

Ateroskleróza a D vitamín

L. Mistríková, M. Kriška, A. Dukát

Súhrn

Posledné výsledky ukazujú, že vitamín D má protektívny vplyv na atherogézu cez viaceré mechanizmy. Chráni pred dysfunkciou endotelu a znižuje proliferáciu s migráciou hladkých svalových buniek. Systémovo moduluje imunitný systém a zápalovú odpoveď. Má vplyv na inzulínovú rezistenciu, hypertenziu a dyslipidémiu. Vzhľadom na to, že nedostatok vitamínu D je nielen spojený s muskuloskeletálnymi ochoreniami, ale môže významným spôsobom ovplyvniť kardiovaskulárnu mortalitu cez viaceré iné systémy, sú znepokojivé údaje o výskyte deficitu vitamínu D v širokej populácii. Jej prevalenciu z epidemiologických sledovaní u nás nepoznáme, ale z údajov z vyspelých krajín vieme, že je veľmi vysoká. Cieľom prehľadu je prezentovať dostupné dôkazy k danej téme.

Kľúčové slová

kardiovaskulárne ochorenia – ateroskleróza – vitamín D

Summary

Atherosclerosis and vitamin D. Recent results show that vitamin D has a protective effect on atherogenesis, acting through several different mechanisms. It protects against endothelial dysfunction, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. It modulates the immune system and inflammatory response. It has an impact on insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. Although data concerning prevalence of vitamin D deficiency in our population are still missing, reports from epidemiologic studies carried out in developed countries showed that it is high. It is widely accepted that vitamin D deficiency is linked to musculoskeletal disorders, atherosclerosis and cardiovascular diseases. The aim of this review is to present up-to-date evidence.

Keywords

cardiovascular diseases – atherosclerosis – vitamin D

ÚVOD

Deficit vitamínu D predstavuje svojim rozsahom okolo 30 – 50 % celej svetovej populácie [1]. Najčastejšie sa spája s muskuloskeletálnymi poruchami ako v detskej, tak i dospeljej populácii. Menej sa vedelo o jeho vzťahu k imunitnému, resp. kardiovaskulárnemu systému. Ukázalo sa, že jeho receptory sa nachádzajú nielen v osteoblastoch, ale aj na rozličných ďalších miestach organizmu, ako sú mozog, imunitné bunky, prsník, pankreas, prištítna telieska, ale aj napr. kardiomyocyty [2]. Neprekvapuje preto, že v súčasnosti máme už viacero dôkazov o vzťahu vitamínu D ku progresii aterosklerózy a kardiovaskulárných ochorení [3]. Deficit vitamínu D a dokázané asociácie s ochoreniami sú uvedené v prehľade v tab. 1.

Potvrdil sa predpoklad, že ak sa pri deficite vitamínu D akceleruje široká paleta ochorení, musí mať dôležitú funkciu pre

udržanie homeostázy viacerých orgánových systémov. V prvom rade upúťali výsledky o kardiovaskulárnom systéme [4].

Vitamín D tu má viaceré vazoprotektívne účinky. Zlepšuje endotelovú dysfunkciu, inhibuje proliferáciu a migráciu hladkých svalových buniek. Celkove reguluje zápalové a imunitné procesy smerom dolu (down regulation) a nepriamo ochraňuje pred procesom urýchlenia aterosklerózy poklesom inzulínovej rezistencie, lipidového profilu a krvného tlaku. Jeho účinky sú v prehľade uvedené v tab. 2.

Do organizmu sa dostáva väčšina množstva vitamínu D expozíciou na slnku (slnečné žiarenie). Cholekalciferol (D3) sa tvorí v koži endogénne fotochemickou konverziou 7-dehydrocholesterolu cez ultrafialové B svetlo [5]. Prvotná hydroxylácia je v pečeni a tvorí 25-hydroxy vitamín D (25(OH)D3), hlavný cirkulujúci metabolit. Tento najlepšie od-

ráža zásoby vitamínu D [6]. Kalcitriol, ako hlavný metabolit, sa tvorí po druhej hydroxylácii v obličkách [7]. Nekoreluje s hladinami 1,25(OH)D a táto môže zostať normálna napriek nízkym hladinám 25(OH)D [8]. Diétne zdroje vitamínu D sú ergokalciferol (D3) z ras-

Tab. 1. Asociácie deficitu vitamínu D s ochoreniami.

zápal
zvýšenie inzulínovej rezistencie
muskuloskeletálne ochorenia
zhoršenie hodnôt krvného tlaku
zhoršenie lipidového profilu
psychiatrické ochorenia
kardiovaskulárne ochorenia
ateroskleróza

Tab. 2. Protektívny vplyv vitamínu D.

- zvyšuje endotelový NO
- znižuje endotelový oxidatívny stres
- inhibuje agregabilitu trombocytov a adhéziu leukocytov
- ovplyvňuje cievny vaskulárny tonus
- znižuje uvoľňovanie vazokonstričných metabolitov
- inhibuje uvoľnenie prozápalových cytokínov
- moduluje imunitnú odpoveď
- inhibuje proliferáciu a migráciu cievnych hladkých svalových buniek

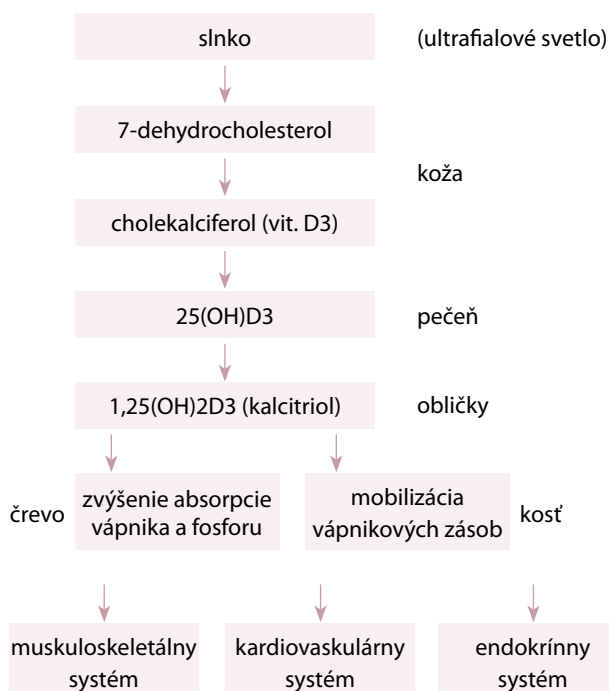


Schéma 1. Schéma vzťahov vitamínu D k orgánovým systémom.

tlín a živočíchov [9]. Absorpcia vitamínu D z gastrointestinálneho traktu je obmedzená asi na 50 %, preto sa nemožno vždy spoľahnúť len na diétny prísun, ktorý by ochraňoval pred deficitom vitamínu D [10].

Homeostáza vápnika v organizme je prísne kontrolovaná viacerými mechanizmami. Jednou z funkcií vitamínu D je udržanie hladín vápnika a fosforu v sére zvýšením absorpcie z gastrointestinálneho traktu, alebo potom aj uvoľnením z kostí [11]. Syntéza 1,25(OH)D je regulovaná primárne parathormónom v sére, hypokalcémiou

a hypofosfatémiou. Naopak hyperkalcémia, hypofosfatémia a zvýšený fibroblastový rastový faktor-23 jeho tvorbu inhibujú [12]. Predpokladané mechanizmy účinkov vitamínu D sú uvedené schematicky v schéme 1.

Všeobecne sa akceptuje, že hlavným regulátorom cievnej homeostázy je endotel, ktorý ovplyvňuje funkcie najmä periférnej cirkulácie srdca, mozgu a iných orgánov modulovaním vazokonstrikcie, vazodilatácie a ďalej proliferáciu hladkých svalových buniek, zápal, trombogenézu a fibrinolýzu [13,14]. Akékoľvek jeho poškodenie rôznymi vplyvmi

potom vedie ku dysfunkcii a urýchleniu procesu aterosklerózy s jej komplikáciami. Endotelové bunky exprimujú receptory pre vitamín D, čo má protektívne vplyvy na endotelovú dysfunkciu a tým aj spomalenie progresie aterosklerózy. Receptory pre vitamín D v endotelových bunkách exprimujú 1- α -hydroxylázu, ktorá následne umožňuje konverziu 25(OH)D na 1,25(OH)D [15]. Tento metabolit pôsobí ako priamy transkripčný regulátor NO syntázy v endotelových bunkách. Celkove deficit vitamínu D znižuje biologickú dostupnosť NO [16]. Má priamy vplyv na fosfatidylinositol 3 kinázu v endotelových bunkách [17]. Je to kináza, ktorá aktivuje kľúčový faktor tvorby NO – endotelovú NO syntázu, ktorá katalyzuje tvorbu NO z 1-Arg [16].

Vitamín D chráni endotelové bunky pred oxidatívnym stresom (tvorba superoxidového aniónu) a následne potom ovplyvňuje apoptózu [16]. Vitamín D3 inverzne ovplyvňuje svalový vaskulárny tonus nezávisle od iných dobre známych regulačných faktorov krvného tlaku [18] priamym účinkom na kontraktibilitu ciev. Existujú dôkazy, že pri dlhodobom prijímaní vitamínu D je zníženie kontrakcií artérií závislých na endotele. Influx kalcia do endotelových buniek vedie ku aktivácii kalcium-dependentnej fosfolipázy A2. Táto mení membránové fosfolipidy na kyselinu arachidonovú, ktorá potom tvorí od endotelu odvodené vazokonstričné prostaglandíny typu PG-F. Predpokladá sa, že vitamín D môže znižovať uvoľňovanie týchto vazokonstričných metabolitov kyseliny arachidonovej interferujúc s kalciovým preťažením [19]. Obe izoformy cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2) majú podstatnú úlohu pri tvorbe ako kontraktálnych, tak vazodilatačných faktorov produkovaných endotelom, ale za určitých okolností dominuje produkcia konstriktorických prostanoidov, akým je i tromboxan a iné [20]. Tým, že katalyzujú konverziu kyseliny arachidonovej na endoperoxidázy, ktoré sa potom enzymaticky konvertujú na prostaglandíny a tromboxan A2, majú dôležitú úlohu

v cievnej reaktivite a zápale. Neselektívne COX inhibítory eliminujú endotel dependentné kontrakcie [21]. COX-2 je enzým, ktorého expresiu vyvolávajú prozápalové mediátory, ako napr. cytokíny a reaktívne kyslíkové radikály [22]. Keďže sa v normálnom tkanive nenachádza, expresia COX-2 je však významná v aterosklerotickej vaskulatúre [23]. Vitamín D znižuje expresiu COX-2 zvýšením expresie 15-hydroxyprostaglandín dehydrogenázy (je to enzým, ktorý katalyzuje inaktiváciu prostaglandínov) [24].

Vitamín D3 tiež downreguluje expresiu prostaglandínových receptorov a zvyšuje tvorbu prostacyklínu v hladkých svalových bunkách COX cestou. Bunky hladkej svaloviny endotelu sú hlavným faktorom tvorby extracelulárnej matrix, ktorá mení odpoveď aterogénnych stimulov na zmeny obsahu lipidov pri rozvoji plaku a expresii receptorov ovplyvňujúcich lipidový uptake (tým aj tvorbu penových buniek). Hladké svalové bunky vedú ku expresii viacerých adhezívnych molekúl a tvorby zápalových molekúl, ktoré iniciujú proces aterogenézy [25]. Hladké svalové bunky tiež obsahujú receptory pre vitamín D, ktoré exprimujú 1- α -hydroxylázy [26]. Vitamín D má aj antiproliferačné vlastnosti na bunky hladkej svaloviny inhibíciou syntézy DNA závislej na endotelíne a potlačením aktivácie cyklín-dependentnej kinázy 2. Vitamín D má aj genomické vplyvy, vrátane elastogenézy a imunomodulácie [27], endotelových rastových faktorov, matrixu, metaloproteinázy 9, myozínu, elastínu a kolagénu typu 1 [28]. Vitamín D inhibuje uvoľnenie prozápalových cytokínov, adhezívnych molekúl, proliferáciu a migráciu hladkých svalových buniek a tým potláča mechanizmy, ktoré vedú ku kalcifikáciám v intime a médii [29].

Potrebné je spomenúť, že nadbytok vitamínu D (hoci je veľmi zriedkavý v celkovej populácii, ale môže vzniknúť napr. pri predávkovaní prípravkov vitamínu D) môže viesť ku mediokalcinóze cez hladké svalové bunky, ich rast, kalcifikáciu a migráciu [30]. Štúdie, ktoré sledovali suplementáciu vitamínom D však

priniesli kontroverzné výsledky (ako tvorbu mikrovaskulárnej kalcifikácie, tak aj bez tohto nálezu) [31,32]. Framinghamská štúdia, ktorá sledovala u viac než 1 700 osôb bez anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia vzťah medzi 25(OH)D a kardiovaskulárnym ochorením našla bifázický vzťah. Riziko stúpalo pri hladinách pod 15 a nad 30 ng/ml. Znamená to asi, že ako deficit, tak i nadbytok vitamínu D sú spojené so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom [33]. Pochopenie mechanizmov ochrany kardiovaskulárneho systému pred následkami dysfunkcie endotelu a následnej aterosklerózy znamená brať do úvahy vplyv vitamínu D na imunitný systém.

V procese aterosklerózy hrajú úlohu ako iné, tak i adaptívne bunky. Spolu s cholesterolovými infiltrátmi sú v aterosklerotických léziách aj makrofágy, T bunky a aj ďalšie bunky imunitnej odpovede [34]. T-helperové bunky 1 vedú zápalovú proaterogénnu odpoveď cez tvorbu cytokínov, ako interferón- γ , TNF α a β a interleukín-2. Vedie to ku aktivácii makrofágov, zápalu a vaskulárnej aktivácii [35]. T-helperové bunky 2 vylučujú cytokíny, ako interleukín-4, -5, -10, -13, -33 a podieľajú sa na tvorbe protilátok tvorených B bunkami. Ich úloha v aterogenéze však nie je celkom jasná a v literatúre je kontroverzná, dokonca má protektívne vplyvy cez downreguláciu interferónu- γ [36]. Vitamín D3 inhibuje proliferáciu T buniek a znižuje expresiu interleukínu-2 a interferónu- γ . Máme aj údaje, že vitamín D3 vedie ku presmerovaniu odpovede T buniek z T-helperových 1 ku T-helperovým 2 [37]. Vitamín D3 priamo reguluje proliferáciu B buniek a tvorbu autoprotilátok. Podieľa sa tak na kľúčových imunomodulačných cestách [38]. Vitamín D3 inhibuje aj NF κ B, ktorý signalizuje prozápalové cytokíny. V monocytoch a makrofágoch, z ktorých môžu vzniknúť penové bunky v aterosklerotických léziách vitamín D znižuje vychytávanie acetylovaných a oxidovaných LDL lipoproteínov [39]. Sú dôkazy, že vitamín D inhibuje aj TNF- α , čím sa znižuje migrácia monocytov a ich transformácia do penových buniek a napokon

„downreguláciou kapacity“ faktora NF κ B klesá aj aktivácia trombocytov [40]. Reguluje teda aktiváciu trombocytov znížením expresie cievnych adhezívnych molekúl-1 a 1-membránového typu metaloproteinázy v endotelových bunkách.

Ochrana pred aterosklerózou vitamínom D ide aj cez viaceré systémy, ako inzulínová rezistencia, dyslipidémia, dysglykémia, či ovplyvnenie systému renín-angiotenzín-aldosteron (RAAS). Ovplyvňuje nielen citlivosť kardiomyocytov na inzulín, ale aj funkciu β buniek pankreasu [41]. Receptory pre vitamín D sa nachádzajú aj v β bunkách a fungujú ako transkripčný faktor pre normálnu sekréciu inzulínu po väzbe na 1,25(OH)D [42]. Možno teda uzavrieť, že vyššia hladina 25(OH)D je nezávislým prediktorom lepšej funkcie β buniek a lepšej kontroly glykémie. Ukázalo sa, že príjem 800 UI vitamínu D oproti 400 UI znižuje riziko diabetes mellitus 2. typu [43]. Vitamín D chráni β bunky pred autoimunitnými reakciami reguláciou B lymfocytov, rôznymi typmi T buniek, makrofágmami a dendritickými bunkami. Vzťah medzi deficitom vitamínu D a dyslipidémiou bol zistený v štúdiu, ktorá porovnávala vitamín D so zvýšením LDL cholesterolu a celkového cholesterolu [44]. Prenos uvedených faktorov do klinickej praxe avšak zatiaľ chýba.

Je všeobecne akceptované, že systém RAAS je dôležitým regulačným systémom kardiovaskulárneho systému. 1,25(OH)D3 je negatívny endokrinný regulátor produkcie renínu a ukazuje sa, že je inverzný vzťah medzi hladinou 1,25(OH)D3 a plazmatickým renínom u pacientov s hypertenziou [45]. V štúdiu s viac než 3 000 pacientami nízke hladiny 25(OH)D a 1,25(OH)D nezávisle asociovali s „upreguláciou“ RAAS [46]. Inhibuje transkripciu génu pre renín blokádu tvorby cyklického AMP v promóteri génu pre renín.

Deficit vitamínu D vedie ku zvýšeniu hladín parathormónu, ktorý môže ovplyvňovať zvýšenie krvného tlaku, jeho presnejší vzťah ku artériovej hypertenzii nie je však stále jasný. Vplyv vitamínu D je potlačenie renínu a angio-

tenzinogénu na transkripčné hladiny blokadou cez NFκB.

Dobre známe sú prejavy kostrových manifestácií deficitu vitamínu D ako rachitída u detí a osteomalácia u dospelých [47]. Ľudia, ktorí žijú ďalej od rovníka, majú väčšie riziko deficitu vitamínu D pre filtráciu ultrafialového žiarenia atmosférou [48]. Zvýšená kožná pigmentácia znižuje množstvo vitamínu D3 syntetizovaného cestou UV svetla. Súčasné odporúčania US Institute of Medicine a spoločnosťou Endocrine Society Task Force vychádzajú zo skeletálnych dôsledkov deficitu, avšak dôkazy zo štúdií o neskeletálnych účinkoch deficitu vitamínu D z hľadiska nutričných požiadaviek nám zatiaľ chýbajú [49]. V odporúčaníach sa uvádza, že u osôb so sérovou koncentráciou 25(OH)D menej než 30 nmol/l je prítomný deficit. Pri hladinách medzi 30 – 50 nmol/l u niektorých môže byť prítomné riziko deficitu. Pri hladinách nad 50 nmol/l sú osoby prakticky bez deficitu [50]. Avšak opätovne je potrebné uviesť, že nám chýbajú výsledky z randomizovaných kontrolovaných štúdií. Z uvedených odporúčaní denné dávky nad 1 500 UI, alebo sérové hladiny 25(OH)D nad 30 ng/ml nemajú medicínu dôkazov. Ďalej sa ukázalo že ak sa porovnávali osoby 60 – 80-ročné s osobami 20 – 30-ročnými, je až štvornásobný rozdiel v hladinách cholekalciferolu pri štandardnej expozícii na UV žiarenie [51]. Znamená to, že požiadavky na suplementáciu sa menia vekom, ako klesá kožná syntéza vitamínu D s vekom [52].

ZÁVERY

Pribúda dôkazov, že vitamín D má protektívny vplyv na aterosklerózu cez ochranu pred endotelovou dysfunkciou, proliferáciou a migráciou hladkých svalových buniek a moduláciou zápalových a imunitných procesov. Širokospekt-rálny účinok dokazujú údaje o systémových vplyvoch, ako sú na inzulínovú rezistenciu, dyslipidémiu a hypertenziu. Tieto jeho vlastnosti podporujú možné liečebné použitie vitamínu D aj v oblastiach mimo skeletálneho systému. Údaje

z medicíny dôkazov nám v tomto smere doposiaľ chýbajú. V poslednej publikovanej metaanalýze z hľadiska krvného tlaku sa suplementácia vitamínom D neprejavila na hodnotách systolického i diastolického krvného tlaku u sledovaných probandov [53]. Musíme mať ale na zreteli, že riešenie deficitu vitamínu D je príležitosťou preukázať funkčnosť personalizovanej medicíny.

Literatúra

1. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1–2): 297–300. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.021.
2. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 2014; 114(2): 379–393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
3. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2014; 44(7): 634–642. doi: 10.1111/eci.12281.
4. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ et al. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29(6): 571–577. doi: 10.1097/HCO.0000000000000108.
5. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33(3): 456–492. doi: 10.1210/er.2012-1000.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–281.
7. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135(11): 2739–2748.
8. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 287–301.
9. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013; 5(9): 3605–3616. doi: 10.3390/nu5093605.
10. Ogan D, Pritchett K. Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits. *Nutrients* 2013; 5(6): 1856–1868. doi: 10.3390/nu5061856.
11. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(2): 142–146.
12. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(1): 50–60. doi: 10.4065/mcp.2010.0567.
13. Wong MS, Leisegang MS, Kruse C et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. *Circulation* 2014; 130(12): 976–986. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010650.
14. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation* 2013; 128(22): 2404–2406. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002902.
15. Merke J, Milde P, Lewicka S et al. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and bio-

synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Invest* 1989; 83(6): 1903–1915.

16. Andrukhova O, Slavice S, Zeitz U et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol* 2014; 28(1): 53–64. doi: 10.1210/me.2013-1252.
17. Wang HJ, Cao JP, Yu JK et al. Calbindin-D28K expression induced by glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons dependent on PI3K/Akt/NF-kappaB signalling pathway. *Eur J Pharmacol* 2008; 595(1): 7–12. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.07.044.
18. Petrofsky J, Alshahmmari F, Yim JE et al. The interrelationship between locally applied heat, ageing and skin blood flow on heat transfer into and from the skin. *J Med Eng Technol* 2011; 35(5): 262–274. doi: 10.3109/03091902.2011.580039.
19. Duprez D, deBuyzere M, de Backer T et al. Relationship between vitamin D3 and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press* 1994; 3(6): 389–393.
20. Wong SL, Leung FP, Lau CW et al. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin F2alpha mediates endothelium-dependent contractions in the aorta of hamsters with increased impact during aging. *Circ Res* 2009; 104(2): 228–235. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.179770.
21. Miller VM, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. *Am J Physiol* 1985; 248(4 Pt 2): 432–437.
22. Belton O, Byrne D, Kearney D et al. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102(8): 840–845.
23. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999; 155(4): 1281–1291.
24. Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1): 19–38. doi: 10.1677/ERC-09-0139.
25. Doran AC, Meiler N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(5): 812–819. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159327.
26. Somjen D, Weisman Y, Kohen F et al. 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111(13): 1666–1671.
27. Norman PE, Powell JT. Vitamin D shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(1): 30–46.
28. Lin R, Amizuka N, Sasaki T et al. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 promotes vascularization of the chondro-osseous junction by stimulating expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9. *J Bone Min Res* 2002; 17(9): 1604–1612.

29. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(1): 41–46.
30. Rebsamen MC, Sun J, Norman AW et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ induces vascular smooth muscle cells migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circ Res* 2002; 91(1): 17–24.
31. Millner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E et al. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38(5): 931–936.
32. Hsia J, Heiss G, Ren H et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115(7): 846–854.
33. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4): 503–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
34. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12(3): 204–212. doi: 10.1038/ni.2001.
35. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145(1): 33–43.
36. Mallat Z, Taleb S, Ait-Outfela H et al. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl): S364–S369. doi: 10.1194/jlr.R800092-JLR200.
37. Hewison M. Vitamin D and immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 365–379. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
38. Shiozawa K, Shiozawa S, Shimizu S et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits pokeweed mitogen-stimulated human B-cell activation. *Immunology* 1985; 56(1): 161–167.
39. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)₂ vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 309–312. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.019.
40. Stach K, Kalsch AI, Nguyen XD et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1–MMP in human endothelial cells. *Cardiology* 2011; 118(2): 107–115. doi: 10.1159/000327547.
41. Sung CC, Liao MT, Lu KC et al. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 634195. doi: 10.1155/2012/634195.
42. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209(4458): 823–825.
43. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 650–656.
44. Ponda MP, Huang X, Odeh MA et al. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation* 2012; 126(3): 270–277. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077875.
45. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxy vitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3(12 Pt 1): 903–905.
46. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system. *Clin Chim Acta* 2010; 411(17–18): 1354–1360. doi: 10.1016/j.cca.2010.05.037.
47. Grober U, Spitz J, Reichrath J et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(3): 331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
48. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(1): 51–108. doi: 10.4161/derm.24494.
49. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: National Academy Press 2010.
50. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 1283–1304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
51. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2(8671): 1104–1105.
52. Heaney RP. Barriers to optimizing vitamin D₃ intake for the elderly. *J Nutr* 2006; 136(4): 1123–1125.
53. Scragg R, Slow S, Stewart AW et al. Long-term high-dose vitamin D₃ supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2014; 64(4): 715–730. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466.

MUDr. Lucia Mistríková¹
 prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.²
 prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP³

¹ Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice
² Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK v Bratislave
³ II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
 lkyslanova@vusoch.sk



ZLEPŠENIE VÝSLEDKOV ZAČÍNA TU

Skrátená informácia o lieku **Brilique**. **Zloženie:** tikagrelor 90mg. **Balenia:** v štandardných blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v papierových škatuliach so 60 tabletami a 180 tabletami, v kalendárových blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v papierových škatuliach so 14 tabletami, 56 alebo 168 tabletami v perforovaných blistroch v papierovej škatuli so 100x1 tabletami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Indikácie:** Brillique podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angína pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]); vrátane farmakologicky liečených pacientov a pacientov, ktorí boli ošetrovaní perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) alebo aorto-koronárnym bypassom (CABG). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Aktívne patologické krvácanie. Intrakraniálne krvácanie v anamnéze. Stredne ťažké až ťažké poškodenie funkcie pečene. Súbežné podávanie tikagreloru so silnými inhibítormi CYP3A4 (ketokonazolom, klaritromycínom, nefazodonom, ritonavirom, a atazanavirom) je kontraindikované, nakoľko súbežné podávanie môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru.

Dávkovanie: Liečba liekom Brillique sa má začať s jednou 180 mg iniciálnou dávkou (dve tablety 90 mg) a potom sa má pokračovať 90 mg dvakrát denne. Pacienti užívajúci Brillique majú užívať aj ASA denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované. Po iniciálnej dávke ASA sa má Brillique užívať s udržiavacou dávkou ASA 75-150 mg. Odporúča sa, aby liečba trvala až 12 mesiacov, pokiaľ vysadenie Brillique nie je klinicky indikované. Skúsenosti s užívaním viac ako 12 mesiacov sú obmedzené. U pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami (AKS) predčasné vysadenie akýchkoľvek protidoštičkových liečiv, vrátane Brillique, môže mať za následok zvýšené riziko kardiovaskulárneho úmrtia alebo infarktu myokardu spôsobeného základným ochorením pacienta. Preto sa má zabrániť predčasnému ukončeniu liečby. Tiež je potrebné sa vyvarovať vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku Brillique, má užiť iba jednu 90 mg tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom čase užitia ďalšej dávky. Pacientom liečeným klopidogrelom možno bezprostredne zmeniť liečbu na Brillique podľa potreby. Zmena liečby z prasugrelu na Brillique sa nesledovala. **Nežiaduce účinky:** Intrakraniálne krvácanie, závrat, bolesť hlavy, krvácanie do oka, dyspnoe, epistaxa, hemoptýza, gastrointestinálne krvácanie, krvácanie krvi, krvácanie z vredu v gastrointestinálnom trakte, hemoroidálne krvácanie,

gastitída, krvácanie v ústach, krvácanie, hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť, dyspepsia, podkožné alebo kožné krvácanie, krvné podliatiny, krvácanie v mieste zákroku, krvácanie z močových ciest, vaginálne krvácanie, krvácanie po zákroku. **Osobitné skupiny pacientov:** Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa dialyzovaných pacientov, preto sa Brillique u tejto skupiny pacientov neodporúča. Brillique sa nesledovalo u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Jeho použitie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou pečene je preto kontraindikované. **Osobitné upozornenia:** Riziko krvácania: pri používaní Brillique u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania má zväzť prínos z hladiska prevencie aterosklerotických príhod. Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akýchkoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú Brillique. Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, Brillique sa má 7 dní pred chirurgickým zákrokom vysadiť. Pacienti s rizikom bradykardických príhod: Brillique sa má u takýchto pacientov používať s opatnosťou. Dyspnoe: Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznašálnosti sa má s podávaním Brillique

prestať. Súbežné podávanie Brillique a vysokej udržiavacej dávky ASA (>300 mg) neodporúča. **Gravidita a laktácia:** Brillique sa neodporúča počas gravidity. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvierat poukázali na vylučovanie tikagreloru a jeho aktívnych metabolitov do mlieka. Riziko pre novorodencov a malé deti sa nedá vylúčiť. **Dátum poslednej revízie textu:** december 2012. **Držiteľ rozhodnutie o registrácii:** AstraZeneca AB S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Liek je viazaný na lekársky predpis.** Pred predpísaním lieku Brillique sa, prosím, oboznámte so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPCL). Podrobnejšie informácie získate na adrese: AstraZeneca AB, o.z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava, tel.-02-57377777, fax-02-57377778.

**BRILIQUE™**
tikagrelor

**AstraZeneca**

AstraZeneca AB, o. z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava
Tel.: 02/5737 7777, Fax: 02/5737 7778
www.astrazeneca.com