou některým širším souvislostem KVO dr. Fioranelli.

Poté zmínil dosud tradovaný názor, že srdeční selhání souvisí vždy s kardiomegalií (dilatací myokardu), avšak tato myšlenka je podle něj už překonaná. Existují pacienti, kteří mají ejekční frakci téměř normální, přesto mají významné příznaky KVO (tato skupina tvoří téměř 30 % všech pacientů se selhávajícím myokardem). Je potřebné rozlišovat systolickou a diastolickou dysfunkci. Kardiologický systém stejně jako ostatní systémy je kontrolován i centrálním nervovým systémem. Pokud je člověk vystaven zvýšenému stresu, zvýší se plazmatická koncentrace noradrenalinu. U srdečního selhání pozorujeme zvýšené hladiny řady cytokinů (TNF-alfa, Interleukin-1a, Interleukin-2, Interleukin-6, Interferon-alfa). Klinické studie ukazují, že stupeň srdečního selhání koreluje s plazmatickou hladinou TNF-alfa. Čím je srdeční selhání z funkčního hlediska progresivnější, tím vyšší je jeho plazmatická hladina. TNF-alfa má z hlediska dávky tři účinky: pokud je ho podáno málo a jeho koncentrace v plazmě je nižší než 10^{-9} , objevuje se lokální zánět, pokud je dávka vyšší, nastávají systémové účinky (horečka, zvýšený CRP protein, aktivace leukocytů), pokud je vyš-

ší než 10^{-7} , hrozí kardiální šok. TNF-alfa v myokardu aktivuje metalloproteinázy z extracelulární matrix, tím se uvolňují kolagenové vazby, což vede ke kardiopatii. Srdce tak dilatuje kvůli procesům iniciovaným TNF-alfa.

Důležitá pro rozpoznání hrozby srdečního selhání je pacientova anamnéza, fyzická aktivita a stravování. „V Itálii je veškeré obilí geneticky modifikované. Víme, že současné zrno bylo získáno tak, že se použily antické odrůdy a ty byly radiačně ošetřeny. Mají jiný podíl lepku, jež nejsme s to strávit, a problémy s tím spojené se dotýkají 4 pacientů z 10. Někdy jde o gastrointestinální problémy, někdy pacient sice nemá žádné symptomy, ale jeho organismus je kvůli tomu zatížen chronickým zánětem nízkého stupně,“ konstatoval dr. Fioranelli. Jeho slova platí i pro Česko, kde se též konzumují cereálie na lepek velmi bohaté.

S výživou souvisí i konzumace mléka. Kravské mléko v Evropě obsahuje beta-1-kasein, který má velký alergizující potenciál. Pokud pacient trpí nevolností po jídle, má reflux, nepříjemné pocity, nadýmání, srdeční problémy, je třeba opatrnosti s nasazováním blokátorů protonové pumpy, jež jsou často předepisovány na měsíce i celé roky. Taková terapie blokuje tvorbu kyseliny chlorovodíkové, mění složení střevní mikrobioty a predisponuje k chronickému střevnímu zánětu. Zde je třeba myslet na fakt, že základ lidského zdraví, výkonnosti imunitního systému a tím i zdravého srdce leží ve střevě. Zdraví střeva pak narušují i antibiotika, k jejichž nasazování je proto třeba také přistupovat s velkou rozvahou.

Střevní bakterie produkují neurotransmitery, proto střevo někdy metaforicky označuje za „druhý mozek“. Nejvíce serotoninu se tvoří právě v něm. Význam vyvážené střevní mikrobioty lze ukázat na příkladech. Mikrobiota tlusté myši přenesená do hubené způsobí, že astenická myš ztloustne, a naopak. Probiotika důležitá pro zdravé fungování střeva získává člověk již při narození a těsně po něm, průchodem porodními cestami a kojením, avšak gynekologové vaginu před porodem sterilizují. Z tohoto hlediska je ještě „důkladnější“ porod císařským řezem, avšak existují pracoviště, na kterých se u tohoto typu porodu mikrobiota z pochvy přenáší na kůži novorozenců.

V závěru svého vystoupení se dr. Fioranelli vrátil na samotný začátek a připomněl, že většina onemocnění má ve svém etiopatogenetickém řetězci zánětlivé procesy, což lze snadno ověřit změřením hladiny CRP. Fyziologický zánět trvá 72–96 hodin, kdy na počátku se zvyšují prozánětlivé cytokiny, na konci naopak protizánětlivé. Něco jiného je však chronický zánět, jehož spouštěčem jsou ze všeho nejvíce strava a stres. „V 17. století matematik a filosof René Descartes oddělil tělo od ducha, emoce od nemoci. Moderní medicína toto paradigma převzala, takže separovaně léčí jednotlivé orgány, nikoli organismus jako celek. Jsou to však právě setrvalé záporné emoce, co významně přispívá ke vzniku chronického zánětu nízkého stupně a s ním také kardiologického onemocnění. Rozlišujeme-li tři kontrolní systémy organismu – nervový, endokrinní a imunitní –, nesmíme při léčbě zapomínat, že jde o jeden celek. Imunitní buňky produkují cytokiny, které působí na mozek, a centrální nervový systém produkcí látek působí na imunitní systém. To vše je třeba brát v úvahu i při rozvahách o léčbě, včetně terapeutických postupů fyziologické regulační medicíny,“ uzavřel své vystoupení před českými lékaři dr. Massimo Fioranelli.