

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd
 Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje"
 Klinika za kardiologiju

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.13-004.6

REGRESIJA ATEROSKLEROTSKOG PLAKA

ATHEROSCLEROSIS PLAQUE REGRESSION

Srdan D. BOŠKOVIĆ i Aleksandar N. NEŠKOVIĆ

Sažetak – Praćenje evolucije ateroskleroze moguće je primenom više metoda: kvantitativnom koronarnom angiografijom, intravaskularnim ultrazvukom, B-mod ultrazvukom, kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancijom. Iako je još početkom prošlog veka pokazana sposobnost usporavanja procesa ateroskleroze redukcijom unosa masti u animalnim modelima, ispitivanja potencijalne mogućnosti regresije ateroskleroze kod ljudi započeta su tek pre dvadesetak godina. Od tada do danas, ispitivan je efekat različitih terapijskih modaliteta na prirodan tok ateroskleroze, uključujući modifikaciju ishrane i načina života, različite hipolipemike, posebno statine, ACE inhibitori, kalcijumske antagoniste, antioksidante kao i supstitucionu hormonsku terapiju. Sa izuzetkom statina koji su pokazali povoljan efekat na usporavanje progresije ateroskleroze, nijedan drugi pristup nije uticao na evoluciju ovog procesa. Primenjeni u visokim dozama, statini su najveći terapijski efekat na evoluciju aterosklerotskog plaka pokazali kod osoba bez simptoma, u početnim fazama ateroskleroze, gde je sve više dokaza da ovi lekovi mogu izazvati pravu regresiju ateroskleroze.

Ključne reči: Ateroskleroza + patologija + prevencija i kontrola – terapija + dijetoterapija

Uvod

I pored velikog napretka u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, ateroskleroza i dalje predstavlja vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u svetu [1,2]. Komplikacije aterosklerotskog procesa uzrok su smrti više od 19 miliona osoba godišnje, i odgovorne su za preko 60% slučajeva naprasne smrti [2]. Sve do kraja osamdesetih godina prošlog veka smatralo se da je ateroskleroza ireverzibilno progresivno oboljenje čija se evolucija ne može izmeniti [3]. Spoznaja na animalnim modelima da je ateroskleroza potencijalno reverzibilan proces, [4,5] otkrivanje novih aspekata patogeneze ateroskleroze, posebno inflamacije, shvatanje dinamike ovog procesa i definisanje ključnih lipidnih frakcija u progresiji ateroskleroze, [6,7] dovelo je do potrebe da se utvrdi efekat različitih terapijskih modaliteta na progresiju ateroskleroze. Tokom devedesetih godina prošlog veka izveden je veliki broj studija koje su pratile efekat primene različitih terapijskih protokola, u najvećem broju hipolipemika, a posebno statina, na progresiju/regresiju aterosklerotskog plaka [8-11]. U odnosu na opservacione, ove studije su imale nekoliko prednosti: relativno mali broj ispitanika potrebnih za izvođenje studije, postojanje objektivnih pokazatelja efekata terapije (kvantitativna angiografija, B-mod ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonancija), veliki broj aterosklerotskih lezija čija se evolucija pratila i relativno kratak (do nekoliko godina) period praćenja.

Cilj ovog preglednog članka je da napravi presek do sada objavljenih istraživanja o potencijalnim mogućnostima regresije ateroskleroze kao i da pojasni vezu između strukture i progresije/regresije aterosklerotskog plaka.

Ateroskleroza kao dinamični proces

Savremeno poimanje ateroskleroze ne oslanja se više samo na patohistološku progresiju bolesti. Danas se ateroskleroza definiše kao difuzni, multisistemski, hronični, zapaljenski proces u kojem postoji poremećaj vaskularnog, imunog i metaboličkog sistema a koji se manifestuje različitim sistemskim i lokalnim poremećajima [6,7]. Ovaj proces započinje veoma rano, tokom prve i druge decenije života [12]. Centralnu ulogu u njemu, posebno u ranim fazama, imaju potencijalno reverzibilni činioci: disfunkcija endotela tj. poremećena sinteza NO i odgovor na vazodilatatorne supstance, [13] inflamacija, aktivnost makrofaga i metaloproteinaza, agregacija trombocita i proliferacija glatkih mišićnih ćelija [14]. Dalje napredovanje i rast aterosklerotskog plaka odvija se kao posledica interakcije različitih frakcija lipida, oksidisanog LDL i reverznog transporta HDL i lokalnih faktora endotela [6,7].

Razvoj ateroma unutar krvnog suda prolazi kroz više faza. U početnoj, asimptomatskoj fazi javlja se fenomen "pozitivnog remodelovanja krvnog suda", tj. očuvanje normalnog lumena krvnog suda i poremećaj strukture unutar zida, usled intramuralnog rasta plaka [15]. Ovo omogućava razvoj relativno velikih, klinički nemih, plakova koji se ne mogu vizuelizovati metodama koje se fokusiraju na lumen krvnog suda, kao što je kvantitativna angiografija. U kasnijim fazama, sa daljim porastom dijametra plaka dolazi do protruzije u lumen krvnog suda, do njegovog suženja i na kraju opstrukcije [7,16]. Pored dinamičnog razvoja ateroma postoji i velika individualna heterogenost u strukturi i evoluciji aterosklerotskih lezija. Danas je jasno da su plakovi bogati mastima sa velikim lipidnim jezgrom, bez obzira na stepen stenoze krvnih sudova koji

Skracenic

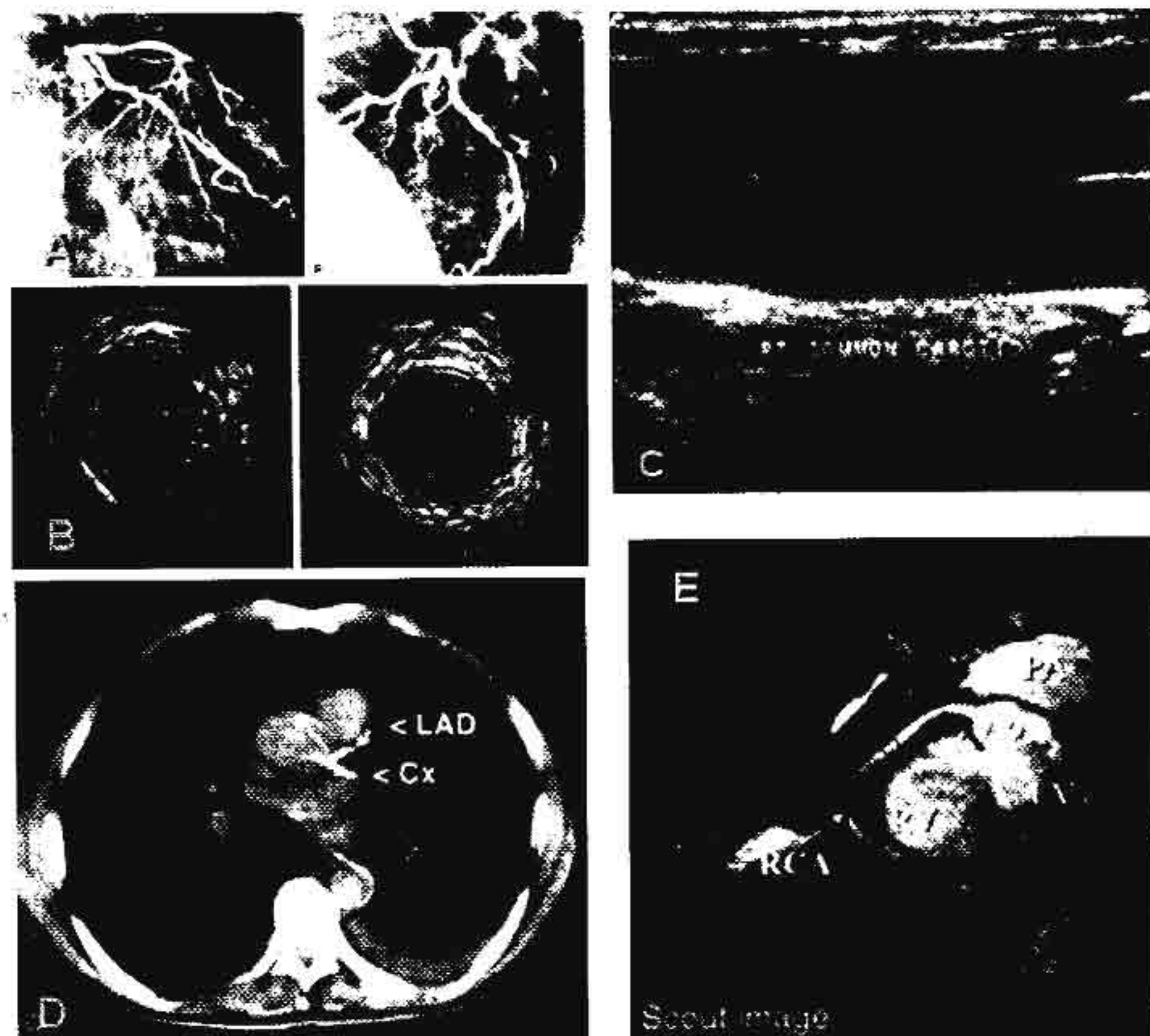
QCA	- kvantitativna koronarna angiografija
EBCT	- <i>electron-beam</i> kompjuterizovana tomografija
CIMT	- način određivanja debljine intime-medije
IVUS	- intravaskularni ultrazvuk
NMR	- magnetna rezonancija
CVS	- <i>calcium-volume score</i>
VWT	- <i>vessel wall thickness</i>
VWA	- <i>vessel wall area</i>
CETP	- holesterol-estar transfer

uzrokuju, a koji je najčešće manji od 50% dijametra lumena, odgovorni za više od 80-90% slučajeva

akutne okluzije koronarnih arterija, koja dovodi do razvoja akutnog koronarnog sindroma [16,17]. Upravo ovi "nestabilni", lipidima bogati plakovi, su najpodložniji modifikaciji, redukciji sadržaja lipida i stepena inflamacije a samim tim, teoretski, postoji mogućnost njihove regresije.

Metode određivanja stepena ateroskleroze

Postoji nekoliko metoda kojima je moguće pratiti evoluciju aterosklerotskih lezija. Pri tome idealna metoda kojom bi bilo moguće tačno utvrditi



Slika 1. Vizuelizacioni metodi određivanja stepena rasprostranjenosti ateroskleroze

Fig. 1. Visualization methods in assessment of atherosclerotic burden

Legenda. A. Projekcije sistema leve koronarne arterije načinjene tokom koronarne angiografije; B. Intravaskularni ultrazvuk. Poprečni presjek prednje descedentne arterije i izgled ekscentričnog aterosklerotskog plaka na različitim nivoima arterije; C. B-mod ultrazvuk zajedničke karotidne arterije i način određivanja debljine intime-medije (CIMT); D. Prikaz kalcifikacija koronarnih arterija pomoću kompjuterizovane tomografije; E. Primena i tehnika pregleda desne koronarne arterije pomoću magnetne rezonance

Legend. A. Coronary angiography of the left coronary artery; B. Intravascular ultrasound. Cross-section of the left anterior descending coronary artery and visualization of eccentric atherosclerotic plaque on different artery levels; C. B-mode ultrasound of common carotid artery and assessment of carotid intima media thickness (CIMT); D. Coronary artery calcifications measured using electron beam computed tomography; E. Magnetic resonance imaging in examination of the right coronary artery

Tabela 1. Studije praćenja regresije/progresije ateroskleroze nakon primene različitih terapijskih protokola***Table 1.** Atherosclerosis regression studies after using various therapeutic protocols*

Studija/Study	N	Praćenje/Follow-up	Protokol/Protocol	LDL (%)	HDL (%)	Promena u % stenozе (p)/Change in % stenosis (p)	Smanjenje KVD (%) / MACE reduction
NHLBI	143	5	D + H	-31	+8	-	33
CLAS 1	188	2	D + H + N	-43	37	-	25
LHT	41	1	V + M + F	-37	+3	-2,2 (0,001)	-
FATS	146	2,5	D + H + L	-32	+43	-0,9 (0,005)	80
POSH	838	10	D + PIB + H	-42	5	-	35
SCOR	72	2	D + H + N + L	-39	25	-1,5 (0,04)	-
BECAIT	92	3	D + B	NS	9	-1,7 (0,001)	77
STARS	90	3	D + H	-36	-4	-1,9 (0,01)	89
Heidelberg	113	1	D + F	-8	2	-1,0 (0,05)	27

N - broj bolesnika, NS - bez značajnih promena, godine, KVD - kardiovaskularni događaji, * u svim studijama kao vizuelizaciona metoda korišćena je QCA/* N - study population, NS - without significant changes, years, MACE - major adverse cardiovascular events, *QCA was used as a visualization method in all mentioned studies

D - dijeta, H - holestiramin/cholestipol, N - nikotinska kiselina, V - vegetarijanska ishrana, M - meditacione metode, F - fizička aktivnost, L - lovastatin, PIB - parcijalni ilealni bajpas, B - bezafibrat, D - diet, H - cholestyramine/cholestipol, N - niacin, V - vegetarian food, M - meditation, F - fitness, L - lovastatin, PIB - partial ileal bypass, B - bezafibrate

NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute, CLAS - Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study, LHT - Lifestyle Heart Trial, FATS - Familial Atherosclerosis Study, POSH - Program on the Surgical Control of Hyperlipidemia, SCOR - UCSF Familial Hypercholesterolemia Study, BECAIT - Bezofibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial, STARS - St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study

postojanje ranih i uznapredovalih ateroma, kao i struktura tj. kompozicija plaka, još uvek ne postoji.

Iako je kvantitativna koronarna angiografija (QCA) (Slika 1) najčešće korišćena metoda u ranijim studijama (tabele 1,2) i smatra se i dalje "zlatnim standardom" u proceni rasprostranjenosti i težine aterosklerotskih lezija, zbog najbolje ispoljene korelacije morfološke i kliničke slike [18] ona sve više prepušta mesto neinvazivnim metodama, prvenstveno B-mod ultrazvuku, *electron-beam* kompjuterizovanoj tomografiji (EBCT) i magnetnoj rezonanciji (NMR). Definisanje progresije/regresije ateroskleroze pomoću QCA vrši se na osnovu određivanja promena minimalnog i srednjeg prečnika lumena krvnog suda i pojavom novih lezija [18,19]. Osnovni nedostaci ove metode su nemogućnost otkrivanja neopstruktivnih plakova [20] izlaganje bolesnika zračenju, mogućnost nastanka intraproceduralnih komplikacija, različita metodologija primene kao i veoma velika razlika u očitavanju angiograma, posebno pre uvođenja u rutinsku praksu pomoćnih digitalnih metoda [18,21].

Za razliku od QCA, ostale vizuelizacione metode imaju snagu i mogućnost procene evolucije ranih aterosklerotskih lezija koje ne smanjuju lumen krvnih sudova. Primenom, u poslednje vreme najrasprostranjenije i verovatno najbolje metode za procenu regresije/progresije ateroskleroze, B-moda ultrazvuka karotidnih i femoralnih arterija (Slika 1) [22], moguće je utvrditi veličinu i sastav plaka.

Izvođenje ove metode zasniva se na izračunavanju debljine intime i medije krvnih sudova (CIMT, *carotid intima-media thickness*), za koju je pokazano da visoko korelira sa pojavom cerebrovaskularnog infarkta i koronarne bolesti [22-24].

Metoda zasnovana na sličnim principima kao B-mod ultrazvuk, ali invazivnog karaktera, je intravaskularni ultrazvuk (IVUS) (Slika 1). On se koristi kao dodatak QCA, upravo za procenu sastava i ocenu evolucije aterosklerotskih lezija [25].

Sve značajnije mesto u proceni dejstva terapije na progresiju ateroskleroze zauzimaju dve najsavremenije tehnike: EBCT i NMR (Slika 1). Pomoću EBCT-a moguće je odrediti stepen i rasprostranjenost kalcifikacija koronarnih krvnih sudova i izračunati kalcijum-volumen indeks (*calcium-volume score-CVS*) koji dobro korelira sa pojavom koronarnih događaja [26]. Promene CVS veće od 15% tokom godinu dana praćenja mogu se smatrati jasnim pokazateljem progresije, dok se smanjenje CVS >7% može smatrati ekvivalentom regresije ateroskleroze [27]. Tehnika određivanja granica aterosklerotskog procesa NMR zasnovana je na različitim biofizičkim i hemijskim osobinama pojedinih struktura plaka [28]. Iako još uvek u relativno ograničenoj upotrebi, ova visokosenzitivna metoda omogućava posmatranje evolucije subkliničkih lezija aorte i koronarnih krvnih sudova, kao i promenu strukture pojedinačnih ateroma [28].

Tabela 2. Metabolički i pleotropni efekti statina**Table 2.** Metabolic and pleiotropic statin effects

Metabolički efekti/Metabolic effects	Pleotropni efekti/Pleiotropic effects
Sinteza holesterola/Cholesterol synthesis	Reverzija endotelne disfunkcije (ekspresija sintetaze azot monoksida) Endothelial dysfunction reversal (nitrogen monoxide synthetase expression)
Katabolizam LDL i ostataka VLDL/LDL and VLDL remnants catabolism	Adhezija leukocita/Leukocyte adhesion
Gustina LDL receptora u jetri/Density of liver LDL receptors	Apoptoza endotelnih ćelija/Endothelial cells apoptosis
Reverzni transport HDL/HDL reversal transport	Apoptoza glatkih mišićnih ćelija medije/Media smooth muscle cells apoptosis
	Antitrombotični efekat/Antithrombotic effect
	Aktivnost metaloproteinaza i makrofaga/Metalloproteinase and macrophage activity

Regresija ateroskleroze

Mogućnost usporavanja prirodnog procesa ateroskleroze i njegove eventualne reverzije intrigirala je mnoge naučnike još od početka 20. veka. Prvi rezultati uticaja modifikacije ishrane bogate mastima na razvoj aterosklerotskih plakova na aorti zečeva, a kasnije i majmuna [4], činili su osnov za izučavanje reverzije ateroskleroze kod ljudi.

Početna ispitivanja uticaja modifikacije faktora rizika pratila su angiografske promene koronarnih krvnih sudova pod dejstvom dijeta, promene načina života i hipolipemika (Tabela 1). Posebno interesantne bila su ispitivanja u STARS, *Lifestyle* i Heidelberg studijama, koje su pratile efekat promene ishrane-dijete i fizičke aktivnosti na progresiju ateroskleroze [29-31]. U sve 3 studije uočena je usporena progresija pojedinačnih ateroma u koronarnim arterijama, kao i češća pojava regresije aterosklerotskih lezija [29-31]. Ipak, niti jedna studija nije pokazala mogućnost ukupne regresije aterosklerotskih promena pod dejstvom navedenih različitih terapijskih modaliteta. Većina lezija kod kojih je primećena najveća mogućnost regresije promena bile su one koje su opstruirale >50% lumena krvnog suda [29-32]. I pored minimalnih rezultata ovih studija na polju regresije ateroskleroze, modifikacija faktora rizika bila je udružena sa značajnim smanjenjem kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (Tabela 1). U FATS studiji, smanjenje procenta stenoze koronarnih arterija u grupi bolesnika na terapiji lovastatinom/holestipolom od svega 3% u odnosu na placebo bilo je praćeno redukcijom mortaliteta od čak 70% [33]. Istovremeno multifaktorijalnom analizom svih faktora rizika u FATS studiji potvrđeno je postojanje direktne značajne povezanosti između stepena sniženja LDL (ili apolipoproteina B), povećanja HDL i regulacije sistolnog krvnog pritiska, sa regresijom aterosklerotskih lezija koronarnih krvnih sudova [33].

Pored navedenih, mogućnost indukcije regresije ateroskleroze ispitivana je i primenom mnogih monoterapijskih protokola: statina, ACE inhibitora, hormonske terapije, antioksidanata kao i kalcijumskih antagonista (studije SCAT, QUIET, HATS, WELL-HAT, PREVENT, NICOLE) [11,34-39]. Sa izuzetkom statina koji su u svim studijama pokazali povoljan efekat na usporavanje progresije ateroskleroze, nijedan drugi pristup nije uticao na usporavanje aterosklerotskog procesa.

Statini i regresija ateroskleroze

Efekat inhibitora HMG-CoA reduktaze, tj. statina, na smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta dokazan je u brojnim studijama sekundarne i primarne prevencije [40,41]. Istovremeno, vršena su mnogobrojna ispitivanja koja su imala za cilj da pokažu efekat ovih lekova na evoluciju procesa ateroskleroze (tabele 3,4). Povoljan efekat ove grupe lekova i teoretska osnova za pozitivan uticaj na usporavanje progresije ateroskleroze objašnjava se ne samo metaboličkim, hipolipemičnim efektima statina, već i mnogobrojnim vaskularnim, tj. pleiotrofnim efektima (Tabela 2) [42-44]. Osnovni pleiotrofni mehanizam dejstva ovih lekova je povećanje ekspresije sintetaze azot monoksida, povećana produkcija NO i sledstvena reverzija endotelne disfunkcije [42-44]. Statini smanjuju i vrednosti visoko specifičnog C-reaktivnog proteina, (*high specific* CRP) najsenzitivnijeg markera aktivnosti inflamacije u sklopu aterosklerotskog procesa.

U velikom broju studija statini su se pokazali efikasnim u usporavanju progresije ateroskleroze kod svih podgrupa bolesnika sa manifestnom ishemijskom bolesti srca. U MAAS studiji [45] koja je ispitivala efikasnost simvastatina primenjenog u dozi od 20 mg/d na regresiju ateroskleroze kod osoba sa hiperholesterolemijom i ishemijskom bolešću srca, zapaženi su sledeći rezultati nakon perioda praćenja od 4 godine: terapija simvastatinom indukovala je

Tabela 3. Monoterapija statinima i progresija/regresija ateroskleroze kod bolesnika sa verifikovanom koronarnom bolešću

Table 3. Statin monotherapy effect on progression/regression of atherosclerosis in patients with verified coronary artery disease

Studija Study	N	Protokol Protocol	Metoda vizuelizacije Visualization method	LDL (%)	MLD pl MLD rx (mm)	Razvoj novih lezija (%) Development of new lesions (%)
MARS	270	L, 80 mg/d	QCA	38	0,03	↓23*
MAAS	381	S, 20 mg/d	QCA	31	0,08	↓42**
REGRESS	885	P, 40 mg/d	QCA	25	0,06	-
CIS	254	S, 40 mg/d	QCA	35	0,08	-
PLAC I	408	P, 40 mg/d	QCA	28	0,06	↓55*
CCAT	331	L, 20-80 mg/d	QCA	29	0,04	↓53*
Post-CABG	1.351	L, 40-80 mg/d*	QCA	38	0,18	↓52*

L - lovastatin, S - simvastatin, P - pravastatin, QCA - kvantitativna koronarna angiografija/L - lovastatin, S - simvastatin, P - pravastatin, QCA - quantitative coronary angiography; # holestiramin u dozi od 8 g/dan dodavan radi postizanja ciljnih vrednosti LDL, u venskim graftovima, * zasebna analiza pojedinačnih pacijenata ** međusobna analiza lezija, # cholestyramine 8g/d was added in order to achieve target LDL levels, in saphenous grafts. * individual patient analysis, ** interlesion analysis

MLDpl-MLDth - razlika u srednjem dijametri lumena (placebo-terapija), MLDpl-MLDth - mean lumen diameter difference (placebo-therapy)

MARS - Monitored Atherosclerosis Regression Study, MAAS - Multicenter Anti-atheroma Study, REGRESS - Regression Growth Evaluation Statin Study, CIS - ; PLAC I - Pravastatin Limitations of Atherosclerosis in the Coronary Arteries, CCAT - Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial, Post CABG - Post Coronary Artery Bypass Surgery Trial

Tabela 4. Efekat monoterapije statinima na progresiju/regresiju ateroskleroze kod bolesnika sa asimptomatskom aterosklerozom
Table 4. Statin monotherapy and progression/regression of atherosclerosis in patients with asymptomatic atherosclerosis

Studija Study	N	Praćenje Follow-up	Protokol Protocol	Metoda vizualizacije Visualization method	LDL (%)	Komentar Comments
ACAPS	919	3	L 20-40 mg/d	B-mod ultrazvuk B-mode ultrasound	-28%	REGRESIJA: smanjenje srednjeg CIMT (-0.109 mm godišnje lovastatin vs. +0.106 mm/godišnje placebo)/REGRESSION: reduction of mean CIMT (-0.109 mm lovastatin vs. +0.106 mm placebo annually)
CALIS	305	3	P 40 mg/d	B-mod ultrazvuk B-mode ultrasound	-22%	REGRESIJA: smanjenje srednjeg CIMT (-0.043 mm godišnje pravastatin vs. +0.008 mm/godišnje placebo)/REGRESSION: reduction of mean CIMT (-0.043 mm pravastatin vs. +0.008 mm placebo annually)
KAPS	424	3	P 40 mg/d	B-mod ultrazvuk B-mode ultrasound	-21%	USPOREDNA PROGRESIJA: redukcija progresije za 45% u ACI i za 66% ACC; N/DW/D PROGRESSION: progression reduction by 45% in the ACI and 66% in the ACC
Callister	149	1	Različiti statini	EBCT	-	REGRESIJA: smanjenje CVS za 7% u bolesnika sa LDL > 3.1 mmol/L REGRESSION: CVS reduction by 7% in patients with LDL > 3.1 mmol/L
Corti	45	2	S 80 mg/d	NMR	-38%	REGRESIJA: značajna redukcija LA VWT i VWA REGRESSION: significant LA, VWT and VWA reduction

L - lovastatin, P - pravastatin, S - simvastatin, CIMT - debljina karotidne intime i medije, ACI - intrašnja karotidna arterija, ACC - zajednička karotidna arterija, CVS - skali kalcijum volumen, LA - lumen arterije, VWT - debljina zida arterije, VWA - površina zida arterije; L - lovastatin, P - pravastatin, S - simvastatin, CIMT - carotid intima media thickness, ACI - internal carotid artery, ACC - common carotid artery, CVS - calcium volume score, LA - artery lumen, VWT - vessel wall thickness, VWA - vessel wall area. ACAPS - Asymptomatic Carotid Artery Progression Study, CALIS - Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study, KAPS - Kuopio Atherosclerosis Prevention Study

manje smanjenje srednjeg prečnika lumena krvnog suda za 0,06 mm u odnosu na placebo, manje smanjenje minimalnog prečnika lumena krvnog suda za 0,02 mm kao i manje povećanje stenotičnih lezija za 2,6%; progresija bolesti bila je reda (41 vs 54 bolesnika) dok je regresija bila češća (33 vs 20 bolesnika); značajno više novih značajnih stenoza (48 vs 28 lezija) i totalnih okluzija (18 vs 8) registrovano je u placebo grupi; efekat simvastatina bio je izraženiji u slučajevima postojanja stenoza $\geq 50\%$ koronarnih arterija [45]. Efekat statina na evoluciju aterosklerotskih lezija bio je sličan i kod osoba sa koronarnom bolešću i normalnim ili lako uvećanim vrednostima holesterola (REGRESS studija) [46]. Veoma interesantan je i povoljan efekat statina na progresiju ateroskleroze venskih graftova nakon hirurške revaskularizacije miokarda [47]. U Post-CABG studiji bolesnici koji su primali agresivnu hipolipemičnu terapiju imali su manji procenat graftova kod kojih je registrovana progresija ateroskleroze (27% vs 39%), manji procenat okluzija ili novih stenoza (20% vs 27%), kao i veći procenat graftova u kojima je verifikovano značajno poboljšanje/regresija [47]. Istovremeno sa usporavanjem progresije ateroskleroze venskih graftova uočen je i klinički povoljan efekat agresivne statinske terapije. Potreba za ponovnom hirurškom revaskularizacijom miokarda i/ili PTCA nakon 4,5 godine praćenja bila je manja kod osoba koje su bile podvrgnute agresivnoj statinskoj terapiji (6,5% vs 9,2%) [47].

Posebno zanimljivi su rezultati efekta statina na proces ateroskleroze kod osoba bez simptoma. U 4 od 5 završenih studija (Tabela 4), nakon primene različitih statina registrovana je ukupna regresija ateromatoznih lezija [48-52]. U studiji Callistera i saradnici [51] evolucija aterosklerotskih plakova praćena je pomoću EBCT. Smanjenje CVS bilo je značajno kod svih bolesnika koji su primali statine (25% vs 52% placebo) [51]. Međutim, evidentna

regresija definisana kao smanjenje CVS za $\geq 7\%$ primećena je samo kod osoba kojima je nivo LDL bio snižen na $\leq 3,1$ mmol/L [51]. Korak dalje otišli su Corti i saradnici [52], koji su potvrdili veliku senzitivnost NMR u proceni stenoze i praćenju evolucije asimptomatske ateroskleroze. Tokom 2 godine praćenja, posmatran je efekat simvastatina u dozi od 80 mg/d na 44 aortna i 32 karotidna plaka kod 21 osobe bez simptoma [52]. Promene na karotidnom i aortnom stablu izražavane su kroz površinu lumena (LA-lumen area), debljinu zida krvnog suda (VWT-vessel wall thickness) i površinu krvnog suda (VWA-vessel wall area). Značajno smanjenje VWT (10% aortni i 8% karotidni plakovi) i VWA (11% aortni i 11% karotidni plakovi) registrovano je već nakon 12 meseci intenzivne terapije simvastatinom. Minimalno (od 4 do 6%), ali značajno povećanje LA, verifikovano je 24 meseca nakon započinjanja terapije [52]. Rezultatima ove studije i praćenjem evolucije ateroma pomoću NMR moguće je bliže pojasniti reverznu evoluciju aterosklerotskog plaka pod dejstvom statina. Prva evidentirana promena tokom perioda praćenja bila je intramuralna regresija veličine plaka što se manifestovalo smanje-njem površine zida i debljine zida arterije, dok je tek u kasnijim fazama pod dejstvom remodelovanja same arterije došlo i do povećanja površine lumena krvnog suda.

Da je efekat statina na regresiju ateroskleroze doznno zavisao, pokazali su rezultati više studija koji su poredili standardne i agresivne terapijske protokole [53-55]. U REVERSAL studiji, efekat atorvastatina (80 mg/d) i pravastatina (40 mg/d) na proces ateroskleroze tokom 18 meseci praćen je pomoću IVUS-a [55]. Intenzivna terapija atorvastatinom uslovlila je značajno smanjenje volumena ateroma (-0,4% tj. -0,9 mm³ atorvastatin vs +2,7% tj. +4,4 mm³ pravastatin), kao i značajno niži procenat opstrukcije lumena krvnog suda (+0,2% atorvastatin

vs +1,6% pravastatin) [55]. Pored navedenog, stepen inflamacije aterosklerotskog plaka meren pomoću visokosenzitivnog CRP-a značajno je smanjen pod terapijom atorvastatinom (-3,4% vs 5,2%) [55]. Rezultati REVERSAL studije pokazali su da se agresivnom terapijom atorvastatinom verovatno može potpuno zaustaviti proces ateroskleroze, kao i da je primena IVUS-a ili drugih visokosenzitivnih metoda u određivanju strukture plaka i volumena ateroma, posebno u fazi "pozitivnog remodelovanja" koronarnog krvnog suda, neophodna radi što preciznijeg određivanja evolucije aterosklerotičnog plaka. Takođe, verovatno je da se razlika viđena u efektu pojedinih statina na aterosklerotski proces može objasniti različitim dozama lekova, ali i mogućim drugačijim pleiotrofnim efektima pojedinih statina [54,55]. Istovremeno, kliničke implikacije agresivne statinske terapije potvrđene su u PROVE IT-TIMI 22 studiji. U ovoj studiji bolesnicima sa preležanim infarktom miokarda davane su umerene ili visoke doze statina (atorvastatin 80 mg/d, pravastatin 40 mg/d) [56]. Nakon 30 meseci praćenja, ukupna smrtnost ili pojava bilo koje kardiovaskularne komplikacije bila je niža za 16% kod bolesnika na agresivnoj statinskoj terapiji [56].

Genske modifikacije i ateroskleroza

U poslednje vreme ispitivan je uticaj različitih genskih modifikacija na evoluciju aterosklerotskog plaka. Osnovu za ova ispitivanja predstavljaju nalazi udruženosti pojedinih varijanti zajedničkog gena za holesterol-estar transfer protein (CETP) i niskog nivoa HDL sa ubrzanom progresijom ateroskleroze. Jedan od mogućih terapijskih pristupa u ovih osoba je primena rekombinantnog apolipoproteina A-I (Milano) [57].

Ovaj sintetski apolipoprotein povećava stepen reverznog transporta holesterola i na taj način nivo HDL-a. Pored toga, povoljno deluje na lokalni fibrinolitički sistem, kao i na oksidacione i vazodilatatorne mehanizme unutar endotela [57]. Studije primene Apo A-I (Milano) u indukciji reverzije ateroskleroze trenutno su u toku.

Zaključak

Uvođenjem u svakodnevnu kliničku praksu visokosenzitivnih metoda za dijagnozu i praćenje proširenosti aterosklerotskih lezija kao što su B-mod ultrazvuk, *electron-beam* kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonancija moguće je pratiti početne stadijume ateroskleroze i samu strukturu aterosklerotskog procesa. Na ovaj način može se procenjivati efekat različitih terapijskih modaliteta na progresiju/regresiju aterosklerotskog plaka.

Na osnovu rezultata studija koje su ispitivale indukciju regresije aterosklerotskog procesa kod ljudi, jasno je da se modifikacijom faktora rizika može usporiti progresija ateroskleroze. Najveći terapijski efekat na evoluciju aterosklerotskog plaka do sada su pokazali statini, posebno kod osoba bez simptoma, u početnim fazama ateroskleroze, gde je sve više dokaza da statini mogu izazvati pravu regresiju ateroskleroze. Za efekat statina na prirodni tok ateroskleroze verovatno su podjednako bitni njihovi metabolički i pleiotropni tj. vaskularni efekti. Regresija ili usporena progresija ateroskleroze verovatno je, uz druge povoljne osobine statina, kao što su stabilizacija plaka i reverzija endotelne disfunkcije, najvećim delom odgovorna za povoljni efekat ovih lekova na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Literatura

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular disease. I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53.
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular mortality in Europe: task force of the European society of cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
3. Malinow MR. Regression of atherosclerosis in humans: fact or myth? *Circulation* 1981;64:1-3.
4. Malinow MR. Experimental models of atherosclerosis regression. *Atherosclerosis* 1983;48:105-18.
5. Constantinides P. Overview of studies on regression of atherosclerosis. *Artery* 1981;9:30-43.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
7. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;247:349-58.
8. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995;332:512-21.
9. Schell WD, Myers JN. Regression of atherosclerosis: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:483-96.
10. de Feyter PJ, Vos J, Deckers JW. Progression and regression of the atherosclerotic plaque. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl I):26-30.
11. Grobbee DE, Bots ML. Statin treatment and progression of atherosclerotic burden. *Drugs* 2003;63:893-911.
12. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
13. Toutouzas PC, Tousoulis D, Davies GJ. Nitric oxide synthesis in atherosclerosis. *Eur Heart J* 1998;19:1504-11.
14. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:1799-808.
15. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.

16. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for the new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.
17. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm-dahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
18. Lansky AJ, Desai K, Leon MB. Quantitative angiography in regression trials: a review of methodologic consideration, endpoint selection and limitations. *Am J Cardiol* 2002; 89(Suppl B):4-9.
19. Waters D, Lesperence J, Craven TE, Hudon G, Gillam LD. Advantages and limitations of serial coronary arteriography for the assessment of progression and regression of coronary atherosclerosis. Implication for clinical trials. *Circulation* 1993; 87(Suppl II):II38-II47.
20. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histological markers of plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:655-62.
21. Sanmarco ME, Brooks SH, Blankenhorn DH. Reproducibility of a consensus panel in the interpretations of coronary angiograms. *Am Heart J* 1978;96:430-7.
22. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-9.
23. Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med* 1999;245:269-76.
24. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam study. *Stroke* 2001;32:1532-8.
25. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-16.
26. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, van Ooijen P, Munne A, van Geuns RJ, et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet* 2001; 357: 599-603.
27. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:126-40.
28. Fayad ZA, Fuster V. The human high-risk plaque and its detection by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001; 88(Suppl 2):E42-5.
29. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestiramine, in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992;339:563-9.
30. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, et al. Regular physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86:1-11.
31. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary artery disease? *Lancet* 1990;336:129-33.
32. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, et al. Effects of therapy with cholestiramine on progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69:313-24.
33. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
34. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The Simvastatin/Enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-54.
35. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, Pitt B, Dinsmore RE, Lees RS. Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial. *Am J Cardiol* 1999; 83:43-7.
36. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
37. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. Women's estrogen-progestin lipid-lowering hormone atherosclerosis regression trial research group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349: 535-45.
38. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503-10.
39. Dens JA, Desmet WJ, Coussement P, De Scheerder IK, Kostopoulos K, Kerdsinchai P, et al. Long term effects of nisoldipine on the progression of coronary atherosclerosis and the occurrence of clinical events: the NICOLE study. *Heart* 2003; 89:887-92.
40. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in high risk 20 556 individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;356:7-22.
42. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998;141:203-7.

43. La Rosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol* 2001;88:291-3.

44. Lefler AM, Scalia R, Lefler DJ. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001;49:281-7.

45. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344:633-8.

46. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.

47. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.

48. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679-89.

49. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996;101:627-34.

50. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerosis progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-64.

51. Callister TQ, Raggi P, Coöl B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972-8.

52. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two year's follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:2884-7.

53. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.

54. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:77-81.

55. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80.

56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.

57. Chiesa G, Sirtori CR. Recombinant apolipoprotein A-I (Milano): a novel agent for the induction of regression of atherosclerotic plaques. *Ann Med* 2003;35:267-73.

Summary

Introduction

The natural history of atherosclerosis can be assessed using different methods including quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, B-mode ultrasound, electron-beam computed tomography and magnetic resonance imaging.

Regression of atherosclerosis

Although the first investigations regarding effects of low cholesterol diet on atherosclerosis progression in animals were performed almost 100 years ago, researches on potential induction of atherosclerosis regression in humans began only recently, in the past 20 years. To date, many studies assessing different drugs and study protocols on natural evolution of atherosclerosis have been performed. They include use of diet and physical activity, different hypolipemic drugs, especially

statins, ACE inhibitors, calcium channel blockers, hormone replacement therapy, antioxidants, and recently, use of recombinant apolipoproteins.

Statins and atherosclerosis

It has been established that statins given to patients with, or even without verified coronary artery disease, slow progression of atherosclerosis. These effects of statins are likely due to a combination of their metabolic and pleiotropic properties and might in part explain the positive effects of these drugs on overall cardiovascular mortality and morbidity. Furthermore, applied in high doses, these drugs may induce real atherosclerosis regression, especially in asymptomatic patients in the early stages of the disease.

Key words: Arteriosclerosis : pathology + prevention and control + therapy + diet therapy

Rad je primljen 30. VI 2004.

Prihvaćen za štampu 19. VII 2004.

BIBLID:0025-8105(2006):LIX 1-2:38-45.