

Симвастатин намалява възпалението в атеросклеротичната плака

Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Атеросклерозата се приема за хронично възпалително съдово заболяване. Възпалението медуира различни етапи в появата и развитието на атеросклерозата от началното натрупване на левкоцити до руптурата на вулнерабилната плака.¹ Качествата на ¹⁸F-флуородеоскизглюкоза (¹⁸FDG) дадоха възможност за въвеждането ѝ в неинвазивната диагностика и в експериментални изследвания. Позитронно-емисионната томография с ¹⁸FDG (¹⁸FDG-PET) се използва не само за установяване на туморни, но и на възпалителни клетки².

Някои наблюдения при изследване на аорта с ¹⁸FDG-PET установяват натрупване на ¹⁸FDG в аортата и илиачната артерия при 40-50% от пациентите.³⁻⁵ Впоследствие е установено, че натрупването на ¹⁸FDG маркира богатите на макрофаги зони на атероматозни плаки,⁶ което дава основания да се смята, че ¹⁸FDG-PET може да визуализира възпалената атероматозна плака.

Статините са основният клас медикаменти, прилаган за контрол на липидните параметри при пациенти с атеросклероза. Те намаляват значимо болестността и смъртността при тези пациенти.^{7,8} Ефектът им се свързва с намаляване на нивата на LDL-холестерола, но противоречиви са данните дали само това са благоприятните ефекти на медикаментите от класа. Някои независими от липидния контрол ефекти, известни като плейотропни, се използват при обяснението на по-голямата им полза от липидното понижаване. Сред тези ефекти е и намаляване на процесите на възпаление чрез статините, отчитано чрез намаляване на нивата на някои възпалителни маркери.^{9,10} След предположението за възможна визуализация на възпалението с ¹⁸FDG-PET е направен опит за установяване на противовъзпалителен ефект на симвастатин.¹¹

Проучването е проведено в Медицинския университет в Куруме, Япония. Изследваните групи са две – само на лечение с диета и на лечение с диета и симвастатин. Приложението на статина е започвало с 5 до 10 мг симвастатин и след 1-месечно лечение при установяване на LDL-холестерол над 3.4 mmol/l дозата е увеличавана на 20 мг дневно. След 12-часово гладуване е въвеждан интравенозно ¹⁸FDG в доза от 4.2 MBq (0.11 mCi)/kg и е провеж-

дано PET изследване. Чрез ¹⁸FDG-PET е анализирано натрупването на ¹⁸FDG в аортата и каротидните артерии и чрез PET и компютърна томография е търсено дали натрупването е върху стената на кръвоносния съд. Натрупването на ¹⁸FDG е оценявано чрез определяне на стандартния захват (SUV), коригиран според телесната маса. В деня на PET са изследвани LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, кръвна захар, HbA1c и високосензитивен CRP (hsCRP).

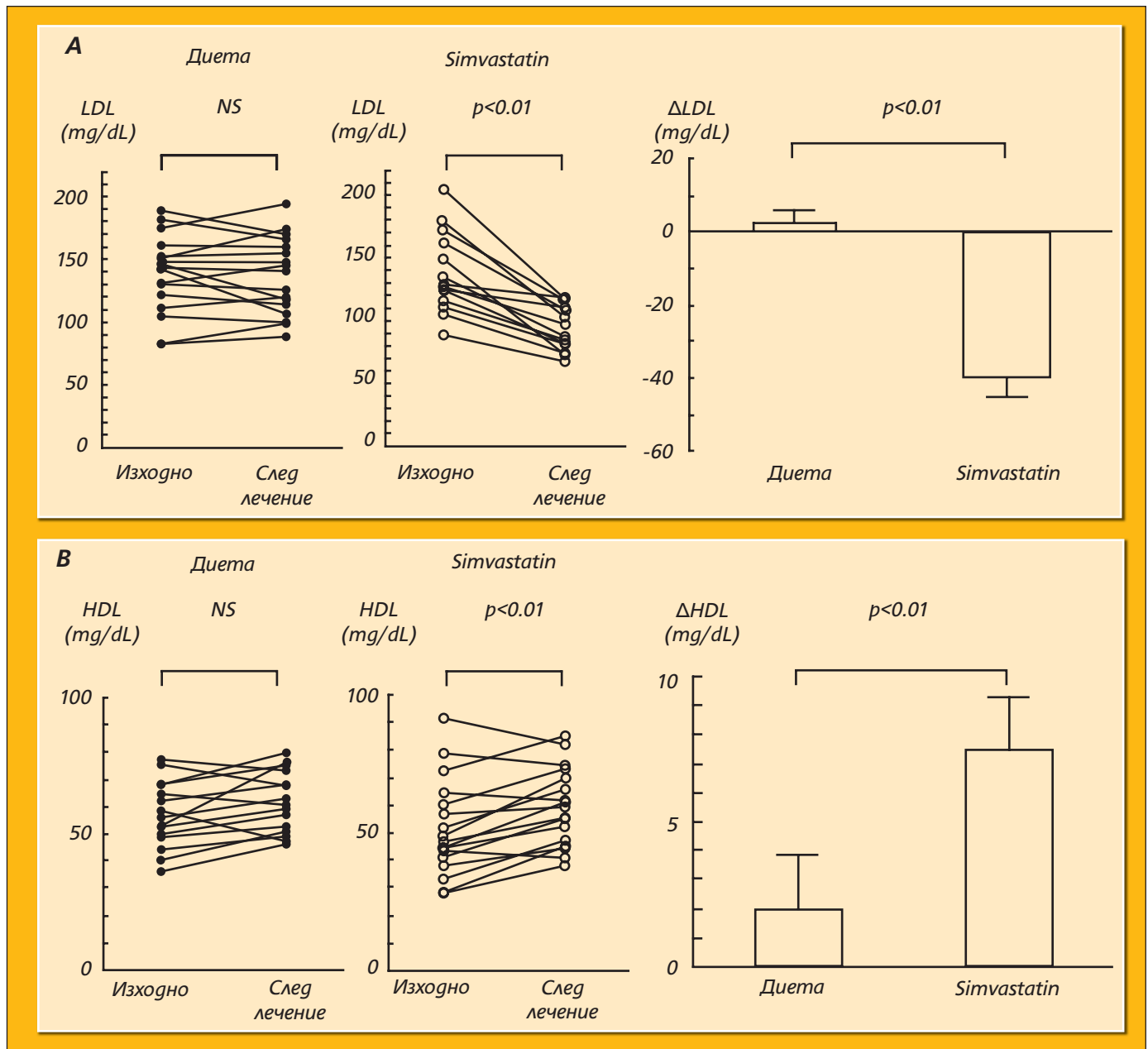
Проучването показва, че за тримесечния период на наблюдение са установени значими промени в липидните нива в групата със симвастатин и е наблюдавано намаляване на нивата на hsCRP, без да има статистическа достоверност на понижението.

След тримесечно лечение със симвастатин LDL-холестеролът намалява с 30% (p < 0.01) и HDL-холестеролът се повишава с 15% (p < 0.01) и не се установяват промени в тези параметри в групата с диета (фиг. 1). В групата със симвастатин намалява SUV, което корелира с увеличените нива на HDL-холестерола (p < 0.01), без да се установява такава корелация с промените в нивата на LDL-холестерола.

След тримесечно лечение със симвастатин се наблюдава намален захват на ¹⁸FDG в атероматозните плаки, което не се установява в групата на диетотерапия (фиг. 2).

През последните години изследването ¹⁸FDG-PET се оказва обещаващ метод за оценка на възпалението в атероматозната плака. В проучването на университета в Куруме, Япония се показва, че симвастатин подтиска възпалението в плаката. И независимо, че симвастатин намалява LDL-холестерола и увеличава HDL-холестерола, само повишаването на нивата на HDL-холестерола корелира с намаления захват на ¹⁸FDG. Противовъзпалителният ефект на симвастатин може да се окаже независим от LDL-холестероловото понижаване – плейотропен ефект.

Голямо е предизвикателството за определяне на възпалението в атеросклеротичната плака. Новите възможности на образните методики на диагностика позволиха да се визуализира морфологията и в някои случаи да се получи информация



Фиг. 1. Промени в серумните нива на LDL-холестерола (А) и на HDL-холестерола (В) след тримесечно приложение само на диета или на диета и симвастатин

за стабилността на плаката^{11, 12}, но възпалението не може да се види директно. Чрез ¹⁸FDG-PET може да се визуализира тъканния глюкозен метаболизъм с висока чувствителност и може да се оцени натрупването на ¹⁸FDG в зоната на плаката. Чрез тази образна методика, използваща метаболитна техника, може да се определи и мониторира възпалението в атеросклеротичната плака. Смята се, че натрупването на ¹⁸FDG е в инфилтриралите клетки на възпалението (макрофаги и лимфоцити) и в субендометелните макрофаги и пролиферирани гладкомускулни клетки в атеросклеротичната лезия.^{3, 13-15} В експериментални модели ¹⁸FDG се натрупва в клетките, инфилтрирали атеросклеротичната лезия.¹⁶ Освен това е известно, че ¹⁸FDG се натрупва в богатите на макрофаги части на плаката.⁶ Тези данни дават основания да се вяр-

ва на резултатите от ¹⁸FDG-PET при оценката на възпалителната активност в плаката.

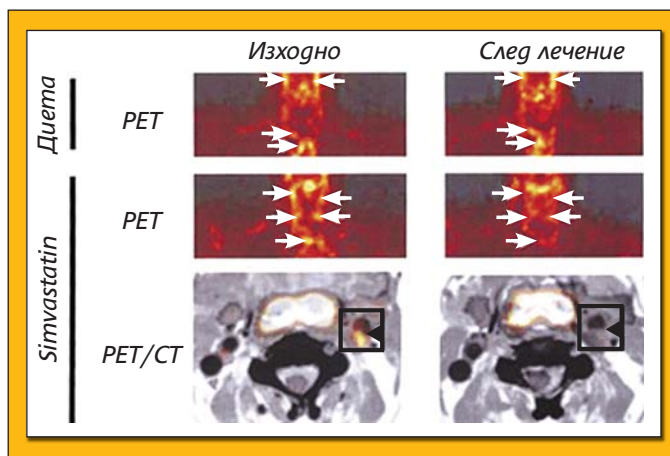
Според някои теоретици е възможно натрупване на ¹⁸FDG в съдовете въобще, но чрез компютърната томография се установява, че натрупването е в зоната на съдовата стена, а не в лумена на съда, и не е еднакво разпределено в кръвоносните съдове. За количествен анализ е използвана оценката в промените в SUV в плаката. SUV е количествен параметър за възпаление. В проучване при болни с аортит е установено, че ¹⁸FDG-PET, проведено успоредно с компютърна томография е с чувствителност 90.9% и специфичност 88.8% при установяване на активно съдово възпаление.¹⁷ Предполага се, че при диабетици високата кръвна захар може да повлияе захвата на ¹⁸FDG, но в проучването на японците не е установена разлика при

изследваните диабетици, които са били с добър диабетен контрол и следовател, но се предполага, че диабетът не повлиява резултатите от изследването с ^{18}F FDG. Според проучването става напълно ясно, че атеросклерозата е възпалителен процес и че активността на отделната плака може да се оцени чрез ^{18}F FDG-PET.

Най-значимият принос на проучването е, че ^{18}F FDG-PET ясно обективизира противовъзпалителния ефект на симвастатин в атеросклеротичната плака (фиг. 2). Нови данни от изследване с ядреномагнитен резонанс сочат, че е необходимо 12-месечно лечение със симвастатин, за да се регистрира регресия на плаката.^{12, 18} Противовъзпалителният ефект на симвастатин може да се дължи на намаляване на инфилтрацията с възпалителни клетки и на стабилизация на плаката. Проучване на Crisby и сътр.¹⁹ установява, че след 3-месечно лечение със статин в каротидна плака има по-малко липиди, LDL-холестерол, но-малко макрофаги и Т-клетки в сравнение с плака при хора без статинова терапия. В проучванията MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering)²⁰ и PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)²¹ значимите ползи (понижение на честотата на нестабилната ангина) се установява още през първия месец на лечението. Чрез проучването се дава основания да се мисли, че по-голяма е ролята на подтискане на възпалението отколкото на регресията на плаката при обяснението на ранните ползи от статиновата терапия. Ефектът на симвастатин в проучването върху серумния CRP е незначителен, но това е малко проучване с широк диапазон на стойностите на hsCRP, а и дозата на медикамента (5-20 mg/ден) е малка за подтискане на системното възпаление.

Няколко са вероятните механизми на повлияване от симвастатин при намаляване на възпалението на атеросклеротичната плака. Симвастатин намалява LDL-холестерола с 30%, въпреки че няма корелация между редуцията на LDL-холестерола и SUV, и това навежда на мисълта, че редуцията на LDL-холестерола е с минимален ефект по отношение на ползите на намаленото възпаление. Подтискането на възпалението в групата със симвастатин корелира с повишаването на HDL-холестерола. Следователно, може би този ефект е важен за подтискането на възпалението в плаката. И може би и други ефекти (плейотропни), различни от промените в HDL-холестерола, участват в противовъзпалителната активност на симвастатин.

За първи път чрез ^{18}F FDG-PET се визуализира как статин оказва антиатеросклеротичен ефект и как намалява възпалението в атероматозната плака. Този противовъзпалителен ефект на симвастатин в плаката може би е един от плейотропните ефекти на медикамента, различни от понижаването на LDL-холестерола.



Фиг. 2. Ефект на симвастатин върху захвата на ^{18}F FDG в зоната на възпалението в атероматозната плака. Сравняват се образите от двете групи (диета и симвастатин) от ^{18}F FDG-PET при изходните изследвания и на трети месец от лечението. Диетичното лечение не повлиява захващането на ^{18}F FDG, докато симвастатин подтиска залавянето на ^{18}F FDG. Едновременният запис на ^{18}F FDG-PET и компютърна томография регистрират изчезване на натрупване на ^{18}F FDG в атеросклеротичната плака при лечение със симвастатин.

Книгопис

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- Delbeke D. Oncological applications of FDG PET Imaging *J Nucl Med* 1999;40:1706-1715.
- Yun M, Jang S, Cucchiara A, Newberg AB, Alavi A. ^{18}F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors *Semin Nucl Med* 2002;32:70-76.
- Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation *Clin Nucl Med* 2001;26:314-319.
- Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis *Radiology* 2003; 229:831-837.
- Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography *Circulation* 2002;105:2708-2711.
- Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
- Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins *Am J Cardiol* 2003; 91(Suppl):4-8B.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein *Circulation* 1999; 100:230-235.
- Nobuhiro T., Hisashi K., Masatoshi I., Hiroyuki N., Hayato K., Kenkichi B., Naofumi H., Tsutomu I.: Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation. Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48:1825-1831, doi:10.1016/j.jacc.2006.03.069
- Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging *Circulation* 2001;104:249-252.
- Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography *J Nucl Med* 1992;33:1972-1980

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.