

# Nové názory na vznik akutního koronárního syndromu

Jan Vojáček, Martin Mates, Vladimír Hraboš

Divize kardiologie Interní kliniky a Kardiocentrum dospělých FN Motol, Praha

Nestabilní koronární pláty u nemocných s akutními koronárními syndromy jsou většinou mnohočetné. Vyšetření intravaskulárním ultrazvukem všech tří koronárních tepen u nemocných s troponin pozitivními formami akutního koronárního syndromu prokazuje, že až čtyři pětiny nemocných mají alespoň jeden další nestabilní plát kromě plátu považovaného za příčinu nestability a tyto pláty jsou lokalizovány prakticky kdekoli v celém koronárním řečišti.

Na vzniku koronární trombózy se významnou měrou podílejí interakce cirkulujících elementů, především monocytů a krevních destiček. Aktivované monocyty exprimují tkáňový faktor, řadu cytokinů, matrixové metaloproteinázy. Byla rozpoznána role receptoru CD 40 na endoteliích, monocytech, buňkách cévního hladkého svalu a dalších buňkách a důležitost jejich interakce s ligandem CD 40 (nověji přejmenované na CD 154), tvořené na aktivovaných destičkách. Matrixové metaloproteinázy, které jsou zodpovědné za proteolýzu extracelulárních komponent čepičky plátu vedoucí k ruptuře plátu, jsou nalézány nejen uvnitř plátu, ale recentně byly již v době probíhající nestability ve velké koncentraci naměřeny i v cirkulující krvi.

Moderní léčebné postupy dnes zahrnují vedle mechanického ošetření koronárního řečiště i účinné ovlivnění protrombotických mechanismů, především pomocí inhibitorů destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa a blokátorů destičkového adenosindifosfátového receptoru.

**Klíčová slova:** akutní koronární syndrom, multifokální koronární postižení, monocyty, krevní destičky.

## NEW INSIGHTS INTO THE PATHOPHYSIOLOGY OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Coronary lesions in patients with acute coronary syndrome are usually multifocal. Intracoronary ultrasound examination of all three coronary arteries in patients with troponine-positive acute coronary syndrome demonstrated in almost 80 % of patients more than one culprit lesion located in any part of coronary vascular bed.

Circulating monocytes and platelets and their interactions are responsible for the development of coronary thrombosis. Activated monocytes express tissue factor, some cytokines and matrix metalloproteinases. The importance of CD40 receptor on monocytes, endothelial cells and smooth muscle cells and its interaction with CD40 ligand shed by platelets was recognized. Matrix metalloproteinases are found not only in the histological specimens of ruptured plaque but their levels are also increased in the plasma of patients with acute coronary syndrome.

Invasive treatment of patients with acute coronary syndrome proved to improve their prognosis. However, adjunctive treatment with potent antiplatelet drugs, such as platelet GP IIb/IIIa receptor inhibitor and ADP pathway blockers also improve long-term survival of patients with acute coronary syndromes.

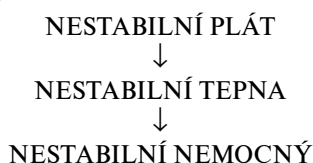
**Key words:** acute coronary syndrome, platelets, monocytes, multifocal coronary involvement.

Interv Akut Kardiolog 2003;2:69–72

## Změna dosavadních názorů na vznik nestability koronární aterosklerózy

Poslední doba přinesla postupně radikální změnu názorů na vznik akutního koronárního syndromu.

Tradiční chápání nestabilních forem koronární nemoci jakožto kaskády:



původně proponované Ambrosem se spoluautory a poté beze zbytku všeobecně přijaté<sup>(1)</sup> se soustředilo na hledání jakési „culprit“ léze. Ukázalo se, že stenóza odpovědná za akutní trombotický uzávěr tepny nemusí být vždy významně

stenozující, že její histologická charakteristika je specifická a byly postupně nalézány sofistikované metody k identifikaci plátů zodpovědných za možný akutní uzávěr věnčité tepny. Ošetření této léze koronární angioplastikou však ne vždy vede ke stabilizaci nemocných.

Uvedené schéma proto dnes již neplatí. Celý proces je mnohem složitější. Na vzniku koronární trombózy se velkou měrou podílejí interakce cirkulujících elementů a nestabilní koronární pláty jsou mnohočetné. Moderní léčebné postupy dnes zahrnují vedle mechanického ošetření koronárního řečiště i účinné ovlivnění protrombotických mechanismů především pomocí inhibitorů destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa a blokátorů destičkového adenosindifosfátového receptoru<sup>(2)</sup>. Výše uvedené schematické znázornění nestability ischemické choroby srdeční bychom dnes mohli spíše znázornit jako:

MNOHOČETNÉ NESTABILNÍ PLÁTY  
+  
AKTIVACE CÍRKULUJÍCÍCH ELEMENTŮ  
=  
NESTABILNÍ NEMOCNÝ

Ukazuje se, že na vzniku koronární trombózy se významnou měrou podílejí interakce cirkulujících elementů především monocytů a krevních destiček. Aktivované monocyty exprimují tkáňový faktor, řadu cytokinů, matrixové metaloproteinázy. Byla rozpoznána role receptoru CD 40 na endoteliích, monocytech, buňkách cévního hladkého svalu a dalších buňkách a důležitost jejich interakce s ligandou CD 40 (nověji přejmenované na CD 154), tvořené na aktivovaných destičkách. Matrixové metaloproteinázy, které jsou zodpovědné za proteolýzu extracelulárních komponent čepičky plátu vedoucí k ruptuře plátu, jsou nalézány nejen uvnitř plátu, ale recentně byly již v době probíhající nestability ve velké koncentraci naměřeny i v cirkulující krvi.

Jakožto aktivní pláty ohrožující nemocné akutním uzávěrem byly rozpoznány měkké pláty s tenkým krytem, které byly bohaté na makrofágy, produkující metaloproteinázy a na lipidy. Tyto pláty byly při termografickém měření teplejší<sup>(3)</sup> a byly identifikovatelné i angioskopicky nebo pomocí radiofrekvenční analýzy signálu získaném při intrakoronárním ultrazvuku<sup>(4)</sup>. Histologické vyšetřování vzorků plátů získaných pomocí direkční koronární aterektomie potvrzovalo vysoké zastoupení makrofágů produkujících metaloproteinázy a lipidů. Angioskopicky patrné žluté pláty mají vysoký obsah lipidů a tenký kryt a odpovídají za nestabilitu koronární nemoci. Tyto pláty byly identifikovatelné až u 93 % nemocných s akutním infarktem myokardu<sup>(5)</sup>.

Byla potvrzena role zánětu, jakožto prvotního mechanismu vedoucího ke vzniku ruptury plátu. Teplota plátu souvisí s přítomností aktivovaných zánětlivých buněk, především s denzitou makrofágů<sup>(6)</sup>. Makrofágy a T lymfocyty jsou přítomny v aktivních plátech a jsou spojeny s přítomností jak zvýšené teploty plátu tak s výskytem některých markerů akutní fáze zánětu. Ukazuje se totiž, že prognóza nemocných s akutním koronárním syndromem závisí nejen na funkci levé komory srdeční, stupni poškození koronárního řečiště a hladině klasických kardiomarkerů, především troponinu T nebo I<sup>(7)</sup>, ale i na výši proteinů akutní fáze – například C-reaktivního proteinu<sup>(8)</sup>. Vztah mezi hodnotami C-reaktivního proteinu a následným výskytem koronárních příhod je ovlivněn předchozí léčbou kyselinou acetylsalicylovou<sup>(9)</sup>.

#### Nestabilní koronární pláty jsou většinou mnohočetné

Při angiograficky prokazatelném jednom nebo vícenásobném významném a ohraničeném zúžení na některé věnčité tepně, lze až u 80 % nemocných pomocí intrakoronárního ultrazvuku nalézt nevýznamné difúzní pláty ve stejném povodí<sup>(10)</sup>. Právě některé z těchto plátů jsou náchylné k ruptuře. Asakura se spolupracovníky<sup>(5)</sup> dokumentoval difúzní poškození koronárního řečiště u nemocných s akutním infarktem myokardu. Autoři našli v angioskopické studii vulnerabilní

pláty nejen v koronární tepně odpovědné za akutní infarkt myokardu, ale i v ostatních koronárních tepnách.

U nemocných zemřelých v akutní fázi infarktu myokardu bylo pomocí cytoflowmetrie nalezeno větší množství T lymfocytů, zánětlivých buněk a aktivace celého koronárního systému oproti osobám zemřelým v chronické fázi ischemické choroby srdeční a osobám bez koronárního poškození<sup>(11)</sup>. Zánět v celém koronárním povodí u nemocných s nestabilními formami koronární nemoci prokázali pomocí měření neutrofilní myeloperoksidázy v sinus coronarius osob s nestabilitou v povodí levé věnčité tepny italští autoři ze skupiny A. Maseriho<sup>(12)</sup>.

Angiograficky našel až u 40 % nemocných s akutním infarktem myokardu mnohočetné pláty ve studii z roku 2000 již Goldstein se spolupracovníky<sup>(13)</sup>. Tento nález potvrdil v klíčové studii podložené koronárním ultrazvukem Rioufol se spoluautory<sup>(14)</sup>. Tito autoři provedli vyšetření intravaskulárním ultrazvukem všech tří koronárních tepen u nemocných s troponin pozitivními formami akutního koronárního syndromu a zjistili, že 79 % nemocných mělo alespoň jeden další nestabilní plát kromě plátu považovaného za příčinu nestability a tyto pláty byly lokalizovány prakticky kdekoliv v celém koronárním řečišti. Počet aktivních plátů dosahoval až šesti u jednoho nemocného a průměrně se pohyboval v počtu 2,08 plátů na jednoho pacienta.

#### Nestabilní koronární pláty jsou častěji v remodelovaných částech cévy

Pomocí srovnání angioskopického nálezu s intrakoronárním ultrazvukem bylo prokázáno, že angioskopicky nestabilní koronární pláty jsou převážně v arteriálních segmentech s kompenzatorní dilatací<sup>(15)</sup>. Podobný nález při vyšetření nemocných s akutním koronárním syndromem pomocí intrakoronárního ultrazvuku prokázal i Nakamura se spolupracovníky<sup>(16)</sup>. V remodelované cévě je často až do vzniku ruptury a trombotického uzávěru zachované dostatečné lumen, takže méně často dochází k otevření kolaterálního zásobení postižené oblasti.

Metabolicky velmi aktivní pláty se vyznačují značnou aktivitou polymorfonukleárních leukocytů a monocytů, s apoptózou monocytů v důsledku působení oxidované LDL a s následnou produkcí metaloproteináz. Ty vedou ke štěpení kolagenu v krytu plátu a k vyplavení tkáňového faktoru do cévního řečiště<sup>(17)</sup>. Tkáňový faktor váže faktor VIIa, který cirkuluje v nízké koncentraci v krvi<sup>(18)</sup>. Komplex VIIa – tkáňový faktor aktivuje faktor IX a faktor X a následně vede k produkci trombinu, tímto mechanismem dochází i k aktivaci krevních destiček (vedle aktivace působením kolagenu a ADP) a vzniku fibrinu.

#### Význam interakce monocytů a krevních destiček

Tkáňový faktor však není uvolňován jen lokálně v místě ruptury plátu, ale je exprimován i na povrchu monocytů po jejich aktivaci některými cytokiny<sup>(18)</sup> a takto patrně potencuje prokoagulační děje u nemocných s akutním koronárním syn-

dromem v koronárním řečišti i mimo prasklý plát<sup>(19)</sup>. U nemocných s akutním koronárním syndromem je zjišťována aktivace cirkulujících monocytů a zvýšené množství T-lymfocytů<sup>(20)</sup> a cytoflowmetricky je zjišťována i přítomnost cirkulujících agregátů monocytů s krevními destičkami<sup>(21)</sup>.

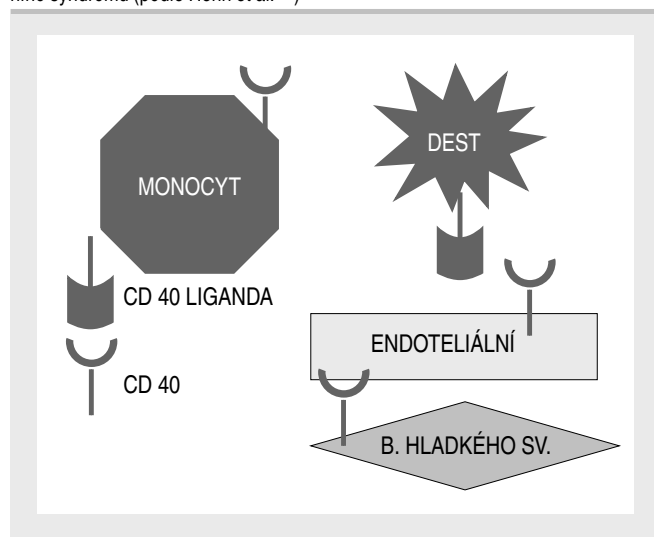
### Význam produkce ligandy CD 40 aktivovanými destičkami

Dalším klíčovým objevem bylo zjištění, že u nemocných s akutním koronárním syndromem krevní destičky ve velké míře exprimují ligandu receptoru CD 40<sup>(22)</sup> a tato liganda přes receptor CD 40 zprostředkuje vazbu destiček na monocyty a endotelie. Receptor CD 40 je exprimován monocyty, endoteliemi a buňkami cévního hladkého svalu (obrázek 1), kdežto 90 % tvorby ligandy CD 40 připadá na aktivované krevní destičky. Interakce receptoru CD40 s jeho ligandou moduluje vznik zánětu v arteriálním řečišti<sup>(23)</sup>. Tuto interakci ovlivňují blokátory destičkového adenosindifosfátového receptoru (ticlopidin, clopidogrel) (obrázek 2).

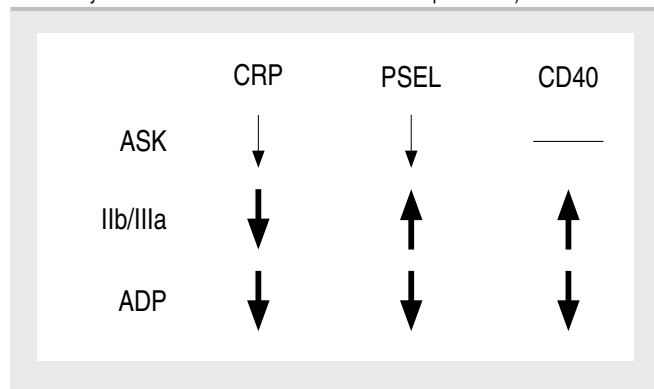
### Význam cirkulující matrixové metaloproteinázy

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) je metaloproteináza (insulin-like growth factor dependent pro-

**Obrázek 1.** Vztah exprese receptoru CD 40 a ligandy CD 40 u akutního koronárního syndromu (podle Henn et al.<sup>(22)</sup>)



**Obrázek 2.** Ovlivnění zánětlivého markeru CRP (C-reaktivní protein), exprese P-selektinu (Psel) a exprese ligandy CD 40 (CD 40) kyselinou acetylosalicylovou (ASK), inhibitory destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (IIb/IIIa) a blokátory destičkového adenosindifosfátového receptoru ADP).



tein 4 proteáza)<sup>(24)</sup>, která je nalézána ve vysokém množství nejen v histologických vzorcích z plátů nemocných zemřelých na akutní infarkt myokardu, ale je ve vysokých koncentracích přítomna i v cirkulující krvi těchto nemocných<sup>(25)</sup>. Nabízí se otázka, do jaké míry se tedy cirkulující metaloproteinázy mohou podílet na mnohočetných rupturách plátů nemocných s akutními koronárními syndromy.

### Význam léčebného ovlivnění inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa a blokátory destičkového adenosindifosfátového receptoru

Koncepci mnohočetných postižení koronárního řečiště a aktivaci cirkulujících elementů podporují i výsledky studií hodnotících léčebné postupy u nemocných s akutními koronárními syndromy. Vedle prokázaného efektu intervenční léčby prakticky u všech forem akutního koronárního syndromu<sup>(26, 27)</sup>, jsou pozoruhodné především výsledky studií hodnotících efekty protideštičkové léčby. Blokátor destičkového adenosindifosfátového receptoru clopidogrel dlouhodobě zlepšoval prognózu nemocných s akutním koronárním syndromem léčených intervenčně či konzervativně<sup>(28, 29)</sup>.

Stejně tak inhibitory destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa abciximab, integrilin a tirofiban prokazatelně zlepšují prognózu nemocných s akutním koronárním syndromem, především pokud tito nemocní podstupují katetizační léčbu. Zvláštní postavení má abciximab, který blokuje nespecificky nejen integrinový receptor IIb/IIIa, ale i vitronectinový receptor ( $\alpha_v\beta_3$ ) endotelií, buněk hladkého svalu a destiček a váže se i na  $\alpha_\mu\beta_2$  (Mac-1) receptor monocytů a neutrofilů a „natural killer cells“.

Poslední metaanalýzy a výsledky několikaletého sledování ukazují dlouhodobý efekt abciximabu. Metaanalýza osudu 5 799 nemocných ze studií EPIC, EPILOG a EPISTENT po maximální době sledování sedm let (medián 4,8 roku) prokázala narůstající rozdíly v přežívání ve prospěch nemocných léčených bolusovou dávkou a 12ti hodinovou infuzí abciximabu<sup>(30)</sup>. Po třech letech bylo možné sledovat 96,6 % nemocných z původně zařazených do uvedených studií a mortalita byla 6,4 % v placebové skupině a 5,0 ve skupině s bolusovou dávkou a infuzí abciximabu ( $p=0,03$ ). Při sledování s mediánem 4,8 roku byla mortalita 12,6 % v placebové skupině a 10 % ve skupině s abciximabem ( $p=0,01$ ). Metaanalýza studií EPIC, EPILOG a EPISTENT prokázala i pokles jednorocní mortality u diabetiků po podání abciximabu oproti placebu<sup>(31)</sup>. U 1 462 diabetiků zařazených do uvedených studií byla roční mortalita 4,5 % pokud nebyl při koronární intervenci podán abciximab a 2,5 % u diabetiků jimž byl preventivně podán bolus a infuze abciximabu ( $p=0,031$ ). Největší pokles byl zaznamenán u diabetiků podstupujících intervenci na více koronárních tepnách. Jednorocní mortalita poklesla z 7,7 % u nemocných na placebo až na 0,9 % při podání abciximabu ( $p=0,018$ ).

### Závěr

Výsledky předložených pozorování a studií postupně skládají mozaiku měnící naše představy o vzniku akutního koronárního syndromu. Ukazuje se, že hlavní roli hraje aktivace

cirkulujících destiček a monocytů, které produkují celou řadu působků a vedou k aktivaci více plátů ve většinou difúzně postiženém koronárním řečišti. Vedle mechanického ošetření

plátů intervenčním výkonem hraje zásadní roli i ovlivnění aktivity destiček, monocytů a endotelii pomocí moderních farmak s prokázaným dlouhodobým účinkem.

#### Literatura

1. Ambrose JA, et al. Angiographic evaluation of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 472–478.
2. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–1840.
3. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1277–1283.
4. Komiyama N, Berry GJ, Kolz ML, et al. Tissue characterization of atherosclerotic plaques by intravascular ultrasound radiofrequency signal analysis: An in vitro study of human coronary arteries. *Am Heart J* 2000; 140: 565–574.
5. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284–1288.
6. Casscells W, Hathorn B, David M et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implication of plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447–1451.
7. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L for TRIM Study Group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2578–2585.
8. Morrow DA, Rifai A, Antman E, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1460–1465.
9. Kennon S, Price CP, Mills PG et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1266–1270.
10. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604–616.
11. Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A et al. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1579–1588.
12. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5–12.
13. Goldstein JA, Demetriou D, Grines C et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915–922.
14. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. A three – vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804–808.
15. Smits PC, Pasterkamp G, de Jaegere PP, et al. Angioscopic complex lesions are predominantly compensatory enlarged: an angioscopic and intracoronary ultrasound study. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 458–464.
16. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 63–69.
17. Toschi V, Gallo R, Lettino M et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95: 594–599.
18. Vojáček J, Malý M, Hraboš V, et al. Hladina tkáňového faktoru, inhibitoru tkáňového faktoru a solubilního P-selektinu u nemocných s akutním koronárním syndromem. *Cor Vasa* 2002; 44: 148–151.
19. Vojáček J, Malý M, Hraboš V et al. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and cytoadhesive molecules in patients with acute coronary syndrome. *Abstract Eur Heart J* 2002; 23 Suppl 8/9: 21.
20. Zalai CV, Kolodziejczyk MD, Pilarski L et al. Increased circulating monocyte activation in patients with unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1340–1347.
21. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1002–1006.
22. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591–594.
23. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092–1103.
24. Bayes-Gedus A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022–1029.
25. Hájek P, Macek M, Vojáček J, et al. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-a) in determination of unstable coronary plaque. *Abstract Eur Heart J* 2002; 23 Suppl 8/9: 293.
26. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708–715.
27. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P et al. Long-term outcome after primary angioplasty: Report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-I) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 640–646.
28. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
29. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527/33.
30. Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med* 2002; 113: 1–6.
31. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922–928.

*prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.  
University Hospital Motol  
V úvalu 84, 150 18 Praha 5  
e-mail: janvojacek@hotmail.com*