

Reziduálne zápalové kardiovaskulárne riziko – diagnostická i terapeutická výzva

Residual inflammatory cardiovascular risk – diagnostic and therapeutic challenge

Ján Murín¹, Jozef Bulas¹, Martin Wawruch², Ľudovít Gašpar^{1,3}

¹I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

³Fakulta zdravotníckych vied Univerzity sv. Cyrila a Metoda v Trnave

✉ prof. MUDr. Ján Murín, CSc. | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 4. 4. 2021

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 31. 5. 2021

Abstrakt

Ischemická choroba srdca (ICHS) je najčastejším ochorením z hľadiska najvyššej mortality a morbiditavy medzi ochoreniami vo svete. Snažíme sa zabezpečiť prevenciu ICHS modifikáciou životného štýlu pacienta a liečbou tradičných kardiovaskulárnych (KV) rizikových faktorov. To však už dnes nestačí. Vaskulárna inflamácia sa dnes javí byť novým kritickým faktorom vývoja aterosklerotického plaku, ale prispieva aj k jeho nestabilite. Dnes máme k dispozícii viaceré nové diagnostické možnosti ako preukázať prítomnosť vaskulárneho zápalu: pomocou sérových hladín hsCRP, pomocou PET/CT a PET/MR zobrazovacích vyšetrení, pomocou CT koronárneho kalciového skóre alebo pomocou CT FAI indexu (zisťuje zmeny v charakteristikách parivaskulárneho tukového tkaniva v okolí koronárnych artérií). Pokiaľ preukážeme prítomnosť vaskulárnej inflamácie v koronárnych artériách, tak by sme mali siahnuť po protizápalovej liečbe (kolchicínom, kanakinumabom), keďže sú dôkazy o zlepšení prognózy KV-pacientov.

Kľúčové slová: kardiovaskulárne príhody – protizápalová liečba – reziduálne zápalové vaskulárne riziko

Abstract

Ischemic heart disease (IHD) is the most important disease concerning the highest mortality and morbidity among diseases in the world. We try to prevent this disease by modification of lifestyle and by treatment of traditional cardiovascular risk factors. This is nowadays not enough. Vascular inflammation seems to be a new critical factor of atherosclerotic plaque development and contributes also to plaque instability. There are some new possibilities to diagnose the presence of vascular inflammation: by serum hsCRP biomarker, by PET/CT and PET/MR examinations, by CT coronary calcium score or by CT FAI index (of changes in perivascular fat tissue around coronary arteries). If there is a presence of vascular inflammation in coronary arteries, then we should try to block it by antiinflammatory drugs (colchicin, canakinumab), because there is evidence to improve the prognosis of cardiovascular patients.

Key words: antiinflammatory treatment – cardiovascular events – residual inflammatory vascular risk

Úvod

Ischemická choroba srdca (ICHS) je naďalej vedúcou príčinou mortality a morbiditavy vo svete, v Európe, ale i u nás [1]. Dnes sa v tejto oblasti prevencie ICHS sústreďujeme obvykle na modifikáciu životného štýlu (občanov v primárnej a pacientov v sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii) a na optimálnu kontrolu známych tradičných kardiovasku-

lných (KV) rizikových faktorov [2–4]. Ale dnes už to nestačí. Stagnujeme, a preto treba hľadať východiská. Mohlo by tak byť pri identifikácii „vulnerabilných“ pacientov, ktorí by mohli profitovať z novších liečebných prístupov zameralých proti prítomnosti „vaskulárnej inflamácie“, s cieľom zlepšenia ich prognózy. Ved' ateroskleróza je i zápalovým KV-ochorením [5]!

Vaskulárny zápal sa dnes javí byť kritickým faktorom nielen vývoja aterosklerotického plaku, ale je i faktorom jeho nestability, t.j. ruptúry plaku [5]. Nedávno publikovaná štúdia CANTOS jasne preukázala, že potlačenie systémovej inflamácie pomocou inhibítora interleukínu 1 beta (IL1beta) – kanakinumabom významne redukuje riziko výskytu veľkých KV-príhod [6]. Do popredia záujmu sa tak dostáva tzv. reziduálne prozápalové riziko pacienta, ktoré odhaľuje KV-rizikóvu osobu, ktorá by bola indikovaná k protizápalovej liečbe s cieľom zlepšenia jej prognózy.

Prítomnosť reziduálneho prozápalového rizika možno kvantifikovať meraním prozápalových biomarkerov v cirkulácii (využíva sa tu obvykle sérová hladina vysoko senzitivného CRP (hsCRP) alebo priamym zobrazením vaskulárneho zápalu (pomocou vyšetrenia PET/CT), pričom biomarkery tu majú nízku špecificitu pre detekciu vaskulárneho zápalu a PET/CT je zase ekonomicky drahým vyšetrením, indikovaným a vykonateľným len v špeciálnych zariadeniach. Do úvahy preto prichádza dnes aj analýza tzv. koronárneho kalciového skóre pomocou CT, ktoré sa využíva u osôb v nízkom a strednom KV-riziku, avšak tiež nie je dostupným vyšetrením v každom regióne. Ale prichádzajú ďalšie a novšie zobrazovacie prístupy, napr. hodnotenie prítomnosti perivaskulárneho tukového tkaniva koronárnych artérií pomocou CT-koronárnej angiografie, ktoré je však zatiaľ tiež pomerne nedostupným vyšetrením [7,8].

Zápalová patogenéza vaskulárneho ochorenia

Medzi imunitným systémom a aterogenezou jestvujú prepojenia [5], pričom postupne získavame o týchto procesoch podrobnejšie znalosti. Imunitné (rezidenčné) bunky môžu byť aktivované nešpecifickým spôsobom viacerými patogénmi (je to vlastne prvá obranná vrodenná imunita) a následne sa objavia ďalšie deje – nárast počtu makrofágov, aktivácia mastocytov, neutrofilov aj komplementovej kaskády [9]. Významnú úlohu tu zohrávajú cytokíny, ktoré regulujú komplexnú komunikáciu medzi bunkami imunitného systému a cievnyimi štruktúrami. Cytokíny sa delia do viacerých tried, patria sem interleukíny, tumor nekrotizujúce faktory, interferóny, faktory stimulujúce kolónie, transformačné rastové faktory, ako i chemokíny. Ateroskleróza predstavuje chronické zápalové ochorenie vyvolané v dôsledku synergického efektu mnohých KV-rizikových faktorov, ako sú diabetes, hypertenzia, dyslipidémia, obezita, ale aj iných stavov, ako sú napr. periodontitída, gingivitída či iné infekcie [10]. Široko uznávaným konceptom rozvoja ochorenia je subendoteliálna retencia lipoproteínov a bunkových zápalových zložiek, pričom významným je stav systémoveho nízkeho (low-grade) zápalu, ktorý asociuje s aktivitou imunitného systému. Táto chronická nízka inflamácia sa odlišuje od ťažkej chronickej inflamácie u autoimunitných stavov (psoriáza, reumatoidná artritída a pod) a tiež od akútnej inflamácie pri systémovej infekcii či sepse, ktoré sú menej relevantnými zápalovými stavmi pre podporu aterogenézy.

Aterosklerotický plak s vývojom nestability – zápal s následnou ruptúrou plaku

Zápal „nízkej aktivity“ spôsobuje endotelovú dysfunkciu a stratu dostupnosti NO, a preto dochádza k expresii adhezívnych molekúl a selektínov na endotelových bunkách, ktoré k sebe vábajú leukocyty, aby následne prenikali do intimy artérií [11]. Prozápalové mediátory podporujú produkciu voľných kyslíkových radikálov, ktoré oxidujú LDL-cholesterolové (LDL-C) častice v subendotelovom priestore. Oxidované LDL-C-častice pohlcujú makrofágy, a tým sa menia na penové bunky – tak vzniká plak [11]. Aktivované T-lymfocyty a hladkosvalové bunky sa k procesu pridávajú, t. j. proliferujú a migrujú tiež do intimy s následnou progresiou plaku. Nadmerná zápalová aktivita a degradácia extracelulárnej matrix pomocou matrixových metaloproteináz spôsobuje remodeláciu plaku s destabilizáciou jeho fibrotickej čiapky, preto vzniká často ruptúra plaku, následne koronárna trombóza a vznik akútneho koronárneho syndrómu (AKS) [5,11]. Možno konštatovať, že štrukturálne zmeny extracelulárneho matrixu (ECM) nemalou mierou ovplyvňujú proces vzniku aterosklerotických plakov, a tak prispievajú ku regulácii vzniku a rozvoja aterosklerózy. Degradácia proteínov ECM zápalom vyvolanou aktiváciou matrixových metaloproteináz vedie ku prestavbe vaskulárnej steny uľahčujúcej ukladanie plakov, pričom najnebezpečnejšie, nestabilné plaky sú charakteristické poškodenou alebo zúženou fibrotickou čiapkou, kalcifikáciou a prítomnosťou nekrotického jadra, neovaskularizáciou a krvácaním [12].

Perivaskulárne tukové tkanivo a zápal v plaku

Dosiaľ získané poznatky svedčia pre skutočnosť, že perivaskulárne tukové tkanivo (PVTT) tvorí a secernuje prozápalové cytokíny, ktoré difundujú do susednej vaskulárnej steny a parakrinne podporujú aterogenezu [13]. Platí však i opačný signálny proces, keď poškodenie koronárnej artérie (napr. pri katetrizácii) vyvoláva proinflamačné deje v PVTT, najskôr prostredníctvom aktivácie TNFalfa [13]. Takaoka et al [14] preukázali, že proinflamačné molekuly ako IL6 a TNFalfa, uvoľňované zo zápalovo alterovanej artérie, difundujú do perivaskulárneho prostredia, v ktorom indukujú lipolýzu a potláčajú adipogenezu – ide tu o vznik „lokálnej tukovej kachexie“ (tukového tkaniva v PVTT) ako reakcia na vzniknutú vaskulárnu inflamáciu. Takže vzájomné prepojenia medzi vaskulárnym zápalom a stavom PVTT sú obojstranné [15,16].

Noninvazívna diagnostika koronárneho zápalu

Cirkulujúce markery zápalu

Pre kvantifikáciu reziduálneho prozápalového KV-rizika sa využíva stanovenie sérových hladín viacerých mediátorov, ako hsCRP, IL6, IL1beta a ďalšie mediátory [6,17,18]. Biomarkery hsCRP a IL6 nezávisle asociujú s výskytom KV-príhod, pričom relatívne riziko (RR) pre hsCRP je 1,2 a RR pre

IL6 je 1,6. Bohužiaľ tieto biomarkery majú len miernu prediktívnu hodnotu v klinickej praxi [19]. Na základe stanovenia sérovej hladiny hsCRP sa odhaduje, že až 60 % osôb v sekundárnej KV-prevencii má vysoké reziduálne prozápalové riziko [18].

Črevná mikrobiota asi tiež zasahuje do patogenézy vývoja aterosklerózy, indukuje systémový zápal prostredníctvom mikrobiálnej kolonizácie alebo uvoľňovania aktívnych prozápalových metabolitov do plazmy [20]. A tieto metabolity by mohli tiež aktivovať PVTT, ale aj vaskulárnu (teda i koronárnu) inflamáciu. Zatiaľ do praxe ešte neprenikli biomarkery zápalu z črevnej mikrobioty.

Zobrazovacie prístupy

Sem patria PET/CT a PET/MR zobrazovacie prístupy – najčastejšie využívajú rádiofarmakum 18FDG (deoxyglukóza značená radioaktívnym fluórom 18), ktorú zachytávajú metabolicky aktívne bunky (ako makrofágy), a to dovoľuje identifikovať zápalom zasiahnutú časť ľudskej arteriálnej steny (karotídu či aortu – zatiaľ sa to však ešte nedarí u koronárnych artérií) [21]. Asociácia vaskulárneho zápalu zatiaľ tiež málo asocjuje s budúciimi KV-príhodami [22].

Iné izotopy: 18F-NaF alebo Gallium 68 majú lepšiu špecifitu pre koronárny zápal (osobitne v prípadoch prítomnosti ruptúry plaku), avšak predikcia pre KV-príhody zatiaľ ani v týchto prípadoch nebola prešetrená. Sú aj ďalšie izotopy, ale zatiaľ sú to finančne nákladné vyšetrenia s obmedzeným klinickým využitím.

Novým prístupom medzi zobrazovacími prístupmi je CT-detekcia zmien (vyjadrená indexom) v perivaskulárnom tukovom tkanive (tzv. index pFAI, t.j. perivascular Fat Attenuation Index). Vaskulárny zápal, uvoľňujúci TNFalfa a IL6 z buniek, dráždi perivaskulárny tuk v PVTT a stimuluje ho k lipolýze a inhibuje v ňom adipogézu. Preto následne vzniká gradient veľkostných zmien adipocytov v PVTT okolo „zapálenej koronárnej artérie“ (adipocyty sú menšie blízko zapálenej artérie a sú väčšie v blízkosti epikardiálneho tukového depa, t.j. v odvrátenej časti PVTT, vzdialenejšej od artérie) [7]. A tieto veľkostné zmeny adipocytov vie detegovať index pFAI pomocou CT-vyšetrenia. Tento pFAI index je rozdielny u pacientov s obštrukčnou formou ICHS vs u pacientov s neobštrukčnou formou ICHS, napríklad pri vazospastickej angine pectoris a tiež asocjuje s celkovou „plakovou záťažou“ pacienta [7]. Významný je fakt, že index pFAI dokáže detegovať aj prítomnosť nestabilného koronárneho plaku [7]. Vyšetrenie je síce zatiaľ drahé, technologicky náročné – je však istým „termometrom“ zápalovej aktivity koronárneho systému. Tento index predikoval celkovú ale i KV-mortalitu vyšetovaných chorých [8]. A ďalším krokom v tomto výskume je zistiť, či protizápalová liečba (napr. aspirínom, statínom, či novšími protizápalovými látkami) toto KV-riziko aj vie redukovať – a ak áno, či sa to dá zistiť opakovaným meraním indexu pFAI.

Z ďalších metodík je dnes k dispozícii aj CCTA (Coronary Computed Tomography Angiography), pri ktorej je radiačná záťaž u moderných scannerov nízka a ktorá tiež dokáže od-

haliť prítomnosť vysoko-rizikových (pred ruptúrou) plakov v koronárnom systéme [23]. Má síce nižšiu senzitivitu, ale výbornú špecifitu pre rozpoznanie prítomnosti rizikového plaku a vie tak odhadnúť i výskyt budúcich veľkých KV-príhod [24,25], a to až v sile relatívneho rizika (RR) 9,4 (čo je štatisticky významné) [26]. Sú iste i osoby, ktoré nemajú koronárnu obštrukciu, ale môžu mať vaskulárny zápal, preto sú taktiež riziková pre výskyt KV-príhod. CCTA vyšetrenie vie pomôcť v detekcii týchto osôb.

Áké je tu posolstvo?

Úloha zápalu pri vývoji aterosklerózy a pri destabilizácii aterosklerotického plaku (jeho ruptúrou) so vznikom AKS je dnes už jasne dokumentovaná a akceptovaná. Avšak napriek tomu túto informáciu málo využívame v preventívnom a liečebnom prístupe u pacientov. Vývoj metodík schopných detegovať koronárny vaskulárny zápal, teda poznať klinicky vulnerabilného pacienta, prebieha a diagnostické prístupy sa zlepšujú. Ide o diagnostické určovanie koncentrácie prozápalových biomarkerov detegovaných v cirkulácii, ale aj o novšie zobrazovacie prístupy. Nemali by sme ani u nás v tejto diagnostike zaostávať. Redukcia vaskulárneho zápalu, zdá sa, je budúcim terapeutickým prostriedkom, hlavne v sekundárnej KV-prevencii.

Literatúra

1. Timmis A, Townsend N, Gale C et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018; 39(7): 508–579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>>.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACRP). *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. [Task Force Members] 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949–3003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht296>>.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>>.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. [CANTOS Trial Group]. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
7. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med* 2017; 9(398): eaal2658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2658>>.
8. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet* 2018; 392(10151): 929–939. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31114-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31114-0)>.

9. Tousoulis D, Psarros C, Demosthenous M et al. Innate and adaptive inflammation as a therapeutic target in vascular disease: the emerging role of statins. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23): 2491–2502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.054>>.
10. Alfakry H, Malle E, Koyani CN et al. Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease. *Innate Immun* 2016; 22(1): 85–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753425915617521>>.
11. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(8): 669–677. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.076>>.
12. Mašlanková J, Stupák M, Birková A et al. Úloha matrixových metalloproteináz v procese iniciácie a rozvoja aterosklerózy. *Ateroskleróza* 2019; XXIII(3–4): 1375–1379. Dostupné z WWW: <https://www.upjs.sk/public/media/16345/Maslankova_-_Matrixove_metalloproteiny_po_upravach.pdf>.
13. Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res* 2017; 113(9): 1074–1086. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvx106>>.
14. Takaoka M, Suzuki H, Shioda S et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(8): 1576–1582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207175>>.
15. Vacca M, Di Eusanio M, Cariello M et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2016; 109(2): 228–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvv266>>.
16. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H et al. Association of coronary perivascular adipose tissue inflammation and drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs: (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37(9): 1757–1764. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309843>>.
17. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. [JUPITTER Study Group]. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195–2207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>>.
18. Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res* 2017; 120(4): 617–619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310527>>.
19. Held C, White HD, Stewart RAH et al. [STABILITY Investigators]. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(10): e005077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.005077>>.
20. Pedicino D, Severino A, Ucci S et al. Epicardial adipose tissue microbial colonization and inflammasome activation in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2017; 236: 95–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.040>>.
21. Duivenvoorde R, Mani V, Woodward M et al. Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT: the dal-PLAQUE study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(10): 1087–1094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.03.009>>.
22. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(12): 1250–1259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.006>>.
23. Newby DE, Adamson PD, Berry et al. [SCOT-HEART Investigators]. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379(10): 924–933. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805971>>.
24. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3(2):144–152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4973>>.
25. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A et al. Prognosis of vulnerable plaque on computed tomographic coronary angiography with normal myocardial perfusion image. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15(3): 332–340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jet232>>.
26. Hou ZH, Lu B, Gao Y et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5(10): 990–999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.06.006>>.