

# Regrese koronární aterosklerózy ve světle recentních studií

Tomáš Kovárník<sup>1</sup>, Karel Kopřiva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze

<sup>2</sup>Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Autoři podávají přehled současných znalostí ohledně regrese koronární aterosklerózy. Ve svém článku se zaměřují na technickou stránku detekce koronární aterosklerózy a jejích změn. Autoři se dále zaměřují na možnosti farmakologického a v některých případech i nefarmakologického ovlivnění rozvoje aterosklerózy.

**Klíčová slova:** koronární ateroskleróza, intravaskulární ultrazvuk, statiny, PCSK-9 inhibitory.

## Regression of coronary atherosclerosis in light of recent studies

The authors review the current knowledge on the regression of coronary atherosclerosis. The article deals with the technical aspects of detecting coronary atherosclerosis and its changes. The authors also focus on how it is possible to manage the development of atherosclerosis pharmacologically and, in some cases, nonpharmacologically.

**Key words:** coronary atherosclerosis, intravascular ultrasound, statins, PCSK9 inhibitors.

## Úvod

Ateroskleróza a její komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí a nemocnosti v průmyslově vyspělých zemích. Náklady na léčbu následků aterosklerózy dosahují astronomické výše. Výzkum aterosklerózy dosáhl výrazných úspěchů při objasňování patofyziologie, kdy jsou velmi přesně popsána jednotlivá stadia vývoje aterosklerózy. Mnohem méně je však prozkoumána regrese aterosklerózy, která byla dlouhou dobu považována za nemožnou. Řada klinických studií s pacienty léčenými statiny prokázala jednoznačný benefit z této léčby ve smyslu snížení mortality a snížení výskytu kardiovaskulárních příhod (1). Důvody příznivého ovlivnění klinických důsledků aterosklerózy však nejsou dosud plně vysvětleny. Zjištěné změny velikosti aterosklerotických plátů jsou malé a údaje o změně složení aterosklerotických plátů jsou často protichůdné. Účelem tohoto přehledu je podat informace o studiích na poli zkoumání regrese

koronární aterosklerózy a vysvětlit některá úskalí jejího zkoumání.

## Ateroskleróza – klasický a alternativní pohled

Ateroskleróza je v klasickém pojetí chronický zánětlivý proces, který se odehrává v cévní stěně a vede od funkčních změn endotelu až k rozsáhlé přestavbě cévní stěny.

Sled dějů, který vede k významnému aterosklerotickému poškození, je podle klasifikace AHA (American Heart Association) (2) následující:

- endoteliální dysfunkce
- časně, potenciálně reverzibilní, aterosklerotické poškození (typ I-III)
- rozvinuté aterosklerotické poškození (typ IV, V)
- komplikované léze (typ VI)
- chronické léze (typ VII-VIII)

Klinicky nejvýznamnější je typ VI, který je spojován s rozvojem akutního koronárního

syndromu (AKS). V posledních letech bylo vynaloženo velké úsilí v rozvoji metod, které by tento nejrizikovější fenotyp plátu byly schopné detekovat ještě před rozvojem AKS. Tato snaha vedla k rozvoji metod, jako je virtuální histologie (IVUS-VH), spektroskopie (NIRS), automatická detekce plátu s tenkou fibrózní čepičkou (TCFA) na základě intravaskulárního ultrazvuku (IVUS), či optické koherenční tomografie (OCT), či vysokofrekvenční intravaskulární ultrazvuk (HD-IVUS). Další metody jako detekce vasa vasorum intravaskulárním ultrazvukem, termografie, intravaskulární fluoroskopie (NIRAF), mikro OCT s rozlišovací úrovní v řádu jednotek mikrometrů se zatím do klinické praxe neprosadili.

Problémy s detekcí tohoto typu plátu nejsou jen technické ve smyslu dokonalého zobrazení a následné identifikace tohoto fenotypu, komplikací je rovněž fakt, že fenotyp plátu se může poměrně rychle měnit a pláty, které bychom hodnotili jako rizikové se v krátké době mohou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., Tomas.Kovarnik@vfn.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(2): 81–85

měnit na pláty s méně rizikovým fenotypem a zrovna tak naopak (3). To vedlo k publikaci řady skeptických úvah, které celý koncept tak zvané „vulnerabilního plátu“ posuzují jako neužitečný a přežitý (4). Je ovšem nutno zdůraznit, že právě tento typ plátu je patologickými anatomy popisován u osob, které zemřely na akutní koronární syndrom. Proto je hledání správné metody v jeho detekci či pro pochopení jeho rozvoje nutno stále považovat za prioritní úkol.

V hledání nových přístupů, jak vysvětlit vznik a změny koronární aterosklerózy, se rozvíjí i netradiční metody. Dnes už se v biologii začíná prosazovat, v jiných oborech už běžně používaná, kvantová mechanika (5). Lze očekávat, že kvantové děje se budou podílet i na některých zatím méně objasněných částech vývoje aterosklerózy, jakými by mohly dle autorů být například systémová destabilizace plátů, pronikání zánětlivých buněk do plátů, či rychlé přechody plátů z jednoho fenotypu do jiného. V této oblasti se možná již brzy dočkáme zajímavých objevů i s možným terapeutickým potenciálem.

Další rychle se rozvíjející oblastí je vztah mezi emocionálním stavem a postižením koronárních tepen. Subakutní i chronické psychosociální stresory, jako jsou např. nezaměstnanost, nízký socioekonomický status, pracovní či manželský stres, smrt blízké osoby v rodině, závažná somatická onemocnění provázená bolestí a negativními emocemi, ale i vleklý stres běžných dní mohou vést k narušení neurochemických procesů v mozku. Jde zejména o změny v užití a syntézy noradrenalinu, změny v dopaminové aktivitě, zvýšení syntézy serotoninu a zvýšené uvolňování kortizolu. Hlavním důsledkem je porucha hypothalamo-pituito-adrenální osy s elevací produkce kortizolu a prolongací chronické stresové reakce. Tyto změny ve výsledku vedou k akcentaci rozvoje aterosklerózy způsobené kombinací dějů, jako jsou endoteliální dysfunkce, zvýšení trombogeneze, či ovlivnění cévní rezistence (6). Jedná se o základní patofyziologické děje v rozvoji aterosklerózy.

## Klinické studie hodnotící regresi koronární aterosklerózy

Klinické studie sledující ovlivnění aterosklerózy statiny přinesly první in vivo pozorování o možné regresi koronární aterosklerózy. Studie prokazující regresi koronární aterosklerózy, jakými jsou ASTEROID (7), SATURN (8), či ELAN (9),

kromě potvrzení měřitelné regrese koronární aterosklerózy, přinesly zjištění, že k ní dochází při dosažení hladin LDL cholesterolu zhruba 1,8–2 mmol/l. Proto jsou tyto hladiny LDL cholesterolu také cílem sekundární prevence u nemocných s ICHS.

Z další hypolipidemické terapie jsou publikována nová data o vlivu ezetimibu na objem a složení aterosklerotických plátů. V nově publikovaných studiích přidání ezetimibu ke statinové terapii akcentovalo regresi objemu plátu s vlivem na složení plátu u pacientů se stabilní anginou pectoris (10) a stejně tak u pacientů s akutním koronárním syndromem (11). Ve studii PRECISE-IVUS (12) přidání ezetimibu ke statinové terapii vedlo k výraznější regresi plátů, než statinové monoterapie. Tyto nálezy vysvětlují příznivý vliv duální hypolipidemické terapie na snížení klinických příhod, jak bylo zaznamenáno ve studii IMPROVE IT (13).

Momentálně nejmodernější a rovněž nejúčinnější hypolipidemika na trhu – monoklonální protilátky proti proproteinu convertáze subtilisin-kexin typu 9 (PCSK9) byly rovněž zkoumány ve vztahu k ovlivnění objemu a složení aterosklerotických plátů. S těmito studiemi rovněž přicházejí další práce, které ukazují na velký terapeutický potenciál této skupiny. V jedné z podstudií ATHEROMO-IVUS bylo prokázáno, že sérové hladiny PCSK9 nezávisle na hladině LDL cholesterolu korelují ze zastoupením nekrotické tkáně v plátu (14). Momentálně největší studií, která zkoumala regresi koronární aterosklerózy při léčbě PCSK9 inhibitory – konkrétně evolocumabem, je studie GLAGOV (15).

Studie GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) hodnotila efekt evolocumabu na velikost plátu a složení plátu u pacientů léčených statiny ve stabilní dávce. Do studie bylo zařazeno 970 nemocných se stabilní anginou pectoris i akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris a infarkt myokardu bez ST elevací – NSTEMI). Všichni nemocní museli být na stabilní léčbě statiny alespoň po dobu čtyř týdnů. Vstupní kritéria byla angiograficky patrná 20–50% stenóza (při vizuálním hodnocení) v tepně, která byla vhodná k provedení intravaskulárního ultrazvuku. Dalším kritériem byla hladina cholesterolu  $\geq 2,07$  mmol/l, nebo v rozmezí 1,55–2,07 mmol/l v kombinaci s jedním z dalších rizikových fakto-

rů. Následně byli v poměru 1 : 1 randomizováni k evolocumabu v dávce 420 mg subkutánně jednou za měsíc, nebo k placebo, a to po dobu 78 týdnů. Primárním cílem ve studii byla změna procentuálního objemu aterosklerotického plátu (PAV). Změna byla počítána jako prostý rozdíl PAV při kontrolním vyšetření a při vstupním vyšetření. Dalším cílem byla změna celkového objemu aterosklerotického plátu (TAV). Tato veličina však není (vzhledem k rozdílné délce plátu u jednotlivých nemocných) srovnatelná, a proto je TAV ještě tak zvané normalizován na průměrnou délku plátu. Regrese aterosklerózy byla definována jako jakýkoliv pokles hodnot PAV nebo TAV. Primární cíl (změna PAV) byl snížen v evolocumabové skupině o 0,95 %, kdežto v placebové skupině došlo k jeho vzestupu o 0,05 %, což bylo statisticky vysoce významné ( $p < 0,001$ ). Sekundární cíl (změna TAV) poklesl o 5,8 mm<sup>3</sup> v evolocumabové větvi a poklesl o 0,9 mm<sup>3</sup> v placebové větvi, což bylo rovněž vysoce statisticky významné ( $p < 0,001$ ). Regrese aterosklerózy byla nalezena významně častěji ( $p < 0,01$ ) u pacientů léčených evolocumabem (u 67,3 % podle PAV a 61,5 % podle TAV), než u pacientů léčených pouze statiny (47,3 % podle PAV a 48,9 % pro TAV). Přes tyto významné rozdíly zavládlo po zveřejnění výsledků přece jen zklamání. Při dramatickém rozdílu v dosažených hodnotách LDL cholesterolu 0,95 mmol/l vs. 2,4 mmol/l ( $p < 0,001$ ) sami autoři původně očekávali regresi v aktivně léčené skupině alespoň 2 % PAV, a to podle korelace výsledného LDL cholesterolu a stupně regrese dosaženého v předchozích studiích.

Jedním z důvodů nízké regrese plátů byl jejich malý objem. Je totiž známým faktem, že velikost dosažené regrese je úměrná vstupnímu objemu plátu, t.j. větší pláty regredují více než menší (16). U pacientů s objemem plátu větším než medián byl při léčbě evolocumabem zaznamenán pokles PAV 1,6 %. Naopak u pacientů s objemem plátu menším než medián nebyla patrná žádná změna plátu (změna PAV 0,06 %). Velmi zajímavé zjištění je, že pacienti léčení jen statiny se vstupním PAV větším než medián měli pokles PAV o 0,56 %, což je více než u pacientů léčených evolocumabem se vstupní hodnotou PAV menší než medián! Tento rozdíl sice nebyl statisticky významný ( $p = 0,7$ ), nicméně ukazuje, že vstupní hodnota PAV mohla mít větší vliv než způsob léčby. Dalším, byť nepřímým

argumentem, pro ne úplně šťastná indikační kritéria pro zařazení do studie, jsou výsledky nemocných, kteří měli vstupní hladinu LDL cholesterolu  $< 2,07$  mmol/l. V zásadě by se mělo jednat o pacienty, kteří by z agresivní terapie měli profitovat méně. V této skupině nemocných byl však pokles PAV o 1,97 % (jen tito pacienti tedy dosáhli předpokládaného poklesu LDL, který byl odhadován před zahájením studie). Regrese plátů byla v této skupině nalezena u 81,2 % ve srovnání s 67,3 % u všech pacientů ve studii léčených evolocumabem. Nejpravděpodobnějším důvodem pro tyto překvapivé nálezy je, že se jednalo již o dobře léčené rizikové pacienty. Ve výsledcích studie nejsou uvedeny hodnoty PAV pro tuto subpopulaci, ale jistě musela být vyšší než průměrná, nebo jinak by nebylo možné vysvětlit takto výraznou regresi. Z tohoto pohledu se rovněž nezdá být šťastné, že do studie nebyli zařazeni pacienti neléčení statiny, u kterých po měsíční lipid-stabilizační periodě došlo k poklesu LDL cholesterolu pod 2,07 mmol/l. Tito pacienti totiž měli velkou šanci na dosažení výrazné regrese aterosklerotických plátů a studie mohla mít navíc o 18 % pacientů více.

Ve studii GLAGOV bylo prokázáno, že evolocumab snižuje hladinu aterogenního lipoproteinu Lp(a), jehož hodnota není ovlivněna statiny. Hodnota Lp(a) klesla v evolocumabové větvi o 0,28  $\mu\text{mol/l}$  a ve statinové o 0,04  $\mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,001$ ). To by mohl být hypoteticky další výrazný benefit z terapie inhibitorů proteinu PCSK9.

V poslední době jsou publikovány studie, které popisují regresi koronární aterosklerózy při antikoagulační terapii. Ve studii hodnotící vliv podávání rivaroxabanu u zvířecího modelu aterosklerózy (ApoE deficientní myši) vedla tato léčba ke zpomalení progresu aterosklerotických lézí. Při histologické analýze sledovaných plátů autoři popisují menší množství makrofágů v plátech a menší expresi genu pro metaloproteázu 9 a s tím spojenou menší degradaci kolagenu plátů. Zdá se tedy, že kromě antitrombotického efektu může mít rivaroxaban ještě další příznivé vlastnosti vedoucí ke zpomalení aterosklerózy (17). Tyto výsledky byly potvrzeny v recentní práci Posthuma J et al. (18), kteří navíc na stejném zvířecím modelu prokázali regresi plátů v karotidách a rovněž redukci nekrotického jádra (které je často spojeno s destabilizací aterosklerotického plátu).

Uvedená data nejsou až tak překvapivá, neboť tvorba intrakoronární trombózy přispívá jak k rozvoji akutního koronárního syndromu (akutní obstrukci lumen koronární tepny), tak i progresi stabilních plátů. Zde je mechanismem organizace opakovaných drobných intraluminálních trombóz, které vznikají na klinicky němých rupturách koronárních plátů (19).

Dalším nově zkoumaným cílem ve vývoji aterosklerotického plátu je neovaskularizace. Jedná se o důležitý moment ve vývoji plátů, neboť se novotvořené tepny stávají důležitým zdrojem buněk imunitního systému přicházejících do plátu. Dále se jedná o velmi křehké tepny, u kterých je vyšší riziko náhlého krvácení do plátu. Toto krvácení pak vede k náhlému zvětšení objemu plátu s následným rychlým vznikem kritické stenózy či uzávěru tepny (20). Jedná se o nově zjištěný mechanismus destabilizace aterosklerotických plátů, odlišný od klasického modelu destabilizace s rupturou plátu a následující trombózou. V současné době se již vyvíjejí preparáty, které by tuto neovaskularizaci mohly inhibovat (21).

### Změny složení aterosklerotických plátů při hypolipidemické terapii

Jak je uvedeno výše, zmenšení plátů během studie s hypolipidemiky je v řádu jednotek procent (1–5 %). Nicméně, rozsáhlé studie se statiny prokázaly snížení mortality i morbidity. Tato diskrepance bývá vysvětlována tzv. stabilizací plátů. Jedná se o změnu složení a mechanických vlastností plátu, což vede ke snížení rizika ruptury plátu a následného rozvoje akutního koronárního syndromu. IVUS však umožňuje jen velmi orientační hodnocení složení plátů, a to na základě echogenity. Software dokáže odlišit 256 stupňů šedi. Vzhledem k tomu, že lidské oko rozeznává maximálně 8–12 odstínů šedi, většina informací je při vizuálním hodnocení nevyužitá (22).

Tento nedostatek řeší automatické hodnocení echogenity plátů generující numerické výstup, který pak již lze dobře použít pro různá srovnání. Další možností, jak přesněji hodnotit složení plátu, je tzv. radiofrekvenční analýza neupraveného („raw“) signálu, tzv. RF analýza. Výsledkem je poté virtuální histologie (VH-IVUS, Philips-Volcano), která rozděluje tkáň plátu do čtyř kategorií: fibrózní (F), fibrolipidová (FF), ne-

krotická (NC) a kalcifikovaná (DC) (23). Další možností, jak zpracovat RF signál, je rychlá fourierovská transformace. Tuto metodu využívají dva další typy virtuální histologie, a to i-MAP-IVUS (Boston Scientific) využívající mechanickou rotující sondu s frekvencí 40 MHz a tzv. integrated backscatter IVUS (IB-IVUS), který využívá rovněž mechanickou rotující sondu s frekvencí 40 MHz. Všechny systémy detekují stejné čtyři typy plátů, ale kódují je do různých barev. Mnohem problematičtější ovšem je, že všechny tři systémy vznikaly jinou cestou a je velmi diskutabilní, nakolik jsou jejich výsledky navzájem porovnatelné.

Vliv statinů na změny složení aterosklerotických plátů není stále jasný, neboť provedené studie dospěly k rozdílným závěrům, a to i v případě, že hodnotíme studie provedené jedním systémem (nejvíce nejjasností panuje v nejvíce rizikové složce plátů, v nekrotické tkáni). Dalšími faktory, které znesnadňují porovnání výsledků z provedených studií, jsou:

- zahrnování pacientů bez i s předchozí hypolipidemickou léčbou
- analýza celého zobrazeného segmentu tepny nebo jen nejhorší části plátu
- srovnávání pacientů se stabilními i nestabilními formami ICHS

Při hodnocení složení plátu se používají nejčastěji procentuální vyjádřená zastoupení jednotlivých složek plátu. Méně často se používají absolutní hodnoty objemů složek plátu. Pro vyjádření rozdílu se používají jednak absolutní rozdíly mezi vstupním a kontrolním vyšetřením a dále pak procentuální rozdíly, stejně jako u parametrů objemů plátu. Pro úplnou informaci o změnách plátu by autoři měli vždy udávat informace jak o procentuálním, tak o absolutním složení plátu a jeho změnách. Při používání jen procentuálního hodnocení složení plátu a jeho změn existuje obava, že může dojít k falešným změnám, které neodrážejí reálné změny v plátu. Pokud budeme uvažovat teoretický plát s 25% zastoupením všech čtyřech základních typů tkání (F, FF, NC, DC), u kterého v průběhu studie dojde ke zmenšení plátu, výhradně zmenšením F a FF tkání, tak dojde k navýšení procentuálního zastoupení NC a DC, aniž by to odráželo skutečnou progresi těchto složek plátu v absolutních číslech.

Z dalších metod, které je možno použít k hodnocení složení plátů, je spektroskopie,

kteřá pro analýzu složení vyšetřovaného materiálu používá hodnocení absorpce světla. Při tak zvané NIRS spektroskopii (near-infrared spectroscopy) se používá světlo o vlnové délce 780–2500 nm. Katétr střídavě vysílá světlo této vlnové délky a týž katétr přijímá odražené světlo. Srovnáváním obou typů světla je získáno tak zvané absorpční spektrum, které je závislé na typu látky, kterou světlo ozářilo. Při hodnocení aterosklerotických plátů je detekováno absorpční spektrum cholesterolu a jeho esterů. Výsledné zobrazení barevně kóduje pravděpodobnost jejich výskytu v plátu. Pro získání prostorové informace se tento typ vyšetření kombinuje v jednom katétu se sondou pro intravaskulární ultrazvuk (24). Ve studii YELLOW (25) bylo pomocí NIRS prokázáno, že intenzivní statinová léčba vede k prokazatelnému snížení lipidů v plátech již v kontrolním vyšetření po sedmi týdnech. Jednalo se ovšem o objemné pláty (angiografická stenóza byla minimálně 70%). Tato metoda však přes svou velkou přesnost v detekci lipidů nenašla širší uplatnění v klinické praxi. Ve fázi zkoušení je její kombinace nikoliv s intravaskulárním ultrazvukem, ale s optickou koherentní tomografií (OCT).

OCT je naopak zobrazovací metoda, která je v intervenční kardiologii stále více na vzestupu. Jedná se o metodu, která analyzuje odražené infračervené světlo a tím získává velmi podrobné informace o zobrazované cévě s rozlišovací schopností až 15–20 mikrometrů (26). Nevýhodou této vyšetřovací metody je nemožnost měřit objem plátů, což je jeden ze základních parametrů při hodnocení regrese koronární aterosklerózy. OCT ovšem nabízí možnost, které IVUS nabídnout nemůže. V současné době se jedná především o hodnocení tloušťky fibrózní čepičky plátu. Tento parametr je zřejmě jedním z nejdůležitějších faktorů pro rozvoj akutního koronárního syndromu. Při statinové terapii bylo prokázáno zvýšení tloušťky fibrózní čepičky (27), což může přispívat k tak zvané stabilizační roli statinů na aterosklerotické pláty. Z dalších možností využití OCT v analýze změn aterosklerotických plátů při hypolipidemické terapii

jsou hodnocení množství makrofágů a drobným povrchových defektů v plátu (28).

## Klinické dopady regrese koronární aterosklerózy

Důvodem, proč je sledování regrese koronární aterosklerózy důležité nejen pro zhodnocení efektu zkoumané terapie, ale i z klinického pohledu, je fakt, že má svůj dopad na klinické ukazatele, jako je snížení výskytu ischemických příhod (29) a rovněž tak na snížení mortality (30).

Studie GLAGOV přinesla potvrzení výrazného efektu evolocumabu ve snižování LDL cholesterolu, které vedlo ke statisticky signifikantnímu poklesu objemu aterosklerotického plátu. Tento efekt evolocumabu vedl k významné redukci kardiiovaskulárních příhod ve studii FOURIER (31). Evolocumab v kombinaci se statinem vedl k nižšímu výskytu kombinovaného cíle (9,8%) než při monoterapii statiny (11,3%,  $p < 0,001$ ), a to zejména snížením výskytu infarktu myokardu (3,4% vs. 4,6%,  $p < 0,001$ ), cévní mozkové příhody (1,5% vs. 1,9%,  $p = 0,01$ ) a nutnosti koronární revaskularizace (5,5% vs. 7,0%,  $p < 0,001$ ). Ve studii nedošlo ke snížení kardiiovaskulární mortality (1,8% vs. 1,7%,  $p = 0,62$ ).

U vysoce rizikové skupiny nemocných – pacientů po akutním koronárním syndromu – vedla ve studii ODYSSEY OUTCOMES (32) terapie alirocumabem v kombinaci se statiny k signifikantnímu snížení výskytu kombinovaného cíle (9,5%) ve srovnání s monoterapií statiny (11,1%,  $p < 0,001$ ). Výsledek byl tvořen zejména snížením výskytu ischemických koronárních příhod (8,4% vs. 9,5%,  $p = 0,006$ ), kardiiovaskulární mortalita byla snížena jen nesignifikantně (2,5% vs. 2,9%,  $p = \text{ns}$ ).

## Závěr

Popsané studie jednoznačně potvrdily existenci regrese koronární aterosklerózy. Pokles objemu aterosklerotických plátů je řádově v jednotkách procent. Je nutno si ovšem uvědomit, že ateroskleróza se vyvíjí desítky let a popsané změny pocházejí ze studií, které sledovaly pacienty 12, maximálně 18 měsíců. Dále je třeba

zdůraznit, že byly sledovány spíše menší pláty, neboť objemné pláty byly řešeny perkutánní intervencí. Pozorovaná regrese koronární aterosklerózy je jednoznačně spojena se snížením výskytu ischemických příhod. A rovněž tak se snížením kardiiovaskulární mortality. K lepšímu pochopení tohoto výrazného klinického dopadu hypolipidemické terapie byla vyvinuta řada technologií, která hodnotí jiné parametry než prostý objem plátů, a to jejich složení (virtuální histologie, NIRS) či tloušťku fibrózní čepičky. Výsledky studií hodnotících složení plátů přinesly dosti rozporuplné výsledky, a to zejména pro technické limity a pak pro rozdíly mezi jednotlivými systémy. Obecně se dá říci, že hodnocení složení plátů pomocí virtuální histologie se již v dalším výzkumu nebude používat pro nedostatečnou přesnost těchto systémů. Naopak dále se bude rozvíjet hodnocení zastoupení lipidů v plátech pomocí spektroskopie, která bude zřejmě používána i v kombinaci s optickou koherentní tomografií. Pomocí použití OCT se rovněž podařilo prokázat zesílení fibrózní čepičky plátů, což zásadním způsobem snižuje riziko vzniku ruptury plátu.

Naší snahou v primární prevenci by tak měla být jasná edukace populace o nutnosti intervence rizikových faktorů vzniku koronární aterosklerózy a to včetně změny životního stylu zatíženého vysokým množstvím stresových situací, které nejsou dostatečně emocionálně zpracovány. Dále pak naprostou nutnost zvýšení fyzické aktivity populace, která vede jak k lepší kompenzaci arteriální hypertenze, hyperlipidemie a diabetu mellitu druhého typu, tak k lepšímu zpracování stresových situací. V sekundární prevenci je poté třeba využívat účinnou farmakoterapii, tj. preparáty s prokázanou účinností v klinických studiích a dodržování dávkování, které byly v těchto studiích použity, se snahou dosáhnout požadovaných cílových hodnot LDL cholesterolu, neboť ty jsou spojeny s obrácením průběhu (nejen) koronární aterosklerózy od regrese k regresi.

*Článek byl podpořen grantem MZ ČR – RVO (NNH, 00023884), IG 180501.*

## LITERATURA

- Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *JACC* 2005; 46: 1225–1228.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on

- Vascular Lesions of the Council of Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355–1374.
- Kovarnik T, Chen Z, Wahle A, et al. Pathologic Intimal Thickening Plaque Phenotype – not as innocent as we thought. *A Serial 3D Intravascular ultrasound – Virtual Histology Study.*

- Revista Espanola de Cardiologia 2017; 70: 25–33.
- Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European Heart Journal* 2015; 36: 2984–2987.
- Ball P. Physics of life: The dawn of quantum biology. *Nature* 2011; 474: 272–274.



6. Kitzlerová E, Anders M. Deprese a kardiovaskulární choroby – společný průnik na rovině psychosociální a behaviorální. *Čes a slov. Psychiat.* 2010; 106: 87–92.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
8. Nicholls S, Ballantyne Ch, Barter P, et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *NEJM* 2011; 365: 2078–2087.
9. Otagiri K, Tsutsui H, Kumazaki S, et al. Early Intervention With Rosuvastatin Decreases the Lipid Components of the Plaque in Acute Coronary Syndrome. *Circ J.* 2011; 75: 633–641.
10. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration. *Circ J.* 2012; 76: 176–183.
11. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017; 18: 110–111.
12. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *JACC* 2015; 66: 495–507.
13. Cannon Ch, Blazing M, Giugliano R, et al. for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2015; 372: 2387–2397.
14. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2016; 248: 117–122.
15. Nicholls S, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–2384.
16. Puri R, Nissen SE, Ballantyne Ch, et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *EHJ* 2013; 34: 1818–1825.
17. Hara T, Fukuda D, Tanaka K et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2015; 242: 639–646.
18. Posthuma JJ, Posma JJ, van Oerle R, et al. Targeting Coagulation Factor Xa promotes Regression of Advanced Atherosclerosis in Apolipoprotein-e Deficient Mice. *Sci Rep.* 2019; 9: 3909.
19. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed Plaque Ruptures and Sudden Coronary Death Evidence That Subclinical Rupture Has a Role in Plaque Progression. *Circulation* 2001; 103: 934 – 940.
20. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2054–2061.
21. Perrotta P, Veseli BE, Van der Veken B. Pharmacological strategies to inhibit intra-plaque angiogenesis in atherosclerosis. *Vascular Pharmacology* 2018 in press.
22. Garcia-Garcia H, Gogas B, Serruys PW, Bruining N. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: similarities and differences. *In J Cardiovasc Imaging* 2011; 27: 215–224.
23. Nair A, Margolis P, Kuban B, Vince G, et al. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *Eurointervention* 2007; 3: 113–120.
24. Waxman S, Ishibashi F, Caplan JD. Rationale and use of near-infrared spectroscopy for detection of lipid-rich and vulnerable plaques. *Journal of Nuclear Cardiology* 2007; 14: 719–728.
25. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *JACC* 2013; 62: 21–29.
26. Tearney G, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies. *JACC* 2012; 59: 1058–1072.
27. Hattori K, Ozaki Y, Ismail T, et al. Impact of Statin Therapy on Plaque Characteristics as Assessed by Serial OCT, Grayscale and Integrated Backscatter–IVUS. *JACC CVI* 2012; 5: 169–177.
28. Kataoka Y, Andrews J, Puri R, et al. Lipid lowering therapy to modify plaque microstructures. Insights from optical coherence tomography imaging. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24: 360–72.
29. Endo H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Clinical significance of non-culprit plaque regression following acute coronary syndrome: A serial intravascular ultrasound study. *Journal of Cardiology* 2019 in press.
30. Ndrepepa G, Iijima R, Kufner S, et al. Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis. *Am Heart J* 2016; 177: 9–16.
31. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *NEJM* 2017; 376: 1713–1722.
32. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *NEJM* 2018; 379: 2097–2107.