Regrese koronární aterosklerózy – teorie, fakta a klinická relevance

Jan F. Vojáček

1. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Subendoteliální ukládání apolipoproteinu B s vysokým obsahem lipoproteinů do predisponovaných úseků tepny je hlavní mechanismus vzniku koronární aterosklerózy. Místní biologickou odpovědí na tyto uložené a následně modifikované lipoproteiny je chronická zánětlivá reakce zprostředkovaná především makrofágy a T buňkami. Hypolipidemická léčba statiny vede ke stabilizaci koronárních plátů a snížení výskytu klinických epizod destabilizace koronární nemoci. Pomocí novějších přesných zobrazovacích metod, jako je intrakoronární ultrazvuk, virtuální histologie, NMR či optická koherenční tomografie, se ukázalo, že snížení LDL cholesterolu při intenzivní statinové léčbě vede i k prokazatelné regresi koronárních plátů. Právě ukončená studie Glagov prokázala možnost dalšího snížení LDL pomocí kombinační léčby dostatečnými dávkami statinu a inhibitory PCSK9, došlo k poklesu LDL na nižší hodnoty než u srovnatelných studií se statiny. Tomu odpovídá i pokles objemu plátu při sledování pomocí intrakoronárního ultrazvuku.

Klíčová slova: ateroskleróza, koronární plát, progresse/regrese, statiny, PCSK9 inhibitory.

Coronary atherosclerosis regression – theory, facts and clinical relevance

Subendothelial accumulation of apo-lipoprotein B with high content of lipoproteins in the predisposed sections of the artery with diffuse intimal thickening is the main mechanism of the development of coronary atherosclerosis. A local biological response to these stored and subsequently modified lipoproteins is a chronic inflammation mediated primarily by macrophages and T cells. Lipid lowering by high intensity statin treatment leads to the stabilization of coronary plaques and reduction of the occurrences of clinical episodes of destabilisation of coronary disease. Using the newer high precision imaging techniques such as intracoronary ultrasound, virtual histology, optical coherence tomography and NMR showed that the reduction of LDL-cholesterol using high intensity statin therapy leads to demonstrable regression of coronary plaques. Just completed GLAGOV study demonstrated the possibility of further lowering of LDL cholesterol by combination therapy of high intensity statins with PCSK9 inhibitor evolocumab. Further decline in LDL levels as compared to previous studies was observed with corresponding regression of the plaque volume as demonstrated by intracoronary ultrasound.

Key words: atherosclerosis, coronary plaque, progression/ regression, statins, PCSK9 inhibitors.

Výsledky rozsáhlé, dobře naplánované i provedené studie GLAGOV znovu oživily otázku možnosti regrese koronární aterosklerózy. Řešení tohoto problému není nové, první studie se objevily již koncem osmdesátých let (1–3). Avšak postupné výzkumné, ale i rutinní použití dokonalějších zobrazovacích metod, jako je intrakoronární ultrazvuk, virtuální histologie, NMR, pozitronová emisní tomografie a optická koherenční tomografie, pomohly vnést více spolehlivějších dat do tak metodologicky náročného procesu,

jako je měření velikosti koronárních plátů a sledování jejich progresse či regrese. Tyto metody mohou zhodnotit celkový objem plátu a jeho složení a tím přispívat nejen ke zhodnocení progresse či regrese onemocnění, ale také lépe rozpoznat fázi onemocnění a provést korelaci s výsledky histologických studií (4).

Často zavedení nových léčebných postupů vede zpětně k revizím a zdokonaleným pohledům na základní patofyziologické mechanismy. Může tomu být i v případě otázky regrese koro-

onární aterosklerózy, kde nás nová, lipoproteiny s nízkou denzitou ovlivňující hypolipidemika ze skupiny statinů a možnost inhibice proprotein konvertázy subtilisin/kexinu typu 9 (PCSK9) vrátila zpět k otázkám vzniku a progresse aterosklerózy a stabilizace koronárního plátu.

Pro pochopení celého problému je nutné připomenout současné názory na vznik a postup koronární aterosklerózy a jejích komplikací.

Subendoteliální ukládání apolipoproteinu B s vysokým obsahem lipoproteinů do predispo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Jan F. Vojáček, JanVojacek@seznam.cz

1. interní kardioangiologická klinika LF UKL a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2016; 15(4): 179–182

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2016

Článek přijat k publikaci: 25. 11. 2016

Obr. 1. Současné schéma rozvoje aterosklerózy a vzniku trombotických komplikací

Obr. 2. Patologická kompenzatorní remodelace cévy, Glagovův fenomén, je jednou z možností reakce cévy na probíhající narůstání plátu. Určitý čas nedochází k zúžení lumen cévy, je vysoká aktivita plátu s nebezpečím ruptury a trombotických komplikací, nedochází k otevření kolaterál. Pokud nedojde k remodelaci, vzniká stenozující plát s otevřením kolaterál

JVS

novaných (poškozených) úseků tepny je pokládáno za prvopočáteční krok vzniku koronární aterosklerózy. Místní biologickou odpovědí na tyto uložené a následně modifikované lipoproteiny je chronická zánětlivá reakce zprostředkovaná především makrofágy a T buňkami (5),

současně dochází ke změně fenotypu buněk hladkého svalstva medie tepny a jejich migraci do subintimálních prostor.

Holman se spolupracovníky jako první poukázal na to, že **tukové proužky** (fatty streaks) – což jsou nevyvýšené sudanofilní léze – jsou nej-

časnějšími fázemi aterosklerózy, které se objevují již v aortě dětí a adolescentů a některé z nich přecházejí během života do pokročilejších stadií aterosklerózy (6). Časný výskyt koronární aterosklerózy potvrdil i Tuzcu se spolupracovníky pomocí intrakoronárního ultrazvuku u donorů srdečních transplantátů ve věku 13–29 let (7). Nakashima se spolupracovníky provedli histochemické vyšetření segmentů pravé koronární tepny u autopsií osob ve věku 7–49 let bez klinických známek aterosklerózy a zjistili, že u časně lidské koronární aterosklerózy se **tukové proužky** rozvíjejí cestou extracelulární depozice lipidů spojených se specifickými typy proteoglykanů ve vnější vrstvě již **preexistujícího difuzního intimálního ztlustění** (DIT = diffuse intimal thickening). Se vzestupem množství lipidů v tukových proužcích infiltrují makrofágy směrem k depozitu lipidů a formují **patologické intimální ztlustění** (PIT = pathologic intimal thickening) s pěnovými buňkami (8).

Subendoteliální retence lipoproteinů je zprostředkována fyzikální interakcí mezi subendoteliálními lipoproteiny a molekulami subendoteliální matrix, především s proteoglykany (5).

Dosavadní modely používající geneticky modifikované myši s rychlým vývojem aterosklerózy při vysoce cholesterolové dietě se zásadně liší od mnoho desetiletí trvajícího multifaktoriálně podmíněného vývoje aterosklerózy u lidí (9). Z těchto důvodů jsou velmi cenné a zcela nezastupitelné informace o patofyziologii aterosklerózy získané z „plaque progression/regression“ studií založených na výše uvedených intrakoronárních zobrazovacích metodách. Dalším zdrojem poznatků jsou dlouhodobé i histologická, histochemická a imunohistochemická vyšetření koronárních tepen osob zemřelých v různých věkových skupinách, pro počáteční stadia aterosklerózy pak především u těch, kteří zemřeli z nekardiálních příčin.

Mechanismy ovlivňující další progresi koronární aterosklerózy jsou mnohostranné a zahrnují retenci lipoproteinů, recruitment zánětlivých buněk, tvorbu pěnových buněk, apoptózu a nekrózu, migraci a proliferaci hladkých svalových buněk a syntézu matrix, angiogenezu, arteriální remodelaci, tvorbu TCFA (thin-cap fibroatheroma), hromadění tkáňového faktoru a metaloproteináz, lytické působení s následnou rupturou tenkého krytu TCFA, trombózu, organizaci trombu, progresi plátů a jejich kalcifikaci.

Obr. 3. Vztah mezi LDL cholesterolem (osa x) a relativní změnou objemu plátu (osa y) v některých studiích podložených intrakoronárním měřením objemu plátu (upraveno a doplněno podle 18)

Mezi těmito procesy jsou komplexní interakce a uplatňuje se různá závažnost každého procesu v rozvoji jednotlivých plátů, což vede k velmi heterogenní morfologii a variabilní klinické prezentaci (9). Naprostá většina plátů zůstává asymptomatická, postupná progresie probíhá po mnoho desetiletí, ruptury plátů jsou časté, nástěnná trombóza s lýzou, hojením a s následnou fibrotickou organizací vede ke skokové progresi onemocnění. Rozsáhlá akutní trombóza se vznikem akutního koronárního syndromu komplikuje jen malé procento ruptur plátů (obrázek 1). **Přítomnost vícečetných koronárních plátů vykazujících akcelеровanou progresi je klíčovým ukazatelem predispozice k nestabilitě plátů a jejich vulnerability a rizika ruptur** (9).

Významnou roli ve vývoji aterosklerózy hraje i patologická kompenzatorní remodelace cévy, popsáná v roce 1987 v Chicago americkým patologem Seymourem Glagovem (obrázek 2) (10).

Účinná léčba aterosklerózy léky snižujícími LDL cholesterol je založena na snížení cirkulujícího apolipoproteinu B s následným snížením pravděpodobnosti, že lipoproteiny o nízké densitě vstoupí a budou uloženy v subendoteliálním cévním prostoru a dojde k pozastavení výše uvedeného procesu.

Význam snížení LDL cholesterolu u koronární nemoci pro pětileté přežívání prokázala až v roce 1994 Scandinavian Simvastatin Survival Study (45) (11) a zlepšené přežití přetrvávalo i po 10 letech (12). V této studii byl významně snížen i výskyt infarktu myokardu. Význam statinů u populací s vysokými i s nezvýšenými hod-

notami cholesterolu v sekundární i v primární prevenci následně potvrdily další studie (CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS). V roce 1999 studie AVERT dokonce u nízkorizikových málo symptomatických nemocných se zvýšeným LDL cholesterolem prokázala lepší účinek vysoce intenzivní statinové léčby (atorvastatin 80 mg) ve srovnání s koronární angioplastikou pokud jde o zlepšení symptomatologie, v obou skupinách byla minimální mortalita a výskyt infarktu (13). V té době se objevily úvahy o významu hypolipidemické léčby pro stabilizaci koronárních plátů. K průkazu této teorie byly v řadě studií následně použity přesné zobrazovací metody, jako je intrakoronární ultrazvuk, virtuální histologie, NMR, nejnověji optická koherenční tomografie. Ukázalo se, že snížení LDL cholesterolu při intenzivní statinové léčbě vede nejen ke snížení výskytu nestabilních fází koronární nemoci, ale i k prokazatelné regresi koronárních plátů (obrázek 3) (14).

Post-hoc analýza na patientské úrovni ze 3 randomizovaných studií používajících sériové vyšetření intrakoronárním ultrazvukem prokázala rozdíly v regresi plátů po 18–24 měsíců trvající vysoce intenzivní statinové léčbě (HIST = High-Intensity Statin Therapy) mezi ženami a muži. Regrese objemu plátu byla prokázána u obou skupin, u žen však byla signifikantně větší (15).

Alonso se spolupracovníky prokázal u nemocných s familiární hyperlipoproteinémií, že zvýšené hladiny PCSK9 a Lp(a) významně souvisí s přítomností a závažností koronárních kalcifikací (16).

Zvláštní úlohu v progresi/regresi aterosklerózy hraje diabetes mellitus. Souvisí to s trvalým nízkým stupněm zánětlivé reakce, systémovou endoteliální dysfunkcí, prokoagulačním stavem a abnormální funkcí destiček, protrombotickým účinkem glykačních produktů a oxidativního stresu (17). Je akcelerována progresie a zmenšena regrese aterosklerózy. Iijima se spoluautory prokázali, že navzdory intenzivní léčbě statiny s poklesem LDL cholesterolu pod 2,5 mmol/l, u více než poloviny diabetiků byla prokázána progresie aterosklerózy (17).

V současné době jsou intenzivně studovány možnosti ovlivnění LDL cholesterolu jinou cestou než léčbou statiny. Nejdále v tomto směru jsou inhibitory PCSK9.

PCSK9 se váže na LDL receptor a podporuje jeho degradaci endozomální/lysozomální cestou, takže inhibice aktivity PCSK9 vede ke snížení intracelulárního transportu LDL receptorů, snížení hladiny cirkulujícího LDL cholesterolu a tudíž předpokládáně i k regresi aterosklerózy. Prvotní klinické studie prokázaly velmi výrazný pokles LDL cholesterolu po podání inhibitorů PCSK9 (18).

Ve studii GLAGOV, jejíž výsledky byly zveřejněny na právě skončeném sjezdu American Heart Association v New Orleans, byly sledovány změny objemu koronárních plátů při léčbě evolocumabem oproti placebu u 968 nemocných pomocí intrakoronárního ultrazvuku na začátku a po 78 týdnech léčby. Primární měřítko účinnosti byl procentní pokles objemu plátu. Druhotnými body byly změny v celkovém normalizovaném objemu plátu a procento nemocných s regresí plátů. Ve studii došlo k poklesu LDL cholesterolu při léčbě evolocumabem na 0,95 mmol/l oproti 2,4 mmol/l při placebu.

Objem plátů stoupl o 0,05 % při podání placeba a poklesl o 0,95 % po evolocumabu (rozdíl -1,0 % [95 % CI -1,8 % až -0,64 %]; $p < 0,001$). Normalizovaný objem plátu poklesl o 0,9 mm³ u placeba a 5,8 mm³ při evolocumabu (rozdíl -4,9 mm³ [95 % CI, -7,3 to -2,5]; $p < 0,001$). Evolocumab vedl k regresi plátu u 64,3 % nemocných oproti 47,3 % u placeba; rozdíl 17,0 % [95 % CI, 10,4 % až 23,6 %]; $p < 0,001$ (19).

Studie Glagov prokázala možnost dalšího snížení LDL pomocí kombinační léčby dostatečnými dávkami statinu a inhibitory PCSK9, došlo k poklesu LDL na nižší hodnoty než u srovnatelných studií se statiny (obr. 3). Tomu odpovídá i pokles objemu plátu při krátkodobém sledová-

ní pomocí intrakoronárního ultrazvuku. Hodnoty jsou vyjádřeny v procentech původní hmoty plátu a jsou statisticky významné oproti placebo, které nevedlo ke změně objemu plátu (obr. 3). Předchozí studie ukázaly, že i takovéto změny mohou být klinicky významné, především pokud jde o stabilizaci plátů a patrně i zastavení

progrese onemocnění. Pokud bychom chtěli hovořit o regresi aterosklerózy, jsme teprve na začátku cesty, jak ukazuje snížení objemu plátu o jedno procento za období 76 týdnů.

Zajímavou otázkou je vývoj aterosklerózy u populací s extrémně nízkými hodnotami LDL cholesterolu. Z tohoto aspektu byly stu-

dovány skupiny grónských Eskymáků, Inuité z kanadského Nunaviku a Keewatinu, některé populace obyvatel Afriky a nyní jsou sledováni nemocní s výrazným poklesem LDL po kombinaci intenzivní léčby statiny a inhibitory PCSK9.

Podpořeno projektem KU PRVOUK P 37/03.

LITERATURA

1. Ballantyne CM. Clinical trial endpoints: angiograms, events, and plaque instability. *Am J Cardiol* 1998; 82(6A): 5M–11M.
2. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–1298.
3. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969–976.
4. Páramo JA, Civeira F. Is regression of atherosclerotic plaque possible? *Clin Investig Arterioscler*. 2016 Sep 27. pii: S0214–9168(16)30057–2. doi: 10.1016/j.arteri.2016.05.003. [Epub ahead of print]
5. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis. Update and Therapeutic Implications. *Circulation* 2007; 116: 1832–1844.
6. Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol*. 1958; 34: 209–235.
7. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705–2710.

8. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early Human Atherosclerosis. Accumulation of Lipid and Proteoglycans in Intimal Thickenings Followed by Macrophage Infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1159–1165.
9. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114: 1852–1866.
10. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kottletts GJ. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *New England Journal of Medicine*. 1987; 316: 137–1375. doi: 10.1056/NEJM198705283162204 PMID: 3574413.
11. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383–1389.
12. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ et al for the 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004 Aug 28–Sep 3; 364(9436): 771–777.
13. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–76.
14. Páramo JA, Civeira F. Is regression of atherosclerotic plaque possible? *Clin Investig Arterioscler*. 2016 Sep 27. pii: S0214–9168(16)30057–2. doi: 10.1016/j.arteri.2016.05.003. [Epub ahead of print].

15. Stegman B, Shao M, Nicholls SJ, Elshazly M, Cho L, King P, Kapadia S, Tuzcu M, Nissen SE, Puri R. Coronary atheroma progression rates in men and women following high-intensity statin therapy: A pooled analysis of REVERSAL, ASTEROID and SATURN. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 78–84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2016.09.059. Epub 2016 Sep 15.
16. Alonso R, Mata P, Muñoz O et al. PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016 Nov; 254: 249–253. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.038. Epub 2016 Aug 27.
17. Iijima R, Ndrepepa G, Kujath V, Harada Y, Kufner S, Schunkert H, Nakamura M, Kastrati A. A pan-coronary artery angiographic study of the association between diabetes mellitus and progression or regression of coronary atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2016 Aug 24. [Epub ahead of print]
18. Elshazly MB, Stegman B and Puri R. Regression of coronary atheroma with statin therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23: 131–137. DOI:10.1097/MED.0000000000000234.
19. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama. 2016.16951 Published online November 15, 2016.

RECENZE

VOJÁČEK J.

AKUTNÍ KARDIOLOGIE DO KAPSY

2. opravené a doplněné vydání

Akutní kardiovaskulární onemocnění jsou bezesporu jednou z hlavních příčin morbidit a mortality v populaci. Jejich diagnostika a léčba proto nemůže být výsadou jen vysoce specializovaných odborníků. Setkávají se s nimi velice často i zdravotníci působící v mnoha dalších oborech. Znalosti a aktuální informace o této problematice potřebují proto i odborníci mnoha dalších oborů, jako je vnitřní lékařství, intenzivní medicína, anesteziologie, neurologie i primární péče.

Akutní kardiologická péče se v posledních letech bouřlivě rozvíjí. Dlouholeté zkušenosti v oboru umožňují autorovi s nadhledem vybrat z rozsáhlé problematiky skutečně to nejpodstatnější a nejdůležitější pro řešení akutních situací v kardiologii. V několika přehledně členěných kapitolách je probírána problematika poruch srdečního rytmu a synkop, kardiopulmonální resuscitace, akutní koronární syndromy, akutní srdeční selhání, tromboembolická nemoc, akutní aortální syndromy, a hypertenzní krize. Kniha je napsána přehledně a čtivě. Čtenář získává komplexní pohled na epidemiologii, klasifikaci, patofyziologii, diagnostiku i terapeutické postupy. Důraz je kladen na medicínu založenou na důkazech, uváděny jsou výsledky řady nejnovějších klinických studií. Citována je řada nejnovějších doporučení odborných společností. Nechybí ani praktické informace a rady. Text je adekvátně doplněn kvalitním grafickým materiálem. V závěru je uveden přehled základní literatury.

Kniha je užitečnou a praktickou pomůckou pro řešení akutních i život ohrožujících onemocnění kardiovaskulárního systému pro široké spektrum lékařské veřejnosti.

MUDr. Petr Janský

Nakladatelství Mladá Fronta, 2016