

Současné možnosti zobrazení vulnerabilního plátu

Karel Kopřiva¹, Tomáš Kovárník², Martin Mates¹

¹Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

²II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, Praha

Ve snaze zlepšit prevenci akutního koronárního syndromu je jednou z hlavních priorit kardiologie vývoj metod schopných identifikovat osoby s vysokým rizikem přítomnosti tzv. vulnerabilních plátů. Tyto pláty mají své typické morfologické charakteristiky, které je možné identifikovat in vivo pomocí zobrazovacích metod. Cílem detekce těchto vulnerabilních plátů je identifikovat vyšší riziko vzniku akutního koronárního syndromu jak na úrovni pacienta, tak ve vztahu ke konkrétní koronární lézi. Autoři podávají přehled invazivních a neinvazivních zobrazovacích metod používaných v současné době v detekci vulnerabilních plátů a diskutují potenciální terapeutický přínos těchto nálezů.

Klíčová slova: koronární ateroskleróza, akutní koronární syndrom, vulnerabilní plát, zobrazovací metody.

Current options of vulnerable plaque imaging

In an effort to improve the prevention of acute coronary syndrome, one of the key priorities in cardiology is the development of methods capable of identifying individuals with a high risk of presence of vulnerable plaques. These plaques possess typical morphological characteristics that can be identified in vivo by using imaging techniques. The aim of detecting these vulnerable plaques is to determine a higher risk of developing acute coronary syndrome both at patient level and in relation to a particular coronary lesion. The authors present a review of invasive and non-invasive imaging modalities currently used in detecting vulnerable plaques, and discuss the potential therapeutic benefit of these findings.

Key words: coronary atherosclerosis, acute coronary syndrome, vulnerable plaque, imaging techniques.

Úvod

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je hlavní příčinou úmrtnosti ve vyspělých zemích. Revaskularizace myokardu vede k redukcí ischemie, ke zlepšení prognózy a rovněž ke zmírnění symptomů, ale její vliv na prevenci akutních koronárních syndromů (AKS) je omezený. Je to dáno tím, že AKS vzniká nezávisle na plátu, který dosud nevedl k významné stenóze koronární tepny, a proto svému nositeli nezpůsobil žádné obtíže. K obstrukci tepny dojde až v důsledku náhlé destabilizace plátu a aktivace trombotické kaskády. Infarkt myokardu (IM) tak často vzniká, jako primomanifestace ICHS v povodí tepny, která nebyla revaskularizována (1).

U pacientů s již zjištěnou ICHS byla proto v poslední době vyvíjena snaha o identifikaci pa-

cientů s pláty s vysokým rizikem, tzv. vulnerabilních plátů. Termín vulnerabilní plát byl zaveden v 80. letech minulého století pro koronární plát s vysokou pravděpodobností ruptury. Nedávno Stone navrhl klinicky relevantnější definici vulnerabilních plátů jako léze, jejíž přítomnost pro pacienta představuje riziko závažných kardiálních příhod (Major Adverse Cardiac Events, MACE) (2).

Na základě patologických studií jsou popsány tyto mechanismy IM v terénu koronární aterosklerózy: ruptura plátu, eroze plátu, přítomnost kalcifikovaných nodulů a krvácení do plátu, přičemž za největší počet AKS je zodpovědná ruptura plátu (73 %) (3, 4). Většina studií na morfolologii aterosklerotických plátů se proto zaměřovala právě na patofyziologii ruptury, zatímco mechanismy koronární trombózy a IM na pod-

kladě eroze plátu nebo kalcifikovaného nodulu nejsou zcela jasné a byly zkoumány podstatně méně (3). Krvácení do plátu je způsobeno rupturou fragilních *vasa plaquorum*. Pod termínem **vulnerabilní plát** se tak nejvíce vžíla morfologická definice, která zahrnuje charakteristiky plátu představující riziko jeho ruptury. Jde o plát s velkým nekrotickým jádrem krytým tenkou fibrózní čepičkou (Thin Cap Fibrous Atheroma, **TCFA**).

Tloušťka fibrózní čepičky je jedním z nejsilnějších rizikových parametrů pro rupturu plátu. Na základě sekčních nálezů bylo zjištěno, že k 95 % ruptur dochází na plátech s tloušťkou čepičky < 65 µm (5). Přítomnost rozsáhlého plátu s centrální nekrózou taktéž negativně ovlivňuje stabilitu plátu. Při jeho expanzi dochází ke ztenčování a posléze narušení fibrózní čepičky (1). V destabilizaci plátu

Tab. 1. Intrakoronární zobrazovací metody u zobrazení vulnerabilního plátu

	IVUS	OCT	NIRS
Prostorové rozlišení	150–200 µm	10–20 µm	-
Detekovatelné parametry vulnerabilního plátu			
Tenká fibrózní čepička	-	++	-
Lipidové jádro	+	+	++
Ruptura	+	++	-
Remodelace	++	-	-
Bodové kalcifikace	+	+	-
Makrofágy	-	+	-
Neovaskularizace	-	+	-

Tab. 2. Neinvazivní zobrazovací metody u zobrazení vulnerabilního plátu

	CCTA	MRI	FDG-PET	NaF-PET
Technické parametry				
Expozice radiaci	+	-	+	+
Jodová kontrastní látka	+	-	-	-
Radioizotop	-	-	+	+
Detekovatelné parametry vulnerabilního plátu				
Bodové kalcifikace	+	-	-	-
Mikrokalcifikace	-	-	-	+
Remodelace	+	-	-	-
Lipidové jádro	+	+	-	-
Zánětlivá aktivita	-	-	+	-
Hemoragie do plátu	-	+	-	-

hraje významnou roli zánět. Pro TCFA je typická výrazná **infiltrace čepičky makrofágy**. Makrofágy, produkující metaloproteinázy, způsobují degradaci kolagenu, ztenčování fibrózní čepičky a nakonec rupturu plátu (1, 4). Pro růst vulnerabilního plátu je dále typická **pozitivní remodelace**, kdy dochází k expanzi cévní stěny, přičemž nemusí být významněji kompromitováno lumen tepny. Nárůst objemu plátu je provázen výše zmíněnou **neovaskularizací**, která je zdrojem nových buněk v plátu a rovněž tak zajišťuje metabolické substráty pro aktivní zánětlivý proces v plátu. Ruptura těchto drobných tepen, které nemají medii, pak může vést k náhlému zvětšení a další destabilizaci plátu. Další známkou vulnerability plátu jsou **mikrokalcifikace** v tenké fibrózní čepičce, jejichž tvorba je pravděpodobně indukována apoptózou hladkých svalových buněk. Kromě mikrokalcifikací jsou s vulnerabilitou plátu spojovány charakteristicky uspořádané tzv. **bodové kalcifikace**, které je možné detekovat pomocí výpočetní tomografie (CT). Naopak souvislé vrstvy rozsáhlých kalcifikátů v plátu jsou typické spíše pro stabilní koronární pláty.

Koncept vulnerabilního plátu je logicky spojen se snahou o identifikaci pacientů s těmito typy plátů a preventivní léčbu. Hodnocení zobrazení aterosklerotického postižení můžeme z klinického pohledu interpretovat dvěma způsoby. Buď nález vulnerabilních plátů hodnotíme jako celkově zvýšené riziko AKS pro pacienta (někdy se

používá termín „vulnerabilní pacient“), nebo se zaměřujeme na riziko, které představuje konkrétní koronární léze („vulnerabilní plát“) v porovnání s jinými, stabilními pláty. Od těchto dvou různých pohledů se odvíjí dva odlišné terapeutické principy preventivní léčby vulnerabilního plátu. Tato léčba může být systémová, působící na veškeré aterosklerotické léze, nebo lokální ve formě intervenční léčby konkrétní rizikové koronární léze.

V současné době je v klinické praxi využíváno několik metod, které mohou in vivo hodnotit morfologii a složení aterosklerotických plátů a v některých případech i zánětlivou aktivitu. Mezi tyto metody patří techniky invazivní (metody intrakoronárního zobrazení), které se provádějí v návaznosti na selektivní koronarografii (SKG), zejména intravaskulární ultrazvuk (IVUS), optická koherentní tomografie (OCT) a Near Infrared Spectroscopy (NIRS) (tabulka 1). Alternativu k metodám intrakoronárního zobrazení představují metody neinvazivní, v současné době zastoupené zejména CT koronarografií (Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA), magnetickou rezonancí (MRI) a metodami nukleární medicíny (pozitronová emisní tomografie, PET) (tabulka 2).

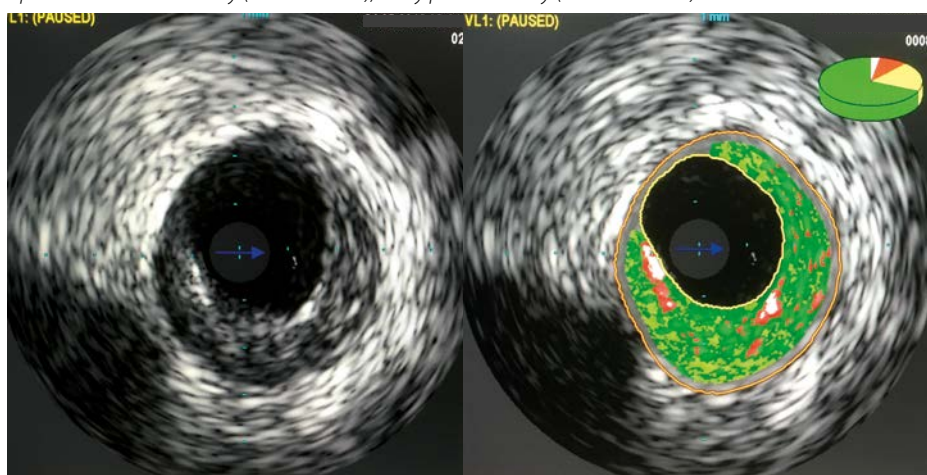
Intravaskulární ultrazvuk

IVUS byl první metodou, která umožnila in vivo hodnocení koronárního aterosklerotického postižení. Pomocí IVUS lze spolehlivě měřit jak

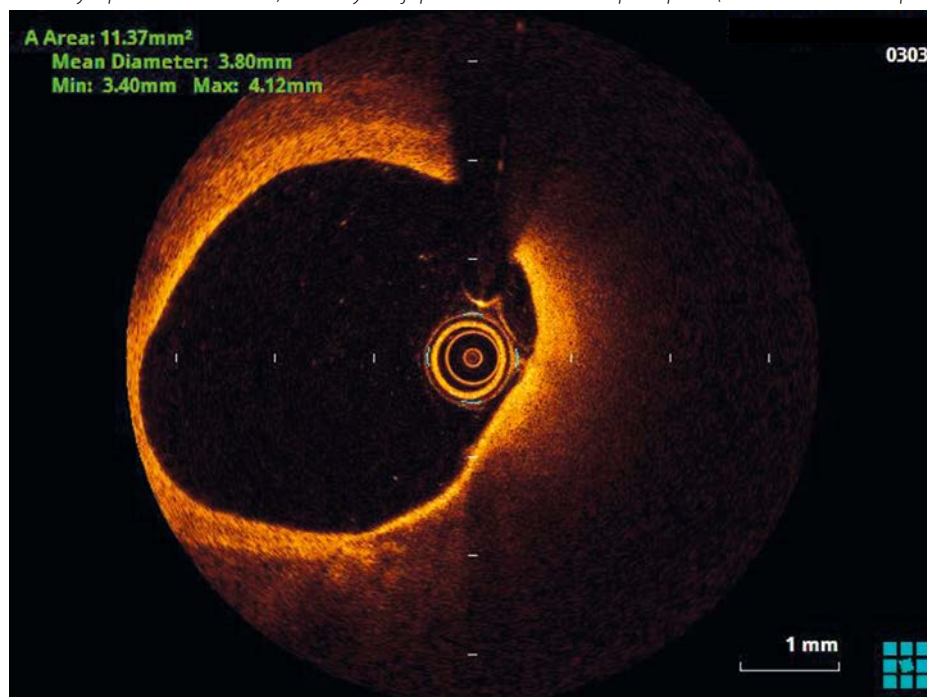
rozměry lumen tepny včetně minimální plochy lumen (MLA), tak její zevní průměr, určit procentuální zastoupení plátu v tepně (plaque burden, PB) a posoudit pozitivní remodelaci tepny. IVUS je v klinické praxi hojně využíván již více než 25 let a v řadě studií byl využit k longitudinálnímu sledování procesu aterosklerózy a hodnocení efektu systémových i lokálních faktorů na její progresi. Klasické IVUS zobrazení v šedé škále je založeno jen na hodnocení amplitudy ultrazvukových vln odražených od tkáně, a proto při relativně nízkém prostorovém rozlišení neumožňuje detailnější hodnocení složení plátu. Přesnější hodnocení umožňuje radiofrekvenční analýza IVUS signálu. Analyzované signály klasifikuje podle algoritmu vytvořeného na základě histologie a *ex vivo* provedeného IVUS vyšetření. Výsledkem je tzv. **virtuální histologie** (VH-IVUS), která klasifikuje tkáň plátu na čtyři složky: fibrózní, fibrolipidovou, nekrotickou a kalcifikovanou (6). Pomocí VH-IVUS je možné identifikovat TCFA s relativně dobrou korelací s histologickými nálezy (7, 8), ačkoli rozlišení IVUS (100–200 µm) není dostatečné na posouzení tloušťky vlastní fibrózní čepičky. Dle VH-IVUS je TCFA definována jako souvislé nekrotické jádro (alespoň 10%) v přímém kontaktu s lumen. Ve studii PROSPECT bylo 697 pacientů s AKS po provedení PCI vyšetřeno pomocí IVUS a VH-IVUS všech tří tepen a následně bylo sledováno po dobu 3,4 roku. V této studii byly identifikovány tři nezávislé prediktory MACE, a to TCFA, vysoký plaque burden (PB > 70%) a malá plocha lumen (MLA < 4 mm²). Pozitivní prediktivní hodnota těchto tří parametrů pro detekci vulnerabilního plátu byla 18,2 % (9). V dalších dvou studiích VIVA a ATHEROMO-IVUS byl potvrzen prognostický význam VH-TCFA a vysokého PB pro výskyt MACE (10, 11). Od virtuální histologie je však dnes výrazný odklon a tato technika již nebude zřejmě v budoucnu vůbec využívána. Limitací je její nepřesnost v hodnocení složení plátu. Virtuální histologie nicméně ukázala možný směr ve hledání rysů nestabilního plátu a částečně rovněž na změnu strategie při koronárních intervencích (koncept ošetření léze v celém rozsahu jejího rizikového složení a nikoliv jen oblasti s největší stenózou). Na základě zkušeností s tímto typem vyšetření se nyní rozvíjí NIRS. Ve studii PREDICTION byl zkoumán vliv lokálních hemodynamických parametrů na progresi plátu a vztah mezi změnami plátu

Obr. 1. Intravaskulární ultrazvuk

Vlevo standardní zobrazení tepny v černobílé škále; vpravo virtuální histologie; aterosklerotický plát s převahou fibrózní složky (zelená barva), malý podíl nekrózy (červená barva)

**Obr. 2. Optická koherentní tomografie**

Aterosklerotický plát s podílem lipidové složky; lipidový plát je na OCT charakterizován slabým signálem a neostrým přechodem do okolí; mezi čísly 4–6 je patrná tenká fibrózní čepička plátu (dle OCT definice < 65 µm)



a klinickými příhodami. Na základě fúze IVUS a angiografie byl simulován model průtoku krve koronárním řečištěm a z této fúze je počítána hodnota smykového tření mezi krví a stěnou plátu (**Endothelial Shear Stress, ESS**), jehož nízká hodnota predikuje progresi plátu (12). Kombinace nízkého ESS s vysokým PB vedla k nutnosti revaskularizace s pozitivní prediktivní hodnotou 41 %, kombinace s velkým nekrotickým jádrem pak 53 % (12, 13).

Optická koherentní tomografie

OCT využívá odrazu světla o frekvenci blízké infračervené části spektra (1 250–1 350 nm). OCT

do značné míry překonává limitace IVUS zejména díky 10× vyššímu rozlišení (12–15 µm), což umožňuje detailnější hodnocení morfologických charakteristik a přesné měření tloušťky fibrózní čepičky plátu, tedy reálnou identifikaci TCFA. V poslední době se udávaná hodnota rizikové tloušťky čepičky plátu (< 65 µm), která vychází z *post mortem* prací, poněkud přehodnocuje a ukazuje se, že téměř všechny ruptury vznikají na plátech s fibrózní čepičkou do 85 µm (14). V přímém srovnání *post mortem* histologie s OCT se zdá jako optimální definovat TCFA jako plát s fibrózní čepičkou < 85 µm (15). Jako pomocné kritérium pro TCFA může sloužit část obvodu,

kteřou zabírá lipidové jádro. Mezi další nálezy vulnerabilního plátu při OCT vyšetření patří infiltrace makrofágy a neovaskularizace intimy. Infiltrace makrofágy se na OCT zobrazuje jako drobné hyperdenzní body. Tento nálezy dobře koreluje s histologickým průkazem infiltrace makrofágy (16). Míra infiltrace makrofágy je výraznější u pacientů se STEMI než u stabilních pacientů s ICHS a také v culprit lézích ve srovnání s non-culprit lézemi (17, 18). Neovaskularizace plátu se na OCT projeví přítomností drobných mikrokánálů v intimě. Některé práce prokázaly korelaci mezi množstvím mikrokánálů a vulnerabilitou plátu (TCFA) i jeho progresí (19, 20). Ačkoli zatím nemáme k dispozici data z velkých prospektivních studií s OCT a klinickým sledováním, několik prací potvrdilo korelaci morfologických charakteristik plátu s klinickou manifestací. Pacienti přijatí pro STEMI měli větší pravděpodobnost přítomnosti TCFA než pacienti se stabilními formami ICHS a tloušťka fibrózní čepičky byla menší u culprit lézí ve srovnání s non-culprit lézemi (21, 22, 23). Ačkoli OCT bylo v řadě prací využito k hodnocení morfologie a patofyziologie plátu, potenciál konkrétního plátu k progresi a ke klinickým příhodám byl zatím zkoumán velmi málo. V menší studii bylo u 53 pacientů provedeno OCT a zopakováno po sedmi měsících. U lézí, které progredovaly, byly významně častěji přítomny některé charakteristiky vulnerabilního plátu, jako jsou: lipidové jádro, TCFA, infiltrace makrofágy, neovaskularizace a tromby (19).

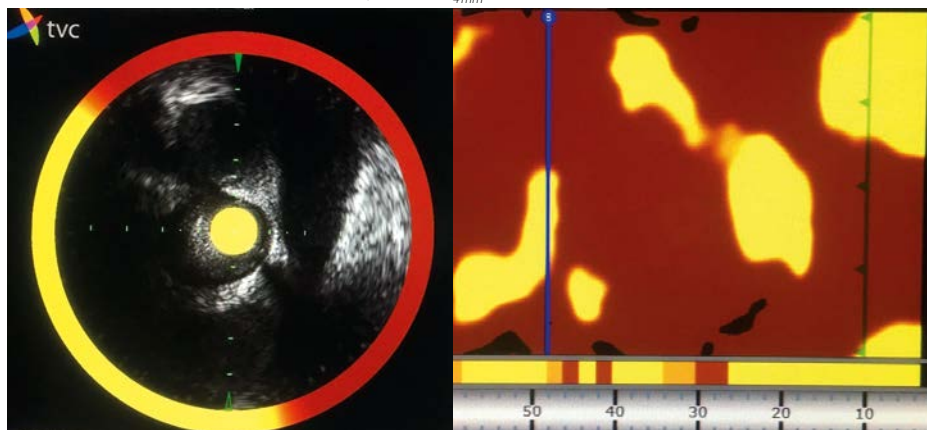
Near infrared spectroscopy (NIRS)

NIRS je relativně nová intravaskulární metoda, která poskytuje informaci o chemickém složení plátu na základě odlišné absorpce elektromagnetického vlnění, které se spektrem blíží infračervenému. Výsledek NIRS má podobu barevného (červenožlutého) chemogramu, kde žlutá barva znamená vysokou pravděpodobnost výskytu cholesterolu, tedy lipidového jádra plátu a červená barva naopak nízkou pravděpodobnost. V definované oblasti je tato pravděpodobnost kvantifikována podle tzv. lipid-core burden indexu (LCBI). Nejčastěji je používán maximální LCBI na 4 mm úseku tepny (maxLCBI_{4mm}).

Schopnost NIRS detektovat lipidové pláty v korelaci s histologií byla ověřena v *post mortem* studii (24) a následně potvrzena provedi-

Obr. 3. Near infrared spectroscopy (NIRS)

Vlevo IVUS zobrazení tepny v černobílé škále; vpravo chemogram, kde žlutá barva signalizuje přítomnost lipidové složky plátu; podíl lipidové složky je nejčastěji kvantifikován tzv. lipid-core burden indexem; jeho maximální hodnota na 4 mm úseku tepny ($\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$) na zobrazené tepně je 530



telnost a reproducibilita metody *in vivo* (25, 26). Vzhledem k charakteru metody, samotný NIRS nemůže poskytnout žádné detailnější informace o morfologii a hloubce plátu ani o lumen tepny. Proto je NIRS nejčastěji používán v kombinaci s IVUS na jednom katétu. Při jednom vyšetření tímto „hybridním“ katétre je tedy možné získat informace jak o struktuře, tak o chemickém složení léze. Několik studií prokázalo vyšší spolehlivost kombinovaného NIRS-IVUS vyšetření při detekci lipidového plátu ve srovnání s použitím jen jedné z modalit (27, 28, 29). V prospektivní observační studii byla u 203 pacientů zjišťována prognostická hodnota NIRS na non-culprit lézích. V ročním sledování bylo zjištěno, že hodnota LCBI nad mediánem je významným prediktorem MACE (30).

Podle některých předpokladů by identifikace plátů s vysokým obsahem lipidů mohla vést k predikci vývoje IM na konkrétní lézi. Madder provedl NIRS-IVUS u 20 culpit lézí u pacientů s IM s ST elevacemi (STEMI) a prokázal vysoký podíl lipidů, který umožňoval identifikaci culpit léze s vysokou přesností. Stejní autoři na větším souboru identifikovali $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}} > 400$ jako hraniční pro odlišení culpit od non-culpit lézí u STEMI (31).

Se snahou ověřit prognostickou hodnotu NIRS byly zahájeny dvě prospektivní studie. Do studie PROSPECT II (NCT02171065) byli zařazováni pacienti s AKS, kterým bylo kromě perkutánní koronární intervence (PCI) na culpit lézi provedeno vyšetření NIRS-IVUS v povodí tří tepen. Cílem studie je zjistit, zda při podobném protokolu jako ve studii PROSPECT I povede informace o obsahu lipidů (podle NIRS) k upřesnění rizika léze.

Recentně byly prezentovány první výsledky studie Lipid-Rich Plaque (LRP), ve které byl u 1 562 pacientů indikovaných k SKG/PCI proveden IVUS-NIRS na non-culprit tepnách (32). Po dvouletém sledování byl u pacientů s $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}} > 400$ zaznamenán vyšší výskyt MACE ve srovnání s pacienty pod touto hodnotou (12,3 % vs. 6,3 %). Výskyt MACE na non-culprit lézi narůstal s narůstající hodnotou $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$.

Hybridní zobrazení

Pokroky ve zpracování signálu a miniaturizaci umožnily vývoj katétrů, pomocí kterých jsou zaznamenávány dvě zobrazovací modalit zároveň (tzv. hybridní zobrazení, resp. hybridní katétr). Výsledkem by měla být značně komplexní informace o morfologii složení aterosklerotického plátu. Řada prototypů těchto katétrů je v současné době ve stadiu testování na zvířecím modelu. Klinicky byly používány dva hybridní katetry.

Nejvíce používaným hybridním katétre je zmíněný katétr pro zobrazení NIRS-IVUS, který obsahuje kromě sondy pro rotační IVUS i sondu pro NIRS a poskytuje tedy informace jak o morfologii plátu, tak o jeho chemickém složení. Při použití NIRS-IVUS byla pozorována dobrá korelace v identifikaci TCFA ve srovnání s OCT (33). Bylo potvrzeno, že culpit léze u AKS mají dle NIRS-IVUS některé specifické charakteristiky, zejména obsah lipidů, a že pomocí kvantifikace obsahu lipidů (LCBI) je možné odlišit culpit od non-culpit lézí. Tento hybridní systém byl použit i ve zmíněných prospektivních studiích LRP a PROSPECT II k detekci vulnerabilního plátu.

Druhý klinicky použitý systém hybridního zobrazení představuje kombinace OCT s me-

todou označovanou jako NIRF (Near Infrared Fluorescence). OCT-NIRF využívá schopnosti fluorescence některých látek, vázajících se na molekuly ve vulnerabilním plátu. Tímto způsobem byly detekovány molekuly, spojené se zvýšenou zánětlivou aktivitou plátu, např. metaloproteinázy a katepsin (34).

Modifikací této metody je NIRAF (near infrared autofluorescence imaging). NIRAF využívá schopnosti fluorescence vlastního plátu v interakci se zářivým spektrem blízkým infračervenému. OCT-NIRAF byl úspěšně testován v malé studii u pacientů podstupujících PCI (35). Intenzivní NIRAF signál byl pozorován na plátech s parametry vysokorozikových lézí (tenká fibrózní čepička, makrofágy, ruptura plátu s trombem).

Recentní rozvoj nanotechnologie potenciálně rozšiřuje spektrum zobrazitelných struktur plátu. Při užití nanočástic, obsahujících specifické molekuly označené izotopy, v kombinaci s novými zobrazovacími katetry, metodami nukleární medicíny nebo MRI spektroskopie, by bylo možné například velice přesně detekovat přítomnost makrofágů nebo hodnotit patofyziologické procesy, jako je neovaskularizace plátu nebo apoptóza (36).

Výpočetní koronarografie

CCTA představuje v současné době dostupnou neinvazivní alternativu k SKG. Díky vysokému prostorovému rozlišení umožňuje CCTA hodnotit rozměry tepny, pozitivní remodelaci i jednotlivé složky plátu. CT umožňuje dobře detekovat kalcifikace v plátu, ale je méně spolehlivé v odlišení fibrózní a lipidové složky.

Při srovnání CCTA nálezů se sekčními nálezy a s nálezy na VH-IVUS bylo pozorováno, že pláty s **pozitivní remodelací** jsou dle CT spojeny s výskytem většího nekrotického jádra a TCFA. Kromě pozitivní remodelace bylo ve studiích s CCTA pozorováno několik dalších nálezů, které jsou spojovány s vulnerabilitou plátů. CCTA používá pro hodnocení plátu míru atenuace (denzity) dle Hounsfieldových jednotek. Pláty kalcifikované mají vysokou denzitu, zatímco pláty bez kalcifikací denzitu nízkou. **Pláty s nízkou denzitou** korelují s přítomností plátů s lipidovým jádrem dle VH-IVUS (37, 38, 39) i s přítomností TCFA a infiltrace makrofágy dle OCT (40, 41).

Dalším nálezem spojovaným s vulnerabilitou plátu na CCTA jsou **bodové kalcifikace**. Pláty s bodovými kalcifikacemi korelují s přítomností

plátů s velkým nekrotickým jádrem na IVUS (42). Bodové kalcifikace se také vyskytují u pacientů s AKS a v culprit lézích (43).

Za další typický znak vulnerabilního plátu bývá považován tzv. **napkin-ring sign**. Jde o plát s velkým nekrotickým jádrem s nízkou densitou obklopený prstencovitou zevní zónou s vyšší densitou. Pláty s morfologií napkin-ring sign představují vysokorizikové vulnerabilní pláty (44, 45).

Matoyama provedl první prospektivní studii, která zjišťovala prognostický význam jednotlivých parametrů vulnerabilního plátu na CCTA. Výskyt plátů s nízkou densitou a pozitivní remodelací byly nezávislými prediktory MACE ve krátkodobém a poté i střednědobém sledování (46, 47). Tato pozorování potvrdil Otsuka v retrospektivní analýze souboru 895 pacientů, u kterých byla provedena CCTA pro suspektní ICHS a následně byli sledováni po 2,3 roku. Pozitivní remodelace, napkin-ring sign a plát s nízkou densitou byly nezávislými prediktory výskytu MACE (48). Ve zmíněných studiích nebyl pozorován prognostický vliv bodových kalcifikací.

CT zobrazení suspektních vulnerabilních plátů by mohlo být využíváno u pacientů s akutní bolestí na hrudi, resp. supektním AKS. U pacientů s NSTEMI byl objem plátu bez kalcifikací nezávislým prediktorem MACE (49). Ve studii ROMICAT-II bylo u pacientů s akutní bolestí na hrudi, negativním vstupním EKG a bez elevace troponinu prováděno CCTA. Všechny parametry vulnerabilního plátu dle CCTA byly prediktorem AKS. U těchto akutních stavů může CCTA se zaměřením na vulnerabilní plát upřesnit jak diagnózu, tak prognózu pacienta.

Využitelnost CCTA zobrazení vulnerabilního plátu je limitována obtížným hodnocením. Proto je v posledních letech snaha o vývoj softwarů k automatickému hodnocení (37, 38, 50, 51).

Magnetická rezonance (MRI)

MRI není na rozdíl od CCTA spojena s žádoucí radiační expozicí a ve srovnání s CT má lepší schopnost hodnocení měkkých tkání. Její limitace při zobrazení koronárních tepen vyplývají z nižšího prostorového rozlišení a z pohybových artefaktů v průběhu respiračního a srdečního cyklu při významně delším času skenování. Přesto MRI určitý potenciál v diagnostice koronárního postižení již prokázala a zdá se slibným nástrojem v této indikaci do budoucna.

V *post mortem* studii MRI velmi dobře korelovala s histologií při identifikaci kalcifikovaného plátu a plátu bohatého na lipidy (LRP) (52). Pro docílení vyššího kontrastu aterosklerotického plátu se používají tzv. techniky tmavé krve (**black blood**). Těmito technikami je možné hodnotit pozitivní remodelaci (53, 54).

Schopnost MRI identifikovat vulnerabilní pláty byla studována i ve srovnání s CT a invazivním intrakoronárním zobrazením. Byla pozorována korelace mezi přítomností plátu s vysokou intenzitou při T1-váženém zobrazení a pozitivní remodelací dle IVUS a CT (55). MRI je také schopna zjistit přítomnost intrakoronárního trombu u akutního IM (56).

Ukazuje se, že T1-zobrazení by mohla sloužit jako metoda pro predikci prognózy vzniku MACE. V prospektivní studii s 568 pacienty se suspektní ICHS byla přítomnost plátů s vysokou intenzitou při T1-váženém zobrazení nezávislým prediktorem MACE (57). Zatím však nejsou k dispozici údaje o schopnosti MRI predikovat výskyt MACE specificky pro konkrétní koronární lézi.

Pozitronová emisní tomografie (PET)

Ačkoli se PET používá v onkologii již několik desetiletí, teprve v posledních letech se začala studovat možnost jejího využití při zobrazení aterosklerotických plátů. PET detekuje *in vivo* koncentraci radiofarmak, a proto umožňuje zobrazit nejrůznější metabolické a patofyziologické procesy včetně procesů v aterosklerotických plátech, jako je zánět, hypoxie, mikrokalcifikace a neoangiogeneze.

Nejvíce studovaným radiofarmakem při hodnocení aterosklerózy je ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza (¹⁸F-FDG). ¹⁸F-FDG je analog glukózy, jehož zobrazení pomocí PET odráží metabolickou aktivitu makrofágů, tedy i aktivitu zánětu v plátu. Dobrá korelace mezi hustotou makrofágů v plátu a vychytáváním ¹⁸F-FDG byla prokázána jak na zvířecím modelu (58), tak na lidských karotidách (59). Použití ¹⁸F-FDG u ICHS má své limitace, z nichž nevýznamnější představuje vysoké vychytávání buňkami myokardu na pozadí. Zřejmě proto také byly v klinických studiích, používajících ¹⁸F-FDG k zobrazení plátů koronárních tepen, zaznamenány protichůdné výsledky. U pacientů s AKS bylo některými autory pozorováno vyšší vychytávání ¹⁸F-FDG v culprit lézích ve srovnání s non-culprit lézemi (60), v jiné studii rozdíl ve vychytávání mezi oběma typy lézí zjištěn nebyl (61).

V posledních letech bylo zkoumáno několik dalších radiofarmak, které jsou výrazně selektivněji vychytávány makrofágy v aterosklerotických plátech než v myokardu a mohly by tak představovat specifičtější ukazatele zánětu než ¹⁸F-FDG. Patří mezi ně: ¹¹C-PK11195, ⁶⁸Ga-DOTATE nebo ¹⁸F-galakto-RDG. Některé z nich prokázaly slibné výsledky v preklinických nebo časných klinických studiích (62, 63).

Dalším perspektivním radiofarmakem při hodnocení koronární aterosklerózy je ¹⁸F-fluorid sodný (¹⁸F-NaF), který vazbou na hydroxyapatit detekuje oblasti mikrokalcifikací. Mikrokalcifikace vznikají v časně fázi vývoje plátu jako odpověď na intenzivní zánět, nejsou detekovatelné při CT a jsou považovány za jednu z důležitých charakteristik vulnerabilního plátu. V prospektivní klinické studii bylo prokázáno, že mikrokalcifikace koronárního plátu, detekované pomocí PET s použitím ¹⁸F-NaF, umožňují identifikaci culprit lézí u pacientů s IM. Cílem probíhající studie PREFIR (NCT02278211) je zjistit prognostický význam koronárních plátů s vysokým vychytáváním ¹⁸F-NaF u 700 pacientů po IM s postižením více tepen při dvouletém sledování.

Závěr

Invazivní a neinvazivní zobrazovací metody v současné době umožňují detailní zhodnocení aterosklerotického koronárního postižení, včetně identifikace vysoce rizikových vulnerabilních plátů.

Problémem konceptu vulnerabilního plátu je, že ateroskleróza je de facto systémové onemocnění. Patofyziologické procesy v aterosklerotickém plátu jsou velmi dynamické a ne zcela objasněné. Je zřejmé, že terapeutická opatření zaměřená na prevenci ruptury plátu nemusí být efektivní v prevenci AKS vzniklých jiným mechanismem (např. eroze plátu). Na druhé straně bylo dokumentováno, že ne každá ruptura plátu vede k AKS a výskyt asymptomatické ruptury je relativně vysoký i u pacientů se stabilními formami ICHS (64).

Prospektivní studie prokázaly, že schopnost IVUS stanovit riziko MACE ve vztahu ke konkrétní lézi je relativně nízká. Spolehlivost predikce (pozitivní prediktivní hodnota) se zvyšuje při použití modelu lokálních hemodynamických parametrů (ESS) a zejména při kombinaci ESS a morfologických parametrů, jak ukázala studie PREDICTION. Perspektivní by proto mohly být intrakoronární metody s vysokým rozlišením (zejména hybridní

Tab 3. Probíhající randomizované studie s preventivní lokální léčbou vulnerabilních plátů

	PROSPECT-ABSORB	PREVENT	PECTUS
Registrační číslo	NCT02171065	NCT02316886	NTR5590
Počet pacientů	300	1 600	500
Zobrazovací metoda	IVUS	IVUS, OCT, NIRS	OCT
Kritéria vulnerabilního plátu	PB > 70 %	MLA < 4mm ² PB > 70 % maxLCBI _{4mm} > 315 TCFA	TCFA Lipidové jádro Trombus
Aktivní léčba	BVS	BVS, DES	BVS
Primární cílový ukazatel	MLA	MACE	MACE

zobrazení) a využití více parametrů při rizikové stratifikaci. Kombinace ověřených parametrů vulnerability podle IVUS (TCFA, PB, lipidové jádro a popř. ESS) s detailnějšími informacemi z novějších metod, jako je OCT, NIRS, NIRF a NIRAF (přítomnost makrofágů, cholesterolových krystalů, známky zánětu a neovaskularizace) by pak měla lépe vystihnout úlohu a vzájemné souvislosti jednotlivých parametrů ve vývoji aterosklerotického plátu. Hybridní koronární zobrazení by mělo taktéž lépe objasnit patofyziologické mechanismy destabilizace plátu na podkladě jeho eroze.

Limitací intrakoronárního zobrazení je vlastní invazivní povaha vyšetření, která představuje (byť nízké) riziko periprocedurálních komplikací a limituje tak jeho použití na pacienty podstupující SKG na základě klinických kritérií. Další limitací je nemožnost zhodnocení celého koronárního řečiště.

Výhodou neinvazivních zobrazovacích metod, zejména CCTA, je vyhodnocení celého koronárního řečiště při rychlém získání dat, možnost koronárních rekonstrukcí a simulace průtokových parametrů. Vzhledem k neinvazivní povaze je CCTA vhodnou metodou detekce vulnerabilních plátů hlavně ve velkých souborech pacientů s nižším rizikem. Jsou očekávány studie

s vysoce rizikovými pacienty, které by informací z CCTA kombinovaly s PET, tedy s informací o metabolické a zánětlivé aktivitě plátu.

V současné době probíhá řada studií, které pomocí intrakoronárního zobrazení a klinických ukazatelů sledují vliv lokální nebo systémové léčby na vulnerabilní pláty. Lokální preventivní léčba vulnerabilních plátů pomocí PCI s užitím biodegradabilních (BVS) nebo lékových stentů (DES) bude v nejbližší době vyhodnocena ve velkých randomizovaných studiích (tabulka 3).

Zároveň je zkoumán efekt systémové léčby na vulnerabilní koronární pláty a její vliv na výskyt AKS. Jedná se o léčbu hypolipidemickou (statiny, ezetimib, inhibitory PCSK9) nebo protizánětlivou (metothrexát, kolchicin, inhibitory Lp – fosfolipázy A2, blokátory interleukinu-1β) (65, 66, 67, 68).

Výsledky zmíněných a dalších studií by měly odpovědět na otázku, které faktory vulnerability nejspolehlivěji předpovídají koronární příhody a jaké zobrazovací metody by měly být preferenčně používány v jednotlivých subpopulacích. Je možné, že budou identifikovány skupiny pacientů, u kterých je vhodnější konkrétní typ léčby na základě výsledků zobrazovacích metod. Někteří autoři předpokládají v brzké

budoucnosti vývoj konceptu terapie AKS „šité na míru“, podle konkrétní etiologie AKS. Např. léčba pacienta s IM na podkladě eroze plátu by mohla zahrnovat zejména intenzivní farmakologická opatření (antitrombotická a intenzivnější hypolipidemická léčba), v některých případech bez PCI, na rozdíl od pacientů s verifikovanou rupturou plátu. Stejně tak pacienti s výraznými známkami zánětlivé aktivity podle zobrazovacích metod a hladiny biomarkerů, by mohli být kandidáty cílené protizánětlivé léčby, na rozdíl od pacientů s AKS s rupturou plátu bez známek zánětu (69). Ať už se tento koncept v klinické praxi v nejbližší době uplatní nebo ne, zdá se, že individualizace vyšetřovacího i léčebného postupu u pacientů s koronární aterosklerózou bude v budoucnu nevyhnutelná.

Invazivní a neinvazivní zobrazovací metody umožňují detailní hodnocení koronární aterosklerózy včetně identifikace vulnerabilních plátů. Zatím však nejsou dostatečné klinické podklady pro stanovení jednoznačného terapeutického postupu u pacientů s tímto typem plátů. Je proto možné, že koncept vulnerabilního plátu zůstane zatím předmětem dalšího výzkumu bez bezprostředního dopadu na klinickou praxi.

Vývoj nových katétrů, použití hybridního intrakoronárního zobrazení a zdokonalení neinvazivních zobrazovacích metod přinese v příštích letech další informace o patofyziologii destabilizace plátu. Informace o jednotlivých parametrech vulnerability v kontextu výsledků probíhajících klinických studií zřejmě povedou k individuálnímu terapeutickému přístupu v prevenci AKS.

Podpořeno MZ ČR – RVO (NNH, 00023884), IG 140504.

LITERATURA

1. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114: 1852–1866.
2. Stone GW, Maehara A, Mintz GS. The reality of vulnerable plaque detection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 902–904.
3. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–1275.
4. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34: 719–728.
5. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276–1282.
6. Nair A, Margolis MP, Kuban BD, Vince DG. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *EuroIntervention* 2007; 3: 113–120.
7. Campos CM, Fedewa RJ, Garcia-Garcia HM, et al. Ex vivo validation of 45 MHz intravascular ultrasound backscatter tissue characterization. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 1112–1119.
8. Fujii K, Hao H, Shibuya M, et al. Accuracy of OCT, grayscale IVUS, and their combination for the diagnosis of coronary TCFA: an ex vivo validation study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 451–460.
9. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–235.
10. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 894–901.
11. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency in-

- travascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014; 35: 639–647.
12. Stone PH, Saito S, Takahashi S, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012; 126: 172–181.
13. Papafakis MJ, Mizuno S, Takahashi S, et al. Incremental predictive value of combined endothelial shear stress, plaque necrotic core, and plaque burden for future cardiac events: a post-hoc analysis of the PREDICTION study. *Int J Cardiol* 2016; 202: 64–66.
14. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2011; 32: 1251–1259.
15. Brown AJ, Obaid DR, Costopoulos C, et al. Direct comparison of virtual histology intravascular ultrasound and optical coherence tomography imaging for identification of thin-cap fibroatheroma. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003487.

16. Di Vito L, Agozzino M, Marco V, et al. Identification and quantification of macrophage presence in coronary atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 807–813.
17. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 972–979.
18. Galon MZ, Wang Z, Bezerra HG, et al. Differences determined by optical coherence tomography volumetric analysis in non-culprit lesion morphology and inflammation in ST-segment elevation myocardial infarction and stable angina pectoris patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85: E108–E115.
19. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J* 2012; 33: 78–85.
20. Tian J, Hou J, Xing L, et al. Significance of intraplaque neovascularisation for vulnerability: optical coherence tomography study. *Heart* 2012; 98: 1504–1509.
21. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, et al. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 76–82.
22. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 433–440.
23. Maejima N, Hibi K, Saka K, et al. Morphological features of non-culprit plaques on optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 190–197.
24. Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 638–648.
25. Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, et al. In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results of the SPECTACL study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 858–868.
26. Garcia BA, Wood F, Cipher D, et al. Reproducibility of near-infrared spectroscopy for the detection of lipid core coronary plaques and observed changes after coronary stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 359–365.
27. Kang SJ, Mintz GS, Pu J, et al. Combined IVUS and NIRS detection of fibroatheromas: histopathological validation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 184–194.
28. Puri R, Madder RD, Madden SP, et al. Near-infrared spectroscopy enhances intravascular ultrasound assessment of vulnerable coronary plaque: a combined pathological and in vivo study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 2423–2431.
29. Inaba S, Mintz GS, Burke AP, et al. Intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopic characterization of thin-cap fibroatheroma. *Am J Cardiol* 2017; 119: 372–378.
30. Oemrawsingh RM, Cheng JM, García-García HM, et al. Near-infrared spectroscopy predicts cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2510–2518.
31. Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 838–846.
32. Waksman R, Torguson R, Spad MA, et al. The Lipid-Rich Plaque Study of vulnerable plaques and vulnerable patients: Study design and rationale. *Am Heart J* 2017; 192: 98–104.
33. Roleder T, Kovacic JC, Ali Z, et al. Combined NIRS and IVUS imaging detects vulnerable plaque using a single catheter system: a head-to-head comparison with OCT. *EuroIntervention* 2014; 10: 303–311.
34. Deguchi JO, Aikawa M, Tung CH, et al. Inflammation in atherosclerosis: visualizing matrix metalloproteinase action in macrophages in vivo. *Circulation* 2006; 114: 55–62.
35. Ughi GJ, Wang H, Gerbaud E, et al. Clinical Characterization of Coronary Atherosclerosis With Dual-Modality OCT and Near-Infrared Autofluorescence Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1304–1314.
36. Karimi M, Zare H, Bakhshian AN, et al. Nanotechnology in diagnosis and treatment of coronary artery disease. *Nanomedicine (Lond.)* 2016; 11: 513–530.
37. Marwan M, Taher MA, El Meniawy K, et al. In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis: a head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis* 2011; 215: 110–115.
38. Voros S, Rinehart S, Qian Z, et al. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the ATLANTA I study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 198–208.
39. Benedek T, Jako B, Benedek I. Plaque quantification by coronary CT and intravascular ultrasound identifies a low CT density core as a marker of plaque instability in acute coronary syndromes. *Int Heart J* 2014; 55: 22–28.
40. Nakazato R, Otake H, Konishi A, et al. Atherosclerotic plaque characterization by CT angiography for identification of high-risk coronary artery lesions: a comparison to optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 373–379.
41. Sato A, Hoshi T, Kakefuda Y, et al. In vivo evaluation of fibrous cap thickness by optical coherence tomography for positive remodeling and low-attenuation plaques assessed by computed tomography angiography. *Int J Cardiol* 2015; 182: 419–425.
42. van Velzen JE, de Graaf FR, de Graaf MA, et al. Comprehensive assessment of spotty calcifications on computed tomography angiography: comparison to plaque characteristics on intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter analysis. *J Nucl Cardiol* 2011; 18: 893–903.
43. Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 120–129.
44. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, et al. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 1243–1252.
45. Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, et al. The napkin-ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques? *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 440–444.
46. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 337–346.
47. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 49–57.
48. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 448–457.
49. Kristensen TS, Kofoed KF, Kühl JT, et al. Prognostic implications of nonobstructive coronary plaques in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a multidetector computed tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 502–509.
50. Hammer-Hansen S, Kofoed KF, Kelbaek H, et al. Volumetric evaluation of coronary plaque in patients presenting with acute myocardial infarction or stable angina pectoris – a multislice computerized tomography study. *Am Heart J* 2009; 157: 481–487.
51. Versteilen MO, Kietselaer BL, Dagnelie PC, et al. Additive value of semiautomated quantification of coronary artery disease using cardiac computed tomographic angiography to predict future acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2296–2305.
52. Károlyi M, Seifarth H, Liew G, et al. Classification of coronary atherosclerotic plaques ex vivo with T1, T2, and ultrashort echo time CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 466–474.
53. Miao C, Chen S, Macedo R, et al. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1708–1715.
54. Kim WY, Stuber M, Börner P, et al. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106: 106.
55. Kawasaki T, Koga S, Koga N, et al. Characterization of hyperintense plaque with noncontrast T1-weighted cardiac magnetic resonance coronary plaque imaging: comparison with multislice computed tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 720–728.
56. Jansen CH, Perera D, Makowski MR, et al. Detection of intracoronary thrombus by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 416–424.
57. Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, et al. High-intensity signals in coronary plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging as a novel determinant of coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 989–999.
58. Zhang Z, Machac J, Helft G, et al. Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with ^{18}F FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med* 2006; 6: 3.
59. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a non-invasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1818–1824.
60. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 388–397.
61. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. ^{18}F -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet* 2014; 383: 705–713.
62. Rominger A, Saam T, Vogl E, et al. In vivo imaging of macrophage activity in the coronary arteries using ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT: correlation with coronary calcium burden and risk factors. *J Nucl Med* 2010; 51: 193–197.
63. Gaemperli O, Shalhoub J, Owen DR, et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with ^{11}C -PK11195 positron emission tomography/computed tomography. *Eur Heart J* 2012; 33: 1902–1910.
64. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the “vulnerable plaque”: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 846–855.
65. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499.
66. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 2013; 166: 199–207.
67. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 404–410.
68. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 597–605.
69. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 2017; 136(12): 1155–1166.