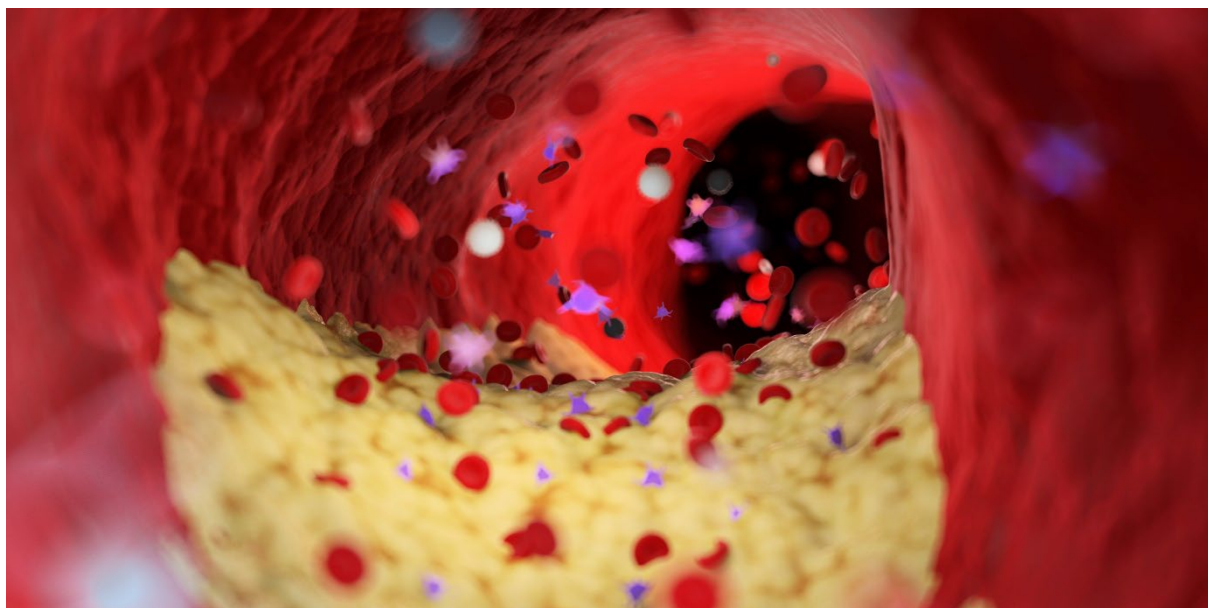


Regresia aterosklerotického koronárneho plaku je spojená so znížením rizika veľkých kardiovaskulárnych príhod – výsledky najnovšieho systematického prehľadu a metaregresnej analýzy

Odborná redakcia KARDIO News

Randomizované klinické štúdie jednoznačne potvrdili, že zníženie hladiny sérového cholesterolu vedie k zníženiu rizika veľkých kardiovaskulárnych príhod (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), pričom klinický prínos je úmerný zníženiu hladiny LDL-C.¹ Hlavný pilier liečby koronárnych artérií (angl. *coronary artery disease*, CAD) a základný kameň znižovania kardiovaskulárneho rizika predstavuje hypolipidemická liečba prostredníctvom priaznivých účinkov na zloženie koronárneho plaku. Avšak klinické dôsledky zníženia objemu plaku je ešte potrebné stanoviť.² Použitie intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) sa stáva celosvetovo etablovanou metódou na vyhodnotenie účinku hypolipidemickej liečby prostredníctvom presného stanovenia plakovej záťaže.

1



Štúdie Bhindi a kol.³ a ďalšie⁴ preukázali, že zmeny v percentách objemu aterómu (PAV) definované IVUS môžu predstavovať užitočný marker rizika ďalších kardiovaskulárnych príhod.

V auguste 2023 boli v časopise JAMA Cardiology publikované výsledky systematického prehľadu a metaregresnej analýzy 23 štúdií, ktoré použili intravaskulárny ultrazvuk (IVUS) na vyhodnotenie zmien v koronárnom ateróme.³ **Cieľom metaanalýzy bolo vyhodnotiť súvislosť medzi zmenami v aterosklerotickom plaku vyvolanými hypolipidemickou liečbou a znížením veľkých kardiovaskulárnych príhod (MACE).** V tejto metaregresnej analýze boli systematicky preskúmané prospektívne štúdie s hypolipidemickou liečbou publikované od júla 2001 až do júla 2022, t. j. za obdobie 20 rokov, ktoré vyhodnotili zmenu objemu aterómu (PAV) alebo objemu plaku na začiatku a počas sledovania pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) a súčasne explicitne popísali prítomnosť alebo neprítomnosť akejkoľvek zložky MACE (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, ischemická choroba srdca, nestabilná angína pectoris alebo úmrtie zo všetkých príčin). Výsledky boli obmedzené na štúdie zahŕňajúce účastníkov starších ako 18 rokov a články publikované v angličtine.³

2

Celkovo bolo do analýzy zahrnutých 7 407 pacientov, pričom sa počty pohybovali od 39 do 1 380 podľa jednotlivých štúdií. Medzi nimi bolo 4 023 pacientov v intervenčných ramenách na vysokointenzívnej hypolipidemickej liečbe a 3 384 bolo v porovnávacích ramenách, ktoré predstavovali buď základnú alebo menej intenzívnu hypolipidemickú liečbu. Priemerný vek účastníkov štúdií sa pohyboval od 55,8 do 70,2 roka. Počet žien sa pohyboval od 7,7 % do 51,7 % a mužov od 48,3 % do 92,3 % . Priemerná východisková hodnota objemu aterómu (PAV) sa pohybovala od 36,0 % do 55,2 % a vyššia východisková hodnota objemu aterómu (PAV) bola spojená so staršími pacientmi. Dĺžka štúdie sa pohybovala od 11 do 104 týždňov s mediánom 44 týždňov; 4 štúdie mali vyše jednoročné sledovanie. Priemerná zmena objemu aterómu (PAV) sa pohybovala od -5,6 % do 3,1 % . Počty MACE sa pohybovali od 0 do 72, pričom 37 % štúdií bolo bez príhod,

20 % s 1 až 2 príhodami a 43 % s 3 alebo viacerými príhodami. Vyšší počet udalostí bol zvyčajne spojený s väčším počtom pacientov zaradených do štúdie a s dlhšou dobou sledovania. Počet pacientov s MACE sa pohyboval od 0 do 72 (12,2 %).³

V tejto metaanalýze sa preukázalo, že každá regresia aterosklerotického plaku o 1 % v porovnaní s kontrolným ramenom je spojená s 25 % znížením pravdepodobnosti veľkých kardiovaskulárnych príhod (MACE) (OR, 0,75; 95 % CI, 0,56 – 1,00; P = 0,046). Tieto zistenia naznačujú, že zmena v objeme aterosklerotického plaku (PAV) by mohla byť náhradným markerom pre MACE, ale vzhľadom na heterogenitu výsledkov sú ešte potrebné ďalšie údaje.³

Tento systematický prehľad a metaregresná analýza zistili prostredníctvom rôznych prístupov, že farmakologicky vyvolaná regresia aterosklerotického plaku hodnotená pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) bola spojená s klinicky významným a štatisticky významným znížením pravdepodobnosti veľkých kardiovaskulárnych príhod (MACE). Uvedené výsledky hovoria v prospech skoršej iniciácie hypolipidemickej liečby vrátane inhibítorov PCSK9.

3

V súčasnosti už existujú dôkazy, ktoré naznačujú, že zmeny v celkovej záťaži aterómu sú spojené s prestavbou lézií komplexnejším spôsobom, nielen zmenšením lipidných zložiek, zápalových buniek a zhrubnutím vláknitých uzáverov.¹ Tieto mechanizmy remodelácie lézií sú kompatibilné so stabilizáciou aterosklerotických plakov, čo v konečnom dôsledku vedie k zníženiu kardiovaskulárneho rizika. Mnoho štúdií preukázalo, že statíny majú okrem znižovania cholesterolu protizápalové, imunomodulačné a antioxidantné účinky a vedú aj k stabilizácii plaku.⁵

Puri a kol. uvádza, že vysokointenzívna liečba statínmi bola v spojení s regresiou objemu aterómu (PAV), zatiaľ čo liečba statínmi s nízkou intenzitou bola spojená s progresiou objemu aterómu (PAV).⁵

Statíny nezávisle od zníženia hladiny lipidov, čo je jeden z kľúčových prostriedkov stabilizácie plaku, tiež podporujú kalcifikáciu koronárneho aterómu, čo bolo preukázané vo viacerých štúdiách vrátane štúdie SATURN (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: The Effect of Rosuvastatin vs Atorvastatin*)⁶ Zaujímavé je, že tieto mikrokalcifikácie sa bežne nachádzajú vo fibróznej čiapočke s veľmi nízkym podielom aktuálnych ruptúr a vďaka statínom sú tieto mikrokalcifikácie homogénnejšie a hustejšie, čo tiež prispieva k stabilite plaku.^{4,7}

Regresia koronárneho plaku a stabilizácia fibróznej čiapočky bola preukázaná aj v štúdiu PACMAN-AMI (*PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction*)⁸ a v štúdiu HUYGENS (*High-Resolution Assessment of Coronary Plaque in a Global Evolocumab Randomized Study*),^{9,10} ktorá hodnotila vplyv včasného podávania inhibítorov PCSK9 pri vysokointenzívnej statínovej terapii na charakteristiky plaku u pacientov s AKS. Východiskom týchto štúdií bola skutočnosť, že u pacientov po AKS zostáva zvýšené riziko rekurentných aterotrombotických príhod v dôsledku vysoko rizikových charakteristík plakov najmä v cievach nesúvisiacich s infarktom. V štúdiu PACMAN-AMI bola regresia koronárnych plakov hodnotená pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) spojená so znížením indexu záťaže lipidového jadra, zvýšeným zhrubnutím fibrózneho tkaniva, čo vedie k stabilizácii koronárnych plakov. Podobné výsledky sa preukázali aj v štúdiu HUYGENS. Nové údaje z týchto štúdií ukazujú, že regresia plaku môže byť spojená s remodeláciou aterómu, čo je priaznivý dôsledok intenzívneho znižovania cholesterolu v plakoch.

Randomizovaná klinická štúdia PACMAN-AMI, ktorá hodnotila vplyv PCSK9 inhibítora alirokumabu na aterosklerotické zmeny koronárnych tepien, bola výnimočná tým, že **do štúdie bolo zaradených 300 pacientov bezprostredne po perkutánnej koronárnej intervencii (PKI) v dôsledku infarktu myokardu.** Randomizácia sa uskutočnila do vetvy s alirokumabom v dávke 150 mg každé 2 týždne pridaným k vysoko intenzívnej liečbe statínom a vetvy s placebom pridaným k vysoko intenzívnej liečbe statínom. **Nastavenie na alirokumab alebo placebo sa uskutočnilo do 24 hodín od vykonania perkutánnej**

koronárnej intervencie (PKI). Počas celého trvania štúdie nedošlo k zmene dávky alirokumabu. Štúdia trvala 52 týždňov. Na konci štúdie došlo u pacientov vo vetve s alirokumabom k poklesu hodnôt LDL-cholesterolu o -84,8 % a vo vetve s placebom o -50,7 %. Štúdia hodnotila zmeny vybraných ukazovateľov v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám s použitím intravaskulárnych zobrazovacích metód.⁸

Podľa autorov išlo o prvú štúdiu, ktorá využila kombináciu troch intravaskulárnych zobrazovacích metód na vytvorenie komplexného obrazu aterosklerotického plátu z hľadiska jeho veľkosti, zloženia a morfológie.⁸

Pacienti zaradení do štúdie mali hodnotené dve rôzne infarktom nepostihnuté časti koronárnych artérií s využitím zobrazovacích metód – intravaskulárnej ultrazvukovej sonografie (IVUS), blízkej infračervenej spektroskopie (NIS) a optickej koherentnej tomografie (OCT). IVUS metóda hodnotila zmenu objemu aterosklerotického plátu. NIS metóda slúžila na určenie maxLCBI4mm indexu (angl. *maximum lipid core burden index within 4mm segment*), ktorý popisuje obsah cholesterolu v aterosklerotickom pláte. Parametre získané NIS metódou vysoko korelujú s histopatologickými nálezmi. Minimálna hrúbka fibróznej čiapočky bola stanovená pomocou OCT metódy. Na základe doterajších poznatkov vieme, že u pacientov po infarkte myokardu je objem aterosklerotického plátu meraný IVUS, hodnota maxLCBI4mm indexu meraná NIS a inverzne aj hrúbka fibróznej čiapočky meraná OCT spojená so zvýšeným rizikom nasledujúcej kardiovaskulárnej príhody.⁸

Výsledky štúdie ukázali, že pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k vysoko intenzívnej liečbe statínom v porovnaní s placebom + vysoko intenzívna liečba statínom mala štatisticky významný pozitívny účinok vo všetkých troch cieľoch klinickej štúdie:

1. Zníženie objemu aterosklerotického plátu (primárny cieľ štúdie): priemerná zmena alirokumab -2,13 % vs placebo -0,92 % (rozdiel -1,21 % ; 95 % CI = (-1,78 %) - (-0,65 %) ; $p < 0,001$)

2. Pokles hodnoty maxLCBI4mm indexu (sekundárny cieľ štúdie) – parameter, ktorý popisuje obsah cholesterolu v aterosklerotickom pláte: priemerná zmena alirokumab -79,42 vs placebo -37,60 (rozdiel -41,24 % ; 95 % CI = (-70,71) - (-11,77); p = 0,006)
3. Nárast minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky (sekundárny cieľ štúdie): priemerná zmena alirokumab 62,67 μm vs placebo 33,19 μm (rozdiel 29,64 μm ; 95 % CI = 11,75-47,55); p = 0,001).

Za povšimnutie stojí aj signifikantné zníženie nutnosti revaskularizácie častí koronárnych tepien nepostihnutých infarktom v dôsledku ischemie u pacientov liečených alirokumabom v porovnaní s placebom, 8,2 % vs 18,5 % .⁸

Na základe výsledkov štúdie *PACMAN-AMI* autori skonštatovali, že pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k vysoko intenzívnej liečbe statínom v porovnaní s placebom vedie k väčšej regresii koronárneho aterosklerotického plátu u častí koronárnych tepien, ktoré neboli postihnuté infarktom myokardu.⁸

6

Tento systematický prehľad a metaanalýza uskutočnené na základe údajov od vyše 7-tisíc pacientov predstavuje doteraz najkomplexnejšiu a najaktuálnejšiu metaregresnú analýzu štúdií tohto charakteru a poskytuje dôkaz, že redukcia aterosklerotického plaku môže byť náhradným parametrom zníženia kardiovaskulárneho rizika. Napriek tomu sú vzhľadom na heterogenitu klinických štúdií potrebné ešte ďalšie údaje.

Literatúra

1. Di Giovanni G, Nicholls SJ. Intensive lipid lowering agents and coronary atherosclerosis: insights from intravascular imaging. *Am J Prev Cardiol.* 2022;11:100366. doi:10.1016/j.ajpc.2022.100366
2. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(24):2006-2020. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.059

3. Iatan I et al. Atherosclerotic Coronary Plaque Regression and Risk of Adverse Cardiovascular Events. A Systematic Review and Updated Meta-Regression Analysis. *JAMA Cardiol.* 2023;8(10):937-945. doi:10.1001/jamacardio.2023.2731
4. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Antiatherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from study of coronary atheroma by intravascular ultrasound: effect of rosuvastatin versus atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2465-2472. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303932
5. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1273-1282. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.036
6. Puri R, Libby P, Nissen SE, et al. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(4):380-388. doi:10.1093/ehjci/jet251
7. Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(5):H619-H628. doi:10.1152/ajpheart.00036.2012
8. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, et al; PACMAN-AMI Collaborators. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction. *JAMA.* 2022;327(18):1771-1781. doi:10.1001/jama.2022.5218
9. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):1308-1321. doi:10.1016/j.jcmg.2022.03.002
10. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):120-129. doi:10.21037/cdt-20-684