

Ewolucja pękniętych i ranliwych blaszek miażdżycowych

Evolution of ruptured and vulnerable atheromatic plaques

Rafał Wolny, Jerzy Pręgowski, Adam Witkowski

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2011; 7, 2 (24): 156–164

DOI: 10.5114/pwki.2011.23168

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, blaszka pęknięta, blaszka ranliwa, ewolucja
Key words: acute coronary syndrome, ruptured plaque, vulnerable plaque, evolution

Wstęp

Choroba wieńcowa jest w skali globalnej jedną z głównych przyczyn śmiertelności i odpowiada za ponad 19 mln zgonów rocznie. Najbardziej dramatycznym obrazem klinicznym tego schorzenia są ostre zespoły wieńcowe (OZW). Wśród przyczyn OZW najczęstszą jest pęknięcie blaszki miażdżycowej (ok. 70%) [1]. Trwają badania nad ustaleniem, jakie cechy morfologiczne blaszek miażdżycowych, możliwe do identyfikacji za pomocą dostępnych klinicznie metod, mogą wskazywać na ich potencjalną niestabilność, ryzyko pęknięcia i wywołania OZW [2]. W badaniach dotyczących niestabilnej blaszki istotne znaczenie ma poznanie zarówno ewolucji nieleczonych zwężeń tego typu, jak i możliwości modyfikacji postępu tych zmian poprzez powszechnie stosowane oraz eksperymentalne leczenie farmakologiczne.

Celem niniejszej pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego naturalnej historii niestabilnych blaszek miażdżycowych zagrożonych pęknięciem oraz blaszek, w obrębie których doszło do pęknięcia, zostało ono rozpoznane przyżyciowo i pozostawione do leczenia zachowawczego.

Ewolucja pękniętych blaszek miażdżycowych

Problem identyfikacji blaszek zagrożonych destabilizacją i wywołaniem OZW jest tym bardziej złożony, że pęknięcie blaszki miażdżycowej nie w każdym przypadku wywołuje objawy kliniczne. W retrospektywnej analizie obejmującej 300 pękniętych blaszek 46% zmian odpowiadało za objawy niestabilnej dławicy piersiowej, 33% – ostrego zawału serca, ale 11% pacjentów miało jedynie objawy stabilnej dławicy, a kolejne 11% nie miało objawów [3]. Jednak nawet nieme klinicznie pęknięcie blaszki może powo-

dować skokową progresję zwężenia, zwłaszcza jeśli do pęknięć dochodzi wielokrotnie w tym samym miejscu (ryc. 1) [4]. Goldstein i wsp. wykazali, że obecność licznych zmian o angiograficznie złożonej morfologii, powodujących istotne zwężenie średnicy tętnicy ($\geq 50\%$), wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia OZW i kolejnych interwencji [5, 6]. Do niedawna nie było wiadomo, jaki wpływ na rokowanie może mieć obecność pękniętej blaszki niepowodującej istotnego hemodynamicznie zwężenia. Wiedza taka jest kluczowa dla podjęcia decyzji o strategii leczenia niestabilnej blaszki miażdżycowej: leczenie zachowawcze lub implantacja stentu [3].

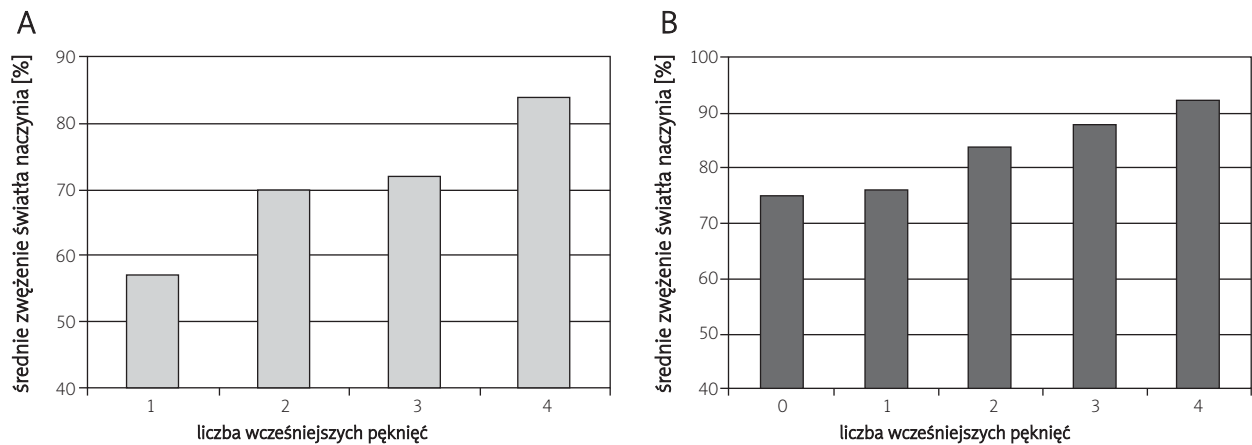
Do referencyjnych metod pozwalających na rozpoznanie pękniętej blaszki należą ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (ang. *intravascular ultrasound*, IVUS) (ryc. 2.), optyczna tomografia koherentna (ang. *optical coherence tomography*, OCT) i angioscopia [7, 8]. Na podstawie badań porównawczych IVUS vs koronarografia stwierdzono, że pęknięte blaszki rozpoznane w IVUS mają pewne typowe cechy morfologiczne w badaniu angiograficznym. Cechą obrazu koronarograficznego dobrze korelującą z pęknięciem blaszki jest złożony obraz zwężenia, co oznacza, że zwężeniu towarzyszy owrzodzenie, *intimal flap*, skrzeplina, nieregularność światła naczynia lub cechy tętniaka [3]. W związku z tym seryjna analiza angiograficznie złożonych zmian może dostarczyć pewnych informacji o ewolucji pękniętej blaszki miażdżycowej.

W jednym z pierwszych badań oceniających ewolucję zmian o złożonym koronarograficznie obrazie zwężenia przeanalizowano wyniki badań 94 pacjentów, którym wykonano koronarografię w odstępie 8 ± 3 mies. Wykryto 217 zwężeń, w tym 79 o złożonym obrazie sugerującym obecność pękniętej blaszki. Kontrolne badanie wykazało progresję zmian u 23 pacjentów (24%), przy czym zmiany

Adres do korespondencji/Corresponding author:

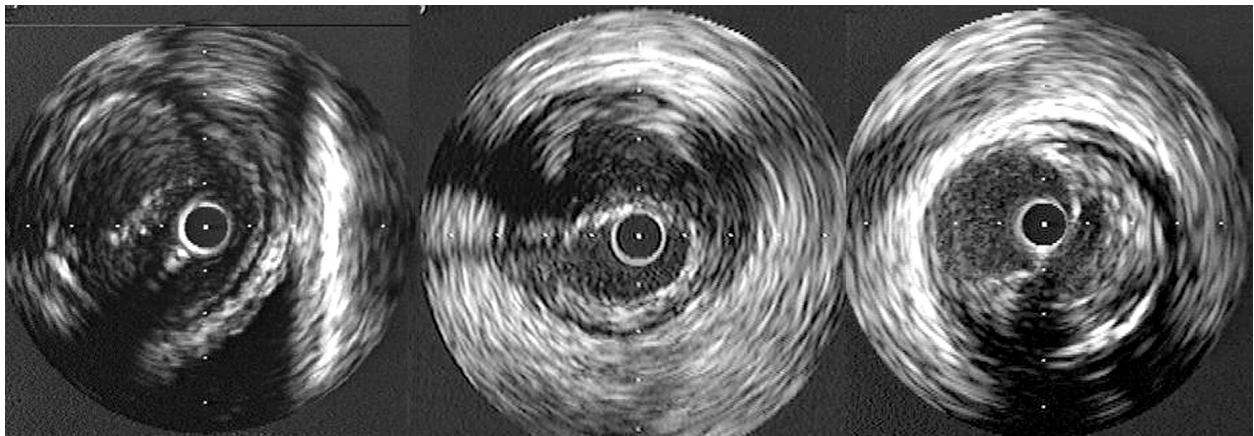
dr n. med. Jerzy Pręgowski, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, Polska, e-mail: jerzypregowski74@gmail.com

Praca wpłynęła: 26.01.2011, przyjęta do druku: 10.05.2011.



Ryc. 1. Zależność stopnia zwężenia światła naczynia od liczby pęknięć blaszki miażdżycowej w tym miejscu. **A** – blaszki nieme klinicznie, **B** – blaszki wywołujące krytyczne zwężenie [4]

Fig. 1. Dependence of vessel lumen shrinkage on the number of previous plaque ruptures in this site. **A** – non-culprit lesions, **B** – culprit lesions [4]



Ryc. 2. Obrazy pękniętych blaszek miażdżycowych w badaniu IVUS – materiał własny

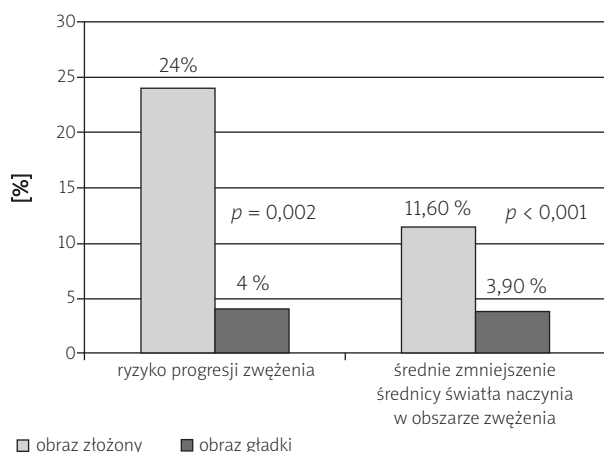
Fig. 2. Images of ruptured plaques in IVUS – authors' materials

pierwotnie złożone uległy progresji w 24%, a zmiany pierwotnie gładkie w 4% [9]. Zwężenia < 50% światła naczynia uległy progresji średnio od 38% do średnio 71%, natomiast zwężenia $\geq 50\%$ – od 56% do 100%. Z wyników tej pracy można wnioskować, że pęknięte blaszki, nawet niepowodujące istotnego zwężenia światła, często ewoluują w kierunku istotnych zwężeń (ryc. 3.). Należy w tym miejscu zaznaczyć, że prace Kaski i wsp. powstały przed erą powszechnego leczenia statynami.

W 2004 r. wykorzystano badanie IVUS do analizy postępu zmian miażdżycowych u 14 pacjentów, u których tą metodą znaleziono pęknięte blaszki niepowodujące istotnego hemodynamicznego zwężenia [10]. Kontrola z użyciem IVUS po 22 ± 13 mies. standardowego leczenia zachowawczego (hipolipemizującego i antyagregacyjnego) wykazała wyleczenie połowy pękniętych blaszek i redukcję stopnia zwężenia pola powierzchni światła ($22 \pm 17\%$ vs $29 \pm 17\%$ w badaniu wyjściowym, $p = 0,056$). W tabeli 1. porównano wybrane parametry ocenianych zmian wyjściowo i po

obserwacji, jednak żaden z analizowanych czynników klinicznych (wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, liczba pękniętych blaszek) i biochemicznych [białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*, CRP), frakcja LDL cholesterolu] nie korelował z tendencją pękniętej blaszki do spontanicznego gojenia. Podczas obserwacji nie zarejestrowano zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z badanymi zwężeniami.

Nowsza analiza dotycząca ewolucji pękniętych blaszek, zidentyfikowanych za pomocą badania IVUS, niepowodujących istotnego zwężenia i niepoddanych interwencji została przeprowadzona w 2005 r. i objęła grupę 17 osób zarówno ze stabilną, jak i niestabilną chorobą wieńcową [11]. W czasie obserwacji trwającej średnio 43 ± 25 mies. zarejestrowano następujące punkty końcowe: 1 zgon z nieustalonej przyczyny (6%) i 2 zabiegi rewaskularyzacji (12%). Zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły zatem ogółem u 3 chorych (18%). Wynik ten może sugerować, że pęknięta blaszka miażdżycowa, na której nie wytworzy się



Ryc. 3. Ewolucja blaszek miażdżycowych w zależności od angiograficznego obrazu zwężenia [9]

Fig. 3. Evolution of ruptured plaques depending on the angiographic complexity of the lesion [9]

skrzeplina i która nie spowoduje krytycznego zwężenia, traci swą biologiczną aktywność i potencjał trombogeny niosący ze sobą ryzyko wystąpienia OZW [12]. Przemawia to za odstąpieniem od strategii interwencyjnej w przypadku nieistotnych zwężeń o morfologii pękniętej blaszki.

Hipotezę powyższą potwierdzają wyniki opublikowanego w 2005 r. badania angioskopowego, podczas którego oceniano 50 pękniętych blaszek miażdżycowych niepowodujących objawowego zwężenia tętnicy wieńcowej, z czego na 48 wytworzyła się skrzeplina [13]. Podczas 36-miesięcznej obserwacji nie zanotowano incydentów sercowo-naczyniowych w badanej grupie pacjentów. W kontrolnym badaniu angioskopowym wykonanym po 13 mies. wykazano, że 30% pękniętych blaszek wygoiło się, a prawdopodobieństwo wygojenia zwiększało się z czasem. Procesowi gojenia w 100% towarzyszyło rozpuszczenie skrzepliny oraz istotna progresja zwężenia. W obrębie blaszek, które się nie wygoiły, pozostały skrzepliny, ale średnica światła naczynia nie uległa istotnej redukcji. Stężenie

CRP u pacjentów z blaszkami wygojonymi było mniejsze niż u osób, u których pozostały zmiany z cechami pęknięcia (odpowiednio $0,07 \pm 0,03$ mg/dl i $0,15 \pm 0,11$ mg/dl; $p = 0,007$).

Strategia postępowania zachowawczego w przypadku stwierdzenia niemego klinicznie pęknięcia wymaga poszukiwania możliwości wpływu na powstanie zmiany w celu minimalizacji ryzyka ich progresji do objawowych zwężeń. Wyniki badania opublikowanego w 2006 r. sugerują, że możliwa jest farmakologiczna stabilizacja pękniętych blaszek miażdżycowych [14]. U 28 pacjentów wykonano seryjne badanie IVUS (wyjściowo i po 12 mies.) pękniętych blaszek niepowodujących istotnego zwężenia. Połowę pacjentów (badanie z randomizacją) leczono statynami. Całkowite zagojenie pęknięcia zaobserwowano u 4 pacjentów (29%) z grupy leczonej i u żadnego z grupy nieleczonej. Rewaskularyzacja konieczna była u 3 osób z grupy nieleczonej (21%) i u żadnej z grupy leczonej. Wybrane cechy morfologiczne analizowanych zwężeń w obu grupach przedstawiono w tabeli 2.

Ewolucja ranliwych blaszek miażdżycowych

Istnieje stosunkowo niewiele danych dotyczących ewolucji ranliwych blaszek miażdżycowych, to jest takich, które nie wywołują zwężenia istotnego hemodynamicznie, ale mają pewne cechy predysponujące do takiego zdarzenia. Znane są niektóre parametry blaszki związane z jej niestabilnością (tab. 3.), dzięki którym blaszki te można identyfikować za pomocą badań obrazowych i histopatologicznych [1]. Potrzebne są prace oceniające, jak morfologia blaszek ranliwych zmienia się w czasie oraz jakie czynniki mogą wpływać na modyfikację postępu zmian. Istotne klinicznie pytanie, czy leczyć interwencyjnie zmiany o cechach dużej niestabilności oraz czy i w jaki sposób dostosowywać farmakoterapię do składu blaszek miażdżycowych, w dalszym ciągu oczekuje na odpowiedź.

Opublikowane w 1987 r. wyniki oceny histopatologicznej tętnic wieńcowych objętych procesem miażdżycowym wskazały na występowanie kompensacyjnego powiększe-

Tabela 1. Porównanie wybranych cech pękniętych blaszek na początku badania i po obserwacji [10]

Table 1. Comparison of selected properties of ruptured plaques at baseline and at follow-up [10]

Oceniany parametr	Wyjściowo (n = 28)	Po obserwacji (n = 28)	Wartość p
Pęknięte blaszki, n (%)	28 (100)	14 (50)	0,0001
Pole powierzchni naczynia w obszarze referencyjnym [mm ²]	19,9 ± 6,5	20,2 ± 7,2	0,68
Pole powierzchni światła w obszarze referencyjnym [mm ²]	12,2 ± 4,2	12,1 ± 4,6	0,86
EEM CSA w miejscu pęknięcia [mm ²]	21,9 ± 7,3	22,2 ± 8,0	0,60
ML CSA w miejscu pęknięcia [mm ²]	8,3 ± 2,5	9,1 ± 3,3	0,08
Ładunek blaszki [%]	61 ± 9	58 ± 8	0,1
Wskaźnik remodelingu	1,1 ± 0,08	1,1 ± 0,08	0,99
Zwężenie pola powierzchni światła [%]	29 ± 21	22 ± 17	0,056
Łuk zwapnień [°]	10 ± 27	15 ± 30	0,03

EEM – błona elastyczna zewnętrzna, CSA – pole przekroju poprzecznego, L – światło naczynia, ML – najmniejsze światło naczynia

Tabela 2. Porównanie zmian w badaniu IVUS w obszarze pękniętych blaszek miażdżycowych u pacjentów leczonych statynami oraz u nieleczonych [14]**Table 2.** Comparison of changes of the IVUS image of the ruptured plaque area in patients treated with statins and untreated [14]

Oceniany parametr	Grupa leczona statynami	Grupa nieleczona statynami	Wartość p
Liczba pękniętych blaszek	14	14	
Δ EEM CSA [mm ²]	-0,1 \pm 0,1	-0,3 \pm 0,7	0,4
Δ L CSA [mm ²]	0,4 \pm 0,8	-0,6 \pm 1	0,007
Δ P + M + R CSA [mm ²]	-0,6 \pm 0,8	0,3 \pm 0,7	0,005
Δ P + M CSA [mm ²]	0,0 \pm 0,7	0,6	0,051
Δ RC CSA [mm ²]	-0,5 \pm 0,7	-0,3 \pm 0,6	0,4

EEM – błona elastyczna zewnętrzna, CSA – pole przekroju poprzecznego, L – światło naczynia, P + M + RC – blaszka, błona wewnętrzna i jama pęknięcia, P + M – blaszka i błona wewnętrzna, RC – jama pęknięcia

nia przekroju naczynia wieńcowego w obszarze zwężenia [15]. Podobne rezultaty uzyskano w wyniku analizy z wykorzystaniem badania IVUS, opublikowanej w 1993 r. [16]. Kliniczne badania z użyciem IVUS wskazują na związek występowania pozytywnego remodelingu ($RI > 1$) z niestabilnością blaszki [17–20] oraz negatywnego remodelingu ($RI < 1$) z cechami jej stabilności [21].

W 210-osobowej podgrupie pacjentów rekrutowanych do badania REVERSAL [22] randomizowanych do grupy intensywnego (80 mg atorwastatyny na dobę) lub standardowego (40 mg prawastatyny na dobę) leczenia hipolipemizującego zidentyfikowano metodą IVUS 210 blaszek niewywołujących istotnych zwężeń [23]. Po 18-miesięcznej obserwacji zanotowano zwiększenie średniego pola przekroju blaszki (8,9 \pm 25,7%) i zmniejszenie średniego wskaźnika remodelingu (-3,3 \pm 11,2%), przy czym nie stwierdzono istotnych różnic w pomiarach u pacjentów z obu grup (ryc. 4.). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że wartości liczbowe kilku parametrów korelują wprost lub odwrotnie proporcjonalnie ze wskaźnikiem remodelingu ocenianym po 18 mies. obserwacji (tab. 4.). Wyniki te potwierdzają użyteczność wskaźnika remodelingu jako parametru odzwierciedlającego zmiany zachodzące w obszarze blaszki miażdżycowej oraz wskazują na skuteczność terapii statynami w stabilizacji blaszek ranliwych.

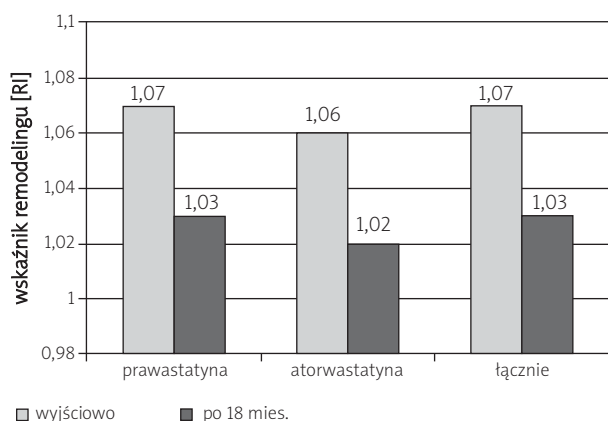
Histopatologicznymi cechami blaszek ranliwych są obecność martwiczego lipidowego rdzenia, zwykle zajmującego ponad 10% pola przekroju [24], oraz cienkiej włóknistej pokrywy (< 65 μ m) [25, 26]. Tego typu blaszki określa się jako TCFA (ang. *thin-capped fibroatheroma*), w przeciwieństwie do blaszek o grubszej pokrywie (> 65 μ m) – ThCFA (ang. *thick-capped fibroatheroma*). Wygodnym narzędziem służącym do przybliżonej, przyżyciowej oceny budowy histologicznej naczynia, jest technika IVUS-RF (ang. *IVUS radiofrequency*) znana też jako VH-IVUS (ang. *virtual histology IVUS*), dla której wykazano 94–97-procentową korelację uzyskanych wyników z oceną histopatologiczną [27]. Opracowano kryteria określające TCFA w badaniu IVUS, tworząc ze względu na ograniczoną boczną rozdzielczość badania (250 μ m) nową kategorię – VH-TCFA, definio-

Tabela 3. Kryteria definiujące ranliwą blaszkę miażdżycową (na podstawie Naghavi i wsp.) [1]**Table 3.** Criteria of vulnerable plaque (on the basis of Naghavi et al.) [1]

Kryteria główne
1. Aktywne zapalenie (naciek z monocytów, makrofagów, czasem limfocytów T)
2. Cienka pokrywa włóknista i duży rdzeń lipidowy
3. Nieregularność światła naczynia z powierzchnową agregacją płytek
4. Pęknięta blaszka
5. Zwężenie > 90%
Kryteria dodatkowe
1. Powierzchowe guzki zwapniałe
2. Żółty kolor w angioskopii
3. Krwotok do blaszki
4. Dysfunkcja śródbłonna
5. Pozytywny remodeling

waną jako > 10% rdzenia martwiczego na 3 kolejnych przekrojach blaszki oraz bezpośredni kontakt masy martwiczej ze światłem na > 36° łuku [28]. Przykładowy obraz blaszki typu TCFA uzyskany za pomocą standardowej techniki IVUS oraz VH-IVUS przedstawiono na ryc. 5.

Niedawno przeprowadzone badanie z wykorzystaniem techniki VH-IVUS miało na celu rzucenie światła na naturalną historię blaszek typu TCFA [29]. Wśród 216 niemych klinicznie zmian miażdżycowych wykrytych u 99 pacjentów zidentyfikowano 20 o morfologii TCFA. Po 12-miesięcznej obserwacji 15 spośród nich uległo „wygojeniu” poprzez zmianę morfologii na mniej podatną na pęknięcie, natomiast spośród 6 zmian pierwotnie opisanych jako ThCFA i 6 opisanych jako PIT (patologiczne zgrubienie błony wewnętrznej) powstało 12 nowych blaszek typu TCFA. Porównanie TCFA, które uległy „wygojeniu”, z tymi, które pozostały, nie wykazało istotnych różnic dotyczących ich wyjściowej morfologii ocenianej VH-IVUS. Zaobserwowano, że progresja zmian typu PIT, TCFA i ThCFA następuje



Ryc. 4. Zmiany wskaźnika remodelingu naczyń w zależności od rodzaju terapii hipolipemizującej [23]
Fig. 4. Changes of remodelling index depending on the type of lipid-lowering therapy [23]

szybciej niż zmian typu włóknistego lub włóknisto-zwapniałych ($p < 0,001$).

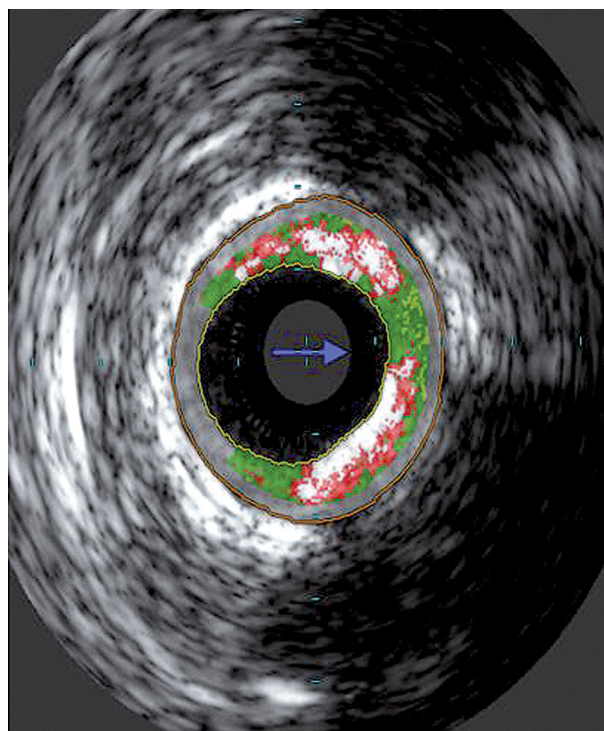
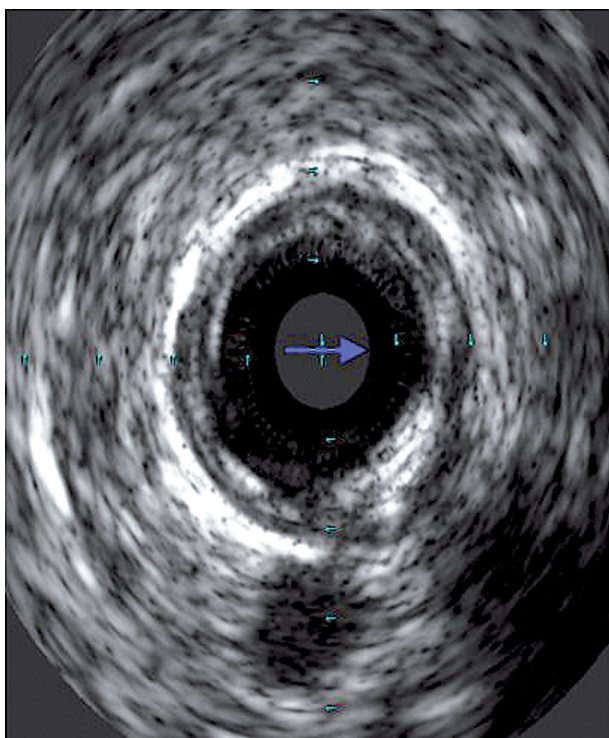
Jedną z cech niestabilnych blaszek miażdżycowych widoczną w badaniu VH-IVUS jest obecność dużego martwiczonego rdzenia. W rdzeniu wykazano wysoką aktywność fosfolipazy A2 związanej z lipoproteidami (Lp-PLA2), która szybko degraduje frakcję LDL cholesterolu, promując produkcję cytokin prozapalnych, śmierć komórek i ekspansję obszaru martwicy [30–32]. Obecnie w III fazie badań

Tabela 4. Wyniki analizy wieloczynnikowej dla korelacji wartości wybranych parametrów ze wskaźnikiem remodelingu po obserwacji [23]

Table 4. Results of multivariable analysis for the correlation of selected parameters with remodeling index at follow-up [23]

Parametr	Wartość p	Współczynnik korelacji \pm odchylenie standardowe
Procentowa zmiana pola blaszki	$< 0,0001$	$0,122 \pm 0,027$
Wyjściowy RR	$< 0,0001$	$0,567 \pm 0,047$
Pole światła naczyń w obszarze zwężenia	0,019	$0,005 \pm 0,002$
Lokalizacja zmiany w prawej tętnicy wieńcowej	0,006	$-0,042 \pm 0,015$
Log ze zmiany stężenia hs-CRP	0,027	$0,013 \pm 0,006$
Wyjściowo nadciśnienie	0,014	$0,037 \pm 0,015$
Procentowa zmiana stężenia triglicerydów	0,049	$-0,031 \pm 0,016$
Wiek	0,037	$-0,002 \pm 0,001$

klinicznych testowany jest bezpośredni inhibitor tego enzymu – darapladib [33]. W badaniu IBIS-2 (*Integrated Biomarker and Imaging Study-2*) angiograficznie udokumentowano nieistotne hemodynamicznie zwężenia tętnic



Ryc. 5. Blaszkę typu TCFA zobrażoną w standardowym badaniu IVUS (lewa) oraz VH-IVUS (prawa) – materiał własny

Fig. 5. TCFA lesion in the standard IVUS examination (left) and VH-IVUS (right) – authors' materials

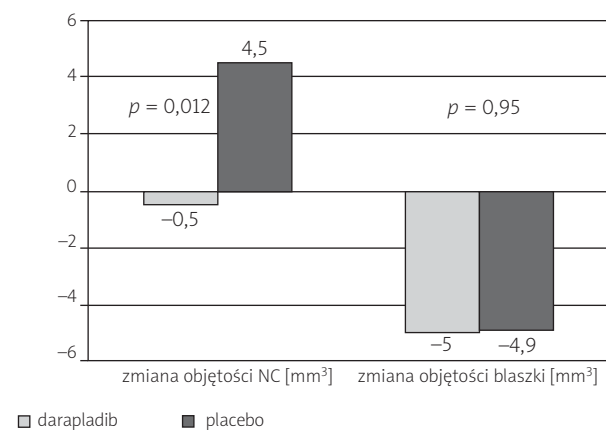
wieńcowych u 330 pacjentów, których randomizowano do grupy otrzymującej darapladib (160 mg/dobę) oprócz należnego leczenia zachowawczego i do grupy przyjmującej placebo [34]. W grupie leczonej darapladibem, w której średnie obniżenie aktywności enzymu wyniosło 59% ($p < 0,001$ w stosunku do placebo), w badaniu VH-IVUS wykonanym po 12 mies. zaobserwowano zmniejszenie objętości martwiczego rdzenia lipidowego w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której nastąpiło zwiększenie jego objętości (ryc. 6). Pomiędzy grupami nie zaobserwowano natomiast różnic dotyczących całkowitej zmiany objętości blaszki ($p = 0,95$), jej podatności na deformację w badaniu palpografii IVUS ($p = 0,22$) oraz stężenia frakcji LDL cholesterolu ($p = 0,37$) i hs-CRP ($p = 0,35$), a także całkowitej liczby ostrych incydentów sercowo-naczyniowych. Sugeruje to, że standardowa profilaktyka farmakologiczna choroby wieńcowej, pomimo zwolnienia progresji zwężeń, nie hamuje ekspansji martwiczego rdzenia lipidowego, co może być przyczyną transformacji blaszek w kierunku mniej stabilnych.

Alternatywną metodą przyżyciowej oceny morfologii blaszki miażdżycowej jest OCT, której wysoka rozdzielczość (10 μm) pozwala na precyzyjny pomiar grubości włóknistej pokrywy TCFA oraz na uzyskanie znacznie wyższej czułości rozpoznawania pęknięć i nadżerek blaszek miażdżycowych w porównaniu z badaniem IVUS, będąc zarazem lepszym narzędziem pozwalającym na wykrywanie TCFA i jej ocenę morfologiczną niż IVUS [35]. Przykładowy obraz blaszki typu TCFA uzyskany w badaniu OCT przedstawiono na ryc. 7. W wyniku analizy porównawczej 35 blaszek

o morfologii TCFA za pomocą OCT oraz histopatologicznie uzyskano dla pomiaru grubości włóknistej pokrywy współczynnik korelacji $R = 0,9$ [36].

W jednym z badań przedstawiono wyniki oceny grubości pokrywy włóknistej niemych klinicznie blaszek typu TCFA u 40 pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) z powodu ostrego zawału serca (ang. *acute myocardial infarction*, AMI) wyjściowo i po 9 mies. metodą OCT. Porównano wyniki dla osób z hiperlipidemią poddawanych terapii statynami oraz z prawidłowymi stężeniami frakcji LDL cholesterolu (nieleczonych). W grupie pacjentów otrzymujących statyny nastąpił istotnie większy przyrost grubości pokrywy włóknistej blaszek niż w grupie kontrolnej (ryc. 8). Zaobserwowano też, że w przypadku TCFA o wyjściowo cieńszej pokrywie jej grubość bardziej się zwiększała [37]. W żadnej z grup nie uzyskano natomiast istotnej redukcji objętości blaszki. Wynik ten stanowi kolejną przesłankę potwierdzającą wpływ statyn na stabilizację blaszek ranliwych.

Dowiedziano, że żółty kolor blaszki miażdżycowej w badaniu angioskopowym dobrze koreluje z cechami jej niestabilności, co czyni ten parametr, kwantyfikowany zwykle jako *yellow score*, potencjalnie użytecznym do oceny ewolucji tego typu zmian [38, 39]. Technikę angioskopową wykorzystano do analizy 145 blaszek niestabilnych (żółtych) lub pękniętych, lecz niewywołujących objawów klinicznych u 31 pacjentów. U 15 osób przez 12 mies. prowadzono terapię atorwastatyną, 16 stanowiło grupę kontrolną z prawidłowymi stężeniami frakcji LDL cholesterolu [40].

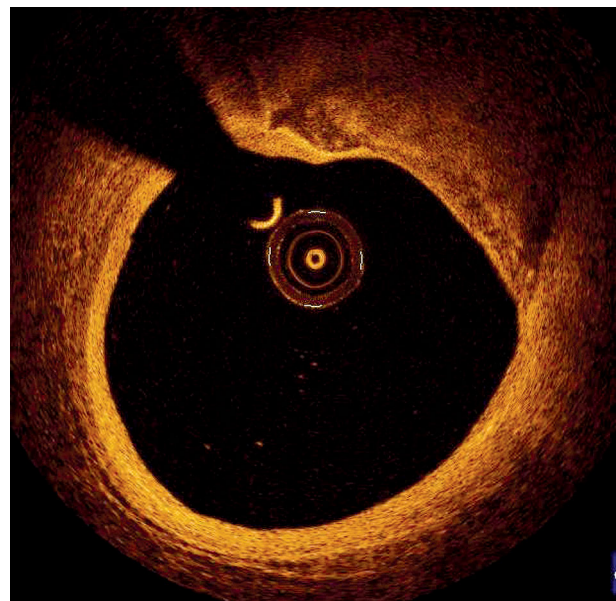


Ryc. 6. Porównanie zmian objętości martwiczego rdzenia lipidowego i całkowitej objętości blaszki po 12-miesięcznej obserwacji u pacjentów otrzymujących darapladib i placebo [34]

NC – martwiczcy rdzeń lipidowy

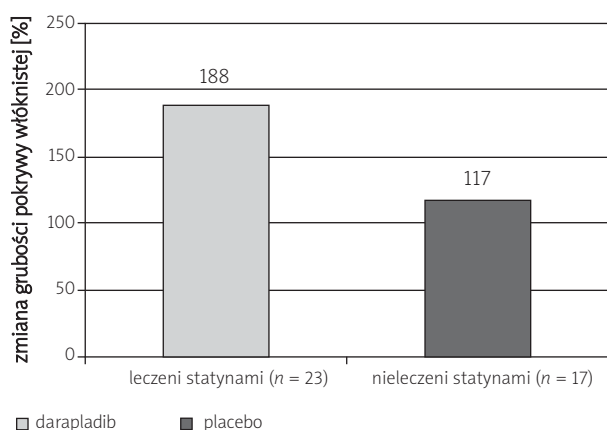
Fig. 6. Comparison of changes of necrotic core volume and total plaque burden after 12-month follow-up in patients treated with darapladib and placebo [34]

NC – necrotic core



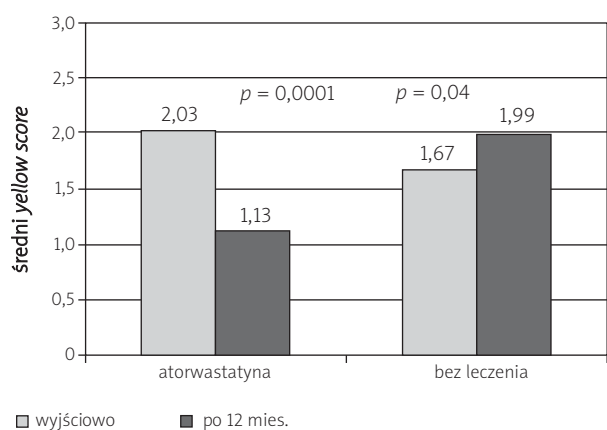
Ryc. 7. Blaszka typu TCFA zobrażowana w badaniu OCT (dzięki uprzejmości dr. P. Tyczyńskiego)

Fig. 7. TCFA lesion in the OCT examination (by courtesy of Dr. P. Tyczyński)



Ryc. 8. Porównanie przyrostu grubości pokrywy włóknistej blaszek miażdżycowych w ciągu 9 mies. u pacjentów leczonych i nieleczonych statynami [37]

Fig. 8. Comparison of changes in fibrous cap thickness after 9 months in patients treated with statins and untreated [37]



Ryc. 9. Porównanie parametru *yellow score* badanych zmian miażdżycowych między grupą leczoną i kontrolną po 12 mies. obserwacji [14]

Fig. 9. Comparison of the 'yellow score' of the investigated plaques between the treated and placebo group at baseline and at follow-up [14]

Ocena angioskopowa po okresie obserwacji wykazała, że w grupie leczonej średni *yellow score* istotnie zmalał, natomiast w grupie nieleczonej się zwiększył (ryc. 9.). W grupie leczonej zaobserwowano istotne zmniejszenie „wskaźnika pęknięcia” (od $0,23 \pm 0,36$ do $0,1 \pm 0,26$, $p = 0,02$), wskazującego stopień złożoności obrazu morfologicznego blaszki, a zarazem prawdopodobieństwo obecności w niej pęknięcia. Zaobserwowano korelację między średnim *yellow score* a zmianą stężenia frakcji LDL cholesterolu ($r = 0,81$, $p < 0,0001$). Wynik także zdaje się potwierdzać wpływ terapii hipolipemizującej na wskaźniki niestabilności

blaszki miażdżycowej oraz wskazuje na prawdopodobieństwo progresji zmian nawet u pacjentów z prawidłowymi parametrami lipidowymi.

Ostatnio oprócz pojęcia „niestabilna blaszka” wprowadzono także pojęcia „niestabilny pacjent” i „niestabilna krew” dla czynników niezależnych od morfologii blaszki, a mogących mieć związek z jej podatnością na pęknięcie [41]. Postawiono hipotezę, że ryzyko wystąpienia OZW może się wiązać z uogólnioną niestabilnością blaszek miażdżycowych w całym krążeniu wieńcowym. Była ona podstawą wytypowania 48 pacjentów spośród rekrutowanych do badania ESTABLISH i wolumetrycznej oceny metodą IVUS blaszek niewywołujących objawów klinicznych u osób po OZW wyjściowo i po 16 tyg. intensywnej terapii hipolipemizującej [42]. Nawet tak krótka obserwacja pozwoliła na odnotowanie istotnej redukcji objętości blaszki w grupie leczonej ($-13,1 \pm 12,8\%$) w porównaniu z grupą kontrolną ($8,7 \pm 14,9\%$; $p = 0,0001$) oraz zwiększenia objętości światła naczynia w miejscu zwężenia ($5,8 \pm 15,5\%$ w stosunku do $-3,3 \pm 14,7\%$ w grupie kontrolnej, $p = 0,045$). W obu grupach odnotowano po 8 ostrych incydentów sercowo-naczyniowych. Korzystny wpływ na morfologiczny obraz zwężeń zanotowano u osób zarówno z wyjściową hiperlipidemią, jak i prawidłowymi stężeniami cholesterolu i triglicerydów.

Jeszcze krótszą, 5-tygodniową obserwację zaplanowano w badaniu mającym ocenić skuteczność dożylnych infuzji rekombinowanej lipoproteiny ApoA-1 Milano w kompleksie fosfolipidowym. Podawany preparat ETC-216 miał imitować białko występujące u małej grupy mieszkańców włoskiej wsi Limone sul Garda, odpowiedzialne za małe stężenia frakcji HDL cholesterolu w ich surowicy, niekorelujące ze zwiększoną zapadalnością na chorobę wieńcową [43]. We wcześniejszych badaniach na zwierzętach wykazano zmniejszenie ładunku lipidów w blaszkach miażdżycowych nawet 48 godz. po infuzjach ETC-216 [44]. Do grupy leczonej ETC-216 i grupy kontrolnej randomizowano 123 pacjentów. Po 5 mies. leczenia w kontrolnym badaniu IVUS wykazano istotne procentowe zmniejszenie średniej objętości analizowanych blaszek w grupie leczonej ($-1,06\%$, $p = 0,02$) i nieistotne zwiększenie tego parametru w grupie kontrolnej ($0,14\%$, $p = 0,97$). Sugeruje to nie tylko potencjalną użyteczność kliniczną badanego preparatu, ale podobnie jak wcześniejsze badanie wskazuje na dynamiczny charakter zwężeń miażdżycowych, których morfologia może ulegać szybkim zmianom ewolucyjnym pod wpływem właściwego leczenia.

Podsumowanie

Dostępne obecnie dane dotyczące ewolucji pękniętych bezobjawowych blaszek miażdżycowych nie są jednoznaczne. O ile wcześniejsze badania, przeprowadzone przed erą powszechnej intensywnej terapii statynami, wskazują na duże ryzyko progresji pękniętych zwężeń w kierunku zmian objawowych [4, 9], o tyle wyniki now-

szych analiz nie potwierdzają tych doniesień [11–13], sugerując istotny korzystny wpływ farmakoterapii na ryzyko wystąpienia OZW związanego z analizowanymi zwężeniami [14]. Uzyskane dotychczas rezultaty nie dają podstaw do podejmowania strategii inwazyjnej w stosunku do pękniętych blaszek, włącznie z tymi, na których powstała skrzeplina.

Wciąż stosunkowo niewiele wiadomo o naturalnym kierunku ewolucji niepękniętych bezobjawowych blaszek miażdżycowych. Poza jednym doniesieniem [29], analizy dotyczą wpływu farmakoterapii na cechy morfologiczne niestabilnych blaszek. Uzyskano zgodne wyniki dowodzące korzystnego wpływu terapii statynami na progresję badanych zwężeń [23, 37, 40–42], jednak w części badań [37, 41] nie wykazano korelacji między stężeniem frakcji LDL cholesterolu a progresją zmian, co może wskazywać na rolę innej niż hipolipemizująca (przeciwzapalna, hamująca metaloproteinazy) aktywności statyn w stabilizacji blaszki. Zwraca uwagę duża dynamika morfologii zmian niestabilnych [41, 43], zwłaszcza typu TCFA, ThCFA i PIT. Warto podkreślić, że w części analiz [22, 34, 37] farmakoterapia nie wpłynęła na objętość blaszki miażdżycowej, co potwierdza celowość wprowadzenia innych, bardziej miarodajnych wskaźników pozwalających na monitorowanie ewolucji zmian ranliwych, takich jak grubość pokrywy włóknistej, wielkość rdzenia martwiczego czy wskaźnik remodelingu, zwłaszcza w dobie coraz większej dostępności dokładnych metod ich oceny (VH-IVUS, OCT).

Mimo dotychczasowych osiągnięć konieczne są dalsze poszukiwania czynników, które decydują o predyspozycji tylko niektórych niestabilnych lub pękniętych blaszek miażdżycowych do ewoluowania w kierunku zwężeń objawowych.

Piśmiennictwo

- Naghavi M, Libby P, Erling F i wsp. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672.
- Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995; 76: 24C-33C.
- Maehara A, Mintz GS, Bui AB i wsp. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 904-910.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A i wsp. Healed plaque ruptures and sudden coronary death. Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-940.
- Lee SG, Lee CW, Hong MK i wsp. Change of multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction: a study with coronary angiography. *Am Heart J* 2004; 147: 281-286.
- Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL i wsp. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915-922.
- Thieme T, Wernecke KD, Meyer R i wsp. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1-6.
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD i wsp. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478-1492.
- Kaski J, Chester MR, Chen L i wsp. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. *Circulation* 1995; 92: 2058-2065.
- Rioufol G, Gilard M, Finet G i wsp. Evolution of spontaneous plaque rupture with medical therapy. Long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 110: 2875-2880.
- Ohlmann P, Kim SW, Mintz GS i wsp. Cardiovascular events in patients with coronary plaque rupture and nonsignificant stenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1631-1635.
- Monroe VS, Kerensky RA, Rivera E i wsp. Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 235-30S.
- Takano M, Inami S, Ishibashi F i wsp. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 652-658.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW i wsp. Serial intravascular ultrasound analysis of both plaque stabilization and lesion progression in patients with ruptured coronary plaques: effects of statin therapy on ruptured coronary plaque. *Atherosclerosis* 2007; 191: 107-114.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK i wsp. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1987; 316: 1371-1375.
- Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB i wsp. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; 71: 665-668.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM i wsp. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106: 2200-2206.
- Shiran A, Mintz GS, Leiboff B i wsp. Serial volumetric intravascular ultrasound assessment of arterial remodeling in left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1427-1432.
- Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS i wsp. Spectrum of remodeling behavior observed with serial long-term (≥ 12 months) follow-up intravascular ultrasound studies in left main coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1107-1113.
- Pasterkamp G, Wensing PJW, Post MJ i wsp. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995; 91: 1444-1449.
- Scharf M, Bocksch W, Fateh-Moghadam S. Effects of lipid-lowering therapy on coronary artery remodeling. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 45-51.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schenhausen P i wsp. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005; 352: 29-38.
- Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C i wsp. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy. Serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) Trial. *Circulation* 2006; 113: 2826-2834.
- Virmani R, Burke AP, Farb A i wsp. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-C18.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP i wsp. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-1275.

26. Burke AP, Farb A, Malcom GT i wsp. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-1282.
27. Nair A, Margolis MP, Kuban BD i wsp. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *EuroIntervention* 2007; 3: 113-120.
28. Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Lerman A. Tissue characterization using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention* 2009; 5: 177-189.
29. Kubo T, Maehara A, Mintz GS i wsp. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1590-1597.
30. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF i wsp. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999; 338: 479-487.
31. Shi Y, Zhang P, Zhang L i wsp. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis* 2007; 191: 54-62.
32. Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2255-2264.
33. White H, Held C, Stewart R. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb Therapy) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2010; 160: 655-656.
34. Serruys PW, Garcia-Gracia HM, Buszman P i wsp. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008; 118: 1172-1182.
35. Kubo T, Imanishi T, Takarada S i wsp. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 933-939.
36. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T i wsp. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; 152: 755.e1-755.e4.
37. Takarada S, Imanishi T, Kubo T i wsp. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 2009; 202: 491-497.
38. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD i wsp. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. *Circulation* 1997; 95: 1791-1798.
39. Takano M, Mizuno K, Okamoto K i wsp. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 99-104.
40. Takano M, Kyoichi M, Yokoyama S i wsp. Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 680-686.
41. Ueda Y, Ogasawara N, Matsuo K i wsp. Acute coronary syndrome – insight from angiography. *Circ J* 2010; 74: 411-417.
42. Okazaki S, Yokoyama T, Myauhi K i wsp. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation* 2004; 110: 1061-1068.
43. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G i wsp. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I (Milano) mutant: the Limone sul Garda Study. *Circulation* 2001; 103: 1949-1954.
44. Shah PK, Yano J, Reyes O i wsp. High-dose recombinant apolipoprotein A-I Milano mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 3047-3050.