

# Regrese koronární aterosklerózy a možnosti jejího zobrazení se zaměřením na výsledky studie GLAGOV

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

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

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

## Souhrn

Autoři podávají přehled studií hodnotících regresi koronární aterosklerózy se zaměřením na aspekty zobrazovacích technik. Dále detailně hodnotí výsledky dosažené ve studii GLAGOV, která hodnotila regresi při terapii evolokumabem.

**Klíčová slova:** intravaskulární ultrasonografie – koronární ateroskleróza – regrese

## Examination methods for coronary atherosclerosis regression with special focus on GLAGOV trial

### Summary

Authors summarize trials assessing regression of coronary atherosclerosis. Special interest is devoted to imaging techniques. Authors describe in a detail methodology and results of GLAGOV trial.

**Key words:** coronary atherosclerosis – intravascular ultrasound – regression

### Úvod

Ateroskleróza a její komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí a nemocnosti v průmyslově vyspělých zemích. Náklady na léčbu následků aterosklerózy dosahují astronomické výše. Výzkum aterosklerózy dosáhl výrazných úspěchů při objasňování patofyziologie a velmi přesně jsou popsána jednotlivá stadia vývoje aterosklerózy. Mnohem méně je však prozkoumána regrese aterosklerózy, která byla dlouhou dobu považována za nemožnou. Řada klinických studií s pacienty léčenými statiny prokázala jednoznačný benefit z této léčby ve smyslu snížení mortality a snížení výskytu kardiovaskulárních příhod [1]. Důvody příznivého ovlivnění klinických důsledků aterosklerózy však nejsou dosud plně vysvětleny. Zjištěné změny velikosti aterosklerotických plátů jsou malé a údaje o změně složení aterosklerotických plátů jsou často protichůdné. Nicméně je známým faktem, že regrese koronární aterosklerózy je spojena se sníženým výskytem kardiovaskulárních příhod [2]. Účelem tohoto přehledu je podat informace o nových studiích na poli zkoumání regrese koronární aterosklerózy a vysvětlit některá úskalí jejího zkoumání na příkladu recentní studie GLAGOV [3].

### Klinické studie hodnotící regresi koronární aterosklerózy

Klinické studie sledující ovlivnění aterosklerózy statiny přinesly první in vivo pozorování o možné regresi koronární aterosklerózy. Studie prokazující regresi koronární aterosklerózy, jakými jsou ASTEROID [4], SATURN [5] či ELAN [6], kromě potvrzení měřitelné regrese koronární aterosklerózy, přinesly zjištění, že k ní dochází při dosažení hladin LDL-cholesterolu zhruba 2 mmol/l. Průměrné hodnoty dosažených změn objemu aterosklerotických plátů jsou však v řádech 1–2 % při roční terapii. Tato hodnota je překvapivě nízká při výrazném prokázaném klinickém benefitu statinů. Proto byla pozornost napřena směrem ke složení aterosklerotických plátů. Ideální metodou se zdála být tak zvaná virtuální histologie (VH). Důvodem byla schopnost této metody rozlišovat 4 základní složky aterosklerotického plátu, a to fibrózní, fibro-lipidovou, nekrotickou a kalcifikovanou tkáň [7]. Navíc je tato diagnostická technika jen softwarovým doplněním intravaskulární ultrasonografie (IVUS), takže oba výsledky je možno hodnotit při jednom typu vyšetření. Vliv statinů na změny složení aterosklerotických plátů se však touto metodou nepodařilo plně objasnit, neboť provedené studie dospěly k rozdílným závěrům [8]. Situ-

aci navíc komplikuje fakt, že momentálně existují na trhu 4 různé systémy hodnotící složení aterosklerotických plátů na základě analýzy ultrasonografického (USG) signálu a jejich výsledky jsou jen velmi problematicky kompatibilní [9]. Její další limitací je řada artefaktů, které snižují přesnost hodnocení složení plátů. V poslední době je značný odklon od používání virtuální histologie a zdá se, že tato metoda hodnocení složení plátů první generace již nebude nadále používána.

Z dalších metod, které je možno použít k hodnocení složení plátů, je **spektroskopie**, která pro analýzu složení vyšetřovaného materiálu používá hodnocení absorpce světla. Při tzv. NIRS spektroskopii (near-infrared spectroscopy) se používá světlo o vlnové délce 780–2 500 nm. Katétr střídavě vysílá světlo této vlnové délky a týž katétr přijímá odražené světlo. Srovnáváním obou typů světla je získáno tzv. absorpční spektrum, které je závislé na typu látky, kterou světlo ozářilo. Při hodnocení aterosklerotických plátů je detekováno absorpční spektrum cholesterolu a jeho esterů. Výsledné zobrazení barevně kóduje pravděpodobnost jejich výskytu v plátu. Pro získání prostorové informace se tento typ vyšetření kombinuje v jednom katétu se sondou pro IVUS [10]. Ve studii YELLOW [11] bylo pomocí NIRS prokázáno, že intenzivní statinová léčba vede k prokazatelnému snížení obsahu lipidů v plátu již v kontrolním vyšetření po 7 týdnech. Jednalo se ovšem o objemné pláty (angiografická stenóza byla minimálně 70 %). Tato metoda však přes svou velkou přesnost v detekci lipidů nenašla širší uplatnění v klinické praxi. Ve fázi zkoušení je její kombinace nikoliv s IVUS, ale s **optickou koherentní tomografií** (OCT).

OCT je naopak zobrazovací metoda, která je v intervenční kardiologii stále více na vzestupu. Jedná se o metodu, která analyzuje odražené infračerveného světlo, a tím získává velmi podrobné informace o zobrazované cévě s rozlišovací schopností až 15–20 mikrometrů [12]. Nevýhodou této vyšetřovací metody je nemožnost měřit objem plátů, což je jeden ze základních parametrů při hodnocení regrese koronární aterosklerózy. OCT ovšem nabízí možnosti, které IVUS nabídnout nemůže. V současné době se jedná především o hodnocení tloušťky fibrózní čepičky plátu. Tento parametr je zřejmě jedním z nejdůležitějších faktorů pro rozvoj akutního koronárního syndromu. Při statinové terapii bylo prokázáno zvýšení tloušťky fibrózní čepičky [13], což může přispívat k tak zvané stabilizační roli statinů na aterosklerotické pláty. Z dalších možností využití OCT v analýze změn aterosklerotických plátů při hypolipidemické terapii je hodnocení množství makrofágů a drobných povrchových defektů v plátu [14].

Z další hypolipidemické terapie jsou publikována nová data o vlivu ezetimibu na objem a složení aterosklerotických plátů. V nově publikovaných studiích přidání ezetimibu ke statinové terapii akcentovalo regresi objemu plátu se sporným vlivem na složení plátu u pacientů se stabilní anginou pectoris a stejně tak u pacientů s akutním koronárním syndromem [15,16]. V níže komentované studii PRECISE-IVUS [17] přidání ezetimibu

ke statinové terapii vedlo k výraznější regresi plátů než statinová monoterapie. Tyto nálezy vysvětlují příznivý vliv duální hypolipidemické terapie na snížení klinických příhod, jak byla zaznamenána ve studii IMPROVE IT [18].

Momentálně nejmodernější a rovněž neúčinnější hypolipidemika na trhu – monoklonální protilátky proti proteinu konvertáze subtilizin-kexin typu 9 (PCSK9) byly rovněž zkoumány ve vztahu k ovlivnění objemu a složení aterosklerotických plátů. S těmito studiemi rovněž přicházejí další práce, které ukazují na velký terapeutický potenciál této skupiny. V jedné z podstudií ATHEROMOM-IVUS bylo prokázáno, že sérové hladiny PCSK9 nezávisle na hladině LDL-cholesterolu korelují se zastoupením nekrotické tkáně v plátu [19]. Momentálně největší studii, která zkoumala regresi koronární aterosklerózy při léčbě PCSK9 inhibitory – konkrétně evolokumabem, je studie GLAGOV, která byla publikována v loňském roce.

**Studie GLAGOV** (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) [3] hodnotila efekt evolokumabu na velikost plátu a složení plátu u pacientů léčených statiny ve stabilní dávce. Do studie bylo zařazeno 970 nemocných se stabilní anginou pectoris a s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris a infarkt myokardu bez ST elevací – NSTEMI). Komplexní vyšetření bylo provedeno u 846 nemocných. Vstupní kritéria: angiograficky patrná 20–50% stenóza (při vizuálním hodnocení) v tepně, která byla vhodná k provedení IVUS, dalším kritériem byla hladina cholesterolu  $\geq 2,07$  mmol/l, nebo v rozmezí 1,55–2,07 mmol/l v kombinaci s jedním z dalších rizikových faktorů (diabetes mellitus, akutní koronární syndrom v anamnéze, potvrzení nekoronární aterosklerózy) či s 3 menšími rizikovými faktory (aktivní kouření, arteriální hypertenze, nízká hladina HDL-cholesterolu, pozitivní rodinná anamnéza ischemické choroby srdeční, vysoká hladina vysoce senzitivního CRP). Těchto pacientů s nižší hladinou LDL-cholesterolu však mohlo být do studie zařazeno maximálně 250. Všichni nemocní museli být na stabilní léčbě statiny alespoň po dobu 4 týdnů. Následně byli v poměru 1 : 1 randomizováni k podávání evolokumabu v dávce 420 mg subkutánně 1krát za měsíc, nebo k placebu po dobu 78 týdnů. Primárním cílem ve studii byla změna procentuálního objemu aterosklerotického plátu (PAV), který je počítán podle rovnice:

$$PAV = \frac{\Sigma(EEM_{area} - Lumen_{area})}{\Sigma EEM_{area}} \times 100,$$

v níž  $EEM_{area}$  je plocha tepny. Změna byla počítána jako prostý rozdíl PAV při kontrolním vyšetření a při vstupním vyšetření. Dalším cílem byla změna celkového objemu aterosklerotického plátu (TAV). Tato veličina však není (vzhledem k rozdílné délce plátu u jednotlivých nemocných) srovnatelná, a proto je TAV ještě tak zvané normalizován na průměrnou délku plátu. Regrese aterosklerózy byla definována jako jakýkoliv pokles hodnot PAV nebo TAV. Ve studii byla navíc provedena další post hoc analýza hodnotící změnu PAV a procento pacientů s patrnou regresi u nemocných se vstupní hladinou LDL-cholesterolu < než 1,8 mmol/l.

Primární cíl (změna PAV) byl snížen v evolokumabové skupině o 0,95 %, kdežto v placebové skupině došlo k jeho vzestupu o 0,05 %, což bylo statisticky vysoce významné ( $p < 0,001$ ). Sekundární cíl (změna TAV) poklesl o 5,8 mm<sup>3</sup> v evolokumabové větvi a o 0,9 mm<sup>3</sup> v placebové větvi, což bylo rovněž vysoce statisticky významné ( $p < 0,001$ ). Regrese aterosklerózy byla nalezena významně častěji ( $p < 0,01$ ) u pacientů léčených evolokumabem (u 67,3 % podle PAV a 61,5 % podle TAV) než u pacientů léčených pouze statiny (47,3 % podle PAV a 48,9 % pro TAV). Přes tyto významné rozdíly zavládlo po zveřejnění výsledků přece jen trochu zklamání. Při dramatickém rozdílu v dosažených hodnotách LDL-cholesterolu 0,95 mmol/l vs 2,4 mmol/l ( $p < 0,001$ ) sami autoři původně očekávali regresi v aktivně léčené skupině alespoň 2 % PAV, a to podle korelace výsledného LDL-cholesterolu a stupně regrese dosaženého v předchozích studiích. Proč k tomu však nedošlo?

K zodpovězení této otázky je třeba se hlouběji podívat na design studie. Jedna z věcí, která je překvapivá, jsou relativně malé objemy aterosklerotických plátů. Je totiž známým faktem, že velikost dosažené regrese je úměrná vstupnímu objemu plátu, tj. větší pláty regredují více než menší [20,21]. Průměrná hodnota vstupního PAV byla ve studii 36,4 %. Je dobré připomenout, že podle doporučení pro provádění IVUS je za aterosklerotický plát považována léze s PAV > 40 %. Podle této definice tedy můžeme říci, že ve studii GLAGOV byla hodnocena koronární ateroskleróza, která často nedosahovala velikosti aterosklerotických plátů. Názorně je tento vztah vidět v samotné studii GLAGOV. U pacientů s objemem plátu větším, než byl medián PAV, byl při léčbě evolokumabem pokles PAV 1,6 %, u pacientů se vstupní hodnotou PAV menší než medián nebyla patrna žádná změna plátu (změna PAV 0,06 %). Velmi zajímavé zjištění je, že pacienti léčení jen statiny se vstupním PAV větším než medián, měli pokles PAV o 0,56 %, což je více než u pacientů léčených evolokumabem se vstupní hodnotou PAV menší než medián! Tento rozdíl sice nebyl statisticky významný ( $p = 0,7$ ), nicméně ukazuje, že vstupní hodnota PAV mohla mít větší vliv než způsob léčby.

Srovnáme-li výsledky studie GLAGOV se studií PRECISE-IVUS [17], v níž byli pacienti randomizováni na léčbu statiny vs statiny v kombinaci s ezetimibem, zjistíme, že pokles PAV byl ve skupině léčené kombinací léčbou 1,4 %, tj. výrazně více než ve studii GLAGOV. A to přes to, že dosažená průměrná hladina LDL-cholesterolu (LDL-C) byla v této studii výrazně vyšší (2,12 mmol/l) než v evolokumabové větvi studie GLAGOV (0,95 mmol/l). Rozdílem je opět vstupní hodnota PAV, která byla ve studii PRECISE-IVUS 51,3 %. Dalším faktorem může být poměrně vysoké zastoupení pacientů s akutním koronárním syndromem ve studii PRECISE-IVUS (asi 50 %), neboť u nich je popisována větší regrese plátů při hypolipidemické terapii [7]. Tato data zatím nejsou pro studii GLAGOV publikována.

Dalším, byť nepřímým argumentem, pro neúplně šťastná indikační kritéria pro zařazení do studie, jsou výsledky nemocných, kteří měli vstupně LDL-C < 2,07 mmol/l.

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

Známostí je rovněž to, že regrese koronární aterosklerózy je více vyjádřena u žen [22], což (sice nesignifikantně s hodnotou „ $p$ “ = 0,17) potvrzují i výsledky ze studie GLAGOV. Větší zastoupení žen než 28 % by tedy rovněž přineslo nález větší regrese.

Ve studii GLAGOV byla hodnota LDL-C, od které začne být patrna regrese plátů, 2,32 mmol/l, což je více než ve studiích se statiny. Možná by se mohlo jednat o náznak ještě jiného mechanismu regrese koronární aterosklerózy než jen o snížení LDL-C. Ve studii GLAGOV bylo prokázáno, že evolokumab snižuje hladinu aterogenního lipoproteinu Lp(a), jehož hodnota není ovlivněna statiny. Ve studii GLAGOV poklesla hodnota Lp(a) v evolokumabové větvi o 0,28 μmol/l a ve statinové o 0,04 μmol/l ( $p = 0,001$ ). To by mohl být hypotetický další výrazný benefit z terapie inhibitorů proteinu PCSK9.

Studie GLAGOV tedy přinesla potvrzení výrazného efektu evolokumabu ve snižování LDL-C, které vedlo ke statisticky signifikantnímu poklesu objemu aterosklerotického plátu (i když v menším rozsahu, než autoři původně očekávali). Tyto faktory však vedly k významné redukci kardiiovaskulárních příhod ve studii FOURIER [23]. Evolokumab v kombinaci se statinem vedl k nižšímu výskytu kombinovaného cíle (9,8 %) než při monoterapii statiny (11,3 %;  $p < 0,001$ ), a to zejména snížením výskytu infarktu myokardu (3,4 % vs 4,6;  $p < 0,001$ ), cévní mozkové příhody (1,5 % vs 1,9 %;  $p = 0,01$ ) a nutnosti koronární revaskularizace (5,5% vs 7,0 %;  $p < 0,001$ ).

Tyto výsledky znovu otevírají diskusi nad mechanismem tohoto účinku, který se zdá být disproporcionální k dosaženým změnám v objemu aterosklerotických plátů. Studie GLAGOV se na některé tyto otázky rovněž snažila odpovědět ve své podstudii, které hodnotila změny aterosklerotických plátů pomocí virtuální histologie u 334 pacientů. Při hodnocení rozdílu mezi změnami jednotlivých složek plátů nebyl nalezen žádný významný rozdíl.

## Závěr

Studie používající zobrazovací metody – především IVUS – prokázaly, že regrese koronární aterosklerózy je možná

a měřitelná. Nalezené změny objemu plátů v rozsahu 1–2 % se zdají být nevýznamné. Nicméně je třeba připomenout, že 2% rozdíl v objemu plátu redukuje výskyt kardiálních příhod o 20 % [2]. Rozdíl v objemu plátu je tedy klinicky důležitý a může být rovněž použit jako parametr k hodnocení efektu zkoumané hypolipidemické terapie, tedy ještě dříve, než jsou k dispozici data o výskytu klinických příhod. Stále nevyjasněná je otázka, zda (a případně jakým způsobem) se na snížení klinických příhod podílí i změny ve složení a charakteristice plátů. V současné době probíhá řada studií, které se snaží na tuto otázku odpovědět zejména za použití optické koherentní tomografie a dále také pomocí hodnocení mechanických vlastností aterosklerotických plátů [24].

*Tato publikace byla podpořena grantem grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České Republiky AZV 16–28525A.*

## Literatura

- Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *JACC* 2005; 46(7): 1225–1228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.006>>.
- Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *JACC* 2010; 55(21): 2399–2407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.026>>.
- Nicholls S, Puri R, Anderson T et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(22): 2373–2384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>>.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556–1565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002>>.
- Nicholls S, Ballantyne Ch, Barter P et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2011; 365(22): 2078–2087. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110874>>.
- Otagiri K, Tsutsui H, Kumazaki S et al. Early Intervention With Rosuvastatin Decreases the Lipid Components of the Plaque in Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2011; 75(3): 633–641.
- Nair A, Margolis P, Kuban B et al. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *Eurointervention* 2007; 3(1): 113–120.
- Puri R, Libby P, Nissen SE et al. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging* 2014; 15(4): 380–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jet251>>.
- Garcia-Garcia H, Gogas B, Serruys PW et al. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: similarities and differences. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27(2): 215–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10554-010-9789-7>>.
- Waxman S, Ishibashi F, Caplan JD. Rationale and use of near-infrared spectroscopy for detection of lipid-rich and vulnerable plaques. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(5): 719–728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nuclcard.2007.08.001>>.
- Kini AS, Baber U, Kovacic JC et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *JACC* 2013; 62(1): 21–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.058>>.
- Tearney G, Regar E, Akasaka T et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *JACC* 2012; 59(12): 1058–1072. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.079>>.
- Hattori K, Ozaki Y, Ismail T et al. Impact of Statin Therapy on Plaque Characteristics as Assessed by Serial OCT, Grayscale and Integrated Backscatter – IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5(2): 169–177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.012>>.
- Kataoka Y, Andrews J, Puri R et al. Lipid lowering therapy to modify plaque microstructures. Insights from optical coherence tomography imaging. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(4): 360–372. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV16009>>.
- Ueda Y, Hiro T, Hirayama A et al. Effect of Ezetimibe on Stabilization and Regression of Intracoronary Plaque – The ZIPANGU Study. *Circ J* 2017; 81(11): 1611–1619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0193>>.
- Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18(2): 110–117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2016.11.010>>.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *JACC* 2015; 66(5): 495–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065>>.
- Cannon Ch, Blazing M, Giugliano R et al. for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
- Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2016; 248: 117–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010>>.
- Puri R, Nissen SE, Ballantyne Ch et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur Heart J* 2013; 34(24): 1818–1825. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv084>>.
- Hwang DS, Shin ES, Kim SJ et al. Early Differential Changes in Coronary Plaque Composition According to Plaque Stability Following Statin Initiation in Acute Coronary Syndrome: Classification and Analysis by Intravascular Ultrasound-Virtual Histology. *Yonsei Med J* 2013; 54(2): 336–344. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2013.54.2.336>>.
- Stegman B, Shao M, Nicholls SJ et al. Coronary atheroma progression rates in men and women following high-intensity statin therapy: A pooled analysis of REVERSAL, ASTEROID and SATURN. *Atherosclerosis* 2016; 254: 78–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.059>>.
- Sabatine M, Giugliano R, Keech A et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
- Thondapu V, Bourantas Ch, Foin N et al. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modeling. *Eur Heart J* 2017; 38(2): 81–92. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv689>>.

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

✉ [tomas.kovarnik@vfn.cz](mailto:tomas.kovarnik@vfn.cz)

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Doručeno do redakce 17. 11. 2017

Přijato po recenzi 5. 1. 2018