

*Opšti pregledi/
General reviews*

NOVIJI POGLEDI NA PRIRODU
ATEROSKLEROZE I KLINIČKI ZNAČAJ

CURRENT VIEWS ON NATURE OF ATHERO-
SCLEROSIS AND ITS CLINICAL SIGNIFI-
CANCE

Correspondence to:

Profesor Milorad D. Borzanović,
Institut za kardiovaskularne bolesti
Dedinje, Milana Tepića 1. 11000 Beograd
e-mail: mborzanovic@ikvbd.com
Tel. 011/ 3601-713

Milorad D. Borzanović¹, Svetomir P. Stožinić²,
Branislava Borzanović³ i Vera Maravić⁴

1, 3, 4 Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd
2 Cardio Praxis, Beograd

Cljučne reči

priroda ateroskleroze, klinički značaj

Key words

nature of atherosclerosis,
clinical significance

Abstract

Atherosclerosis is the condition in which an artery wall thickens as the result of a build-up of cholesterol and fatty materials. It is a chronic complex inflammatory-fibroproliferative response in large part due to the accumulation of macrophage white blood cells and lowdensity lipoproteins.

Atherosclerosis is chronic, slowly progressive and cumulative disease, typically asymptomatic for decades, produces the atheromatous plaques which eventually leads to plaque ruptures and clots inside the artery lumen over the ruptures.

Well known and established risk factors of atherosclerosis are hyperlipidemia, hypertension, cigarette smoking and diabetes. Identifying novel risk markers of atherosclerosis can help us to motivate patients to make lifestyle changes, for an aggressive treatment of conventional risk factors and for early commence of nonpharmacologic and pharmacologic treatment. The group of medications referred to as statins has been the most popular and are widely prescribed for treating atherosclerosis. Multiple comparative treatment/placebo trials have fairly consistently shown strong effects in reducing atherosclerotic disease 'events' and generally ~25% comparative mortality reduction.

Medical treatments often focus predominantly on the symptoms. However, over time, the treatments which focus on decreasing the underlying atherosclerosis processes, as opposed to simply treating the symptoms resulting from the atherosclerosis, have been shown by clinical trials to be more effective.

In summary, the key to the more effective approaches has been better understanding of the widespread and insidious nature of the disease and to combine multiple different treatment strategies. Adopting more aggressive combination treatment strategies has generally produced better results, both before and especially after people are symptomatic.

Savremena saznanja pokazuju da svake godine širom sveta umire gotovo 17 miliona osoba od kardiovaskularnih bolesti (KVB), što čini približno jednu trećinu celokupne smrtnosti. (1, 2, 3). Koronarna bolest srca (akutni infarkt miokarda i angina pectoris) doprinosi najvećem broju smrti usled kardiovaskularnih bolesti (oko 55%) (4). Prema izveštaju SZO o prevalenciji faktora rizika i obolevanja od ateroskleroze, Srbija se danas po mortalitetu od kardiovaskularnih bolesti nalazi u samom svetskom vrhu – na drugom mestu, odmah iza Rusije (5, 6)

DEFINICIJA

Ateroskleroza je stanje u kome dolazi do zadebljanja arterijskog zida, usled ugradnje holesterola i drugih masnih materija (7). U osnovi se radi o hroničnom i složenom inflamatorno – fibroproliferativnom odgovoru na akumu-

laciju makrofaga i retenciju aterogenih lipoproteina iz plazme u intimi arterija.

Teorije nastanka ateroskleroze i faktori rizika

U XIX I XX veku razvijane su brojne teorije u pokušaju da se objasni ateroskleroza: infektivna teorija (Neto, 1800), trombogena teorija (Rokitanski, 1841), zapaljenska teorija (Virchow, 1856), proliferativna teorija (Thoma, 1883), lipidna teorija (Ignatovski, Aničkov, 1908), insudativna teorija (Rossie, 1940-50) i sl.

Uzroci oštećenja arterijskog zida do danas nisu poznati. Nekada je ateroskleroza smatrana bolešću starih ljudi, nekom vrstom uzrasne (starosne) neminovnosti. Brojne epidemiološke studije utvrdile su i izdvojile stanja, koja na neki

predisponiraju pojavu ateroskleroze u ranijem životnom dobu, i koja se zovu faktori rizika ateroskleroze.

Postoje brojne podele faktora rizika – na klasične ili konvencionalne (pušenje, hiperlipidemija, povišen krvni pritisak i dijabetes mellitus) i nove ili nekonvencionalne (hs-CRP, fibrinogen, homocistein, lipoprotein (a), veličina LDL-partikula), na urođene i stečene, na izmenjive i neizmenjive, itd.

Glavni nezavisni faktori rizika za razvoj ateroskleroze su: LDL- holesterol u plazmi, pušenje cigareta, hipertenzija, dijabetes mellitus, odmaklo starosno doba, niski nivoi HDL- holesterola i porodična opterećenost ranom ili prevremenom koronarnom bolešću.

PROCAM studija (Prospective Cardiovascular Münster Study) je pokazala da kombinacija faktora rizika eksponencijalno povećava rizik od nastanka infarkta miokarda (8).

Pušenje

Danas je poznato da je pušenje cigareta najpotentniji faktor rizika KBS. Duvanski dim deluje direktno citotoksično na krvne sudove, nikotin indukuje vazospazam, sastojci duvana putem citokina stimulišu zapaljenje i putem slobodnih radikala pospešuju oksidaciju LDL čestica.

Pušenje je visoko zastupljeno u svetskoj i našoj populaciji i doprinosi sa 21% celokupnoj smrtnosti od KBS. U smislu koronarne prevencije, prestanak pušenja dovodi do veće redukcije rizika u poređenju sa bilo kojim drugim izmenjivim faktorom rizika. U pogledu KBS, povoljnosti od prestanka pušenja su drastične: incidencija KBS kod bivših pušača pada na nivo bliske onima kod nepušača za 2 godine.

Hiperlipidemija (dislipidemija)

Hiperlipidemija i dislipidemija se u praksi često koriste kao sinonimi ali je dislipidemija verovatno bolji termin nego hiperlipidemija, zato što uključuje sve lipidne i lipoproteinske poremećaje, kao što su i niski nivoi HDL- holesterola (hipoalfalipoproteinemija), koji mogu biti potentni faktori rizika. Povišen serumski holesterol je dobro poznat nezavisni faktor rizika za KBS, sa čvrstim dozno-zavisnim odnosom, koji je eksponencijalan pri višim nivoima holesterola.. Procenjuje se da u SAD približno 105 miliona osoba ima povišen celokupni holesterol >200 mg/dL (5.2 mmol/L) i 37 miliona osoba ima nivo celokupnog holesterola >240 mg/dL (6.2 mmol/L) (9). U Srbiji je holesterol (meren je ukupni holesterol) i kod muškaraca i kod žena, u populaciji starijoj od 45 godina, viši nego u ostalim zemljama (5).

Rane studije su pokazale da je redukcija celokupog holesterola dovela do smanjenja incidence koronarnih događaja. Meta-analiza 38 studija (10) pokazala je da je za svako sniženje celokupnog holesterola za 10% - koronarni mortalitet redukovan za 15% a celokupni mortalitet za 11%. Slične redukcije zapažene su kod svih studija sa modifikacijama (sniženjima) nivoa lipida. (11)

Na osnovu rezultata brojnih kliničkih studija, LDL holesterol je izdvojen kao primarni cilj lipidnih intervencija u prevenciji KBS. Prema NCEP ATP III LDL-C smernicama, intenzitet intervencija zavisi ne samo od povišenog holesterola ili LDL-a već i od prisustva brojnih drugih faktora rizika KBS (12).

Postoji čvrsta povezanost LDL- holesterola sa aterosklerozom i koronarnim događajima - 10%-porast LDL holesterola rezultuje približno 20%-povećanjem rizika od

KBS. Najveći deo holesterola u plazmi nađen je u LDL partikulama. Manje i gušće LDL partikule mnogo su aterogenije u poređenju sa većim, manje gustim partikulama. U prisustvu drugih faktora rizika (nizak HDL-C, pušenje, hipertenzija, dijabetes) povišen je rizik povezan sa LDL- holesterolom.

Dosadašnja saznanja ukazuju na čvrstu inverznu povezanost plazma HDL- holesterola i rizika od KBS, tako da HDL ima protektivan efekat, kako u koronarnih bolesnika, tako i kod asimptomatskih osoba, muškaraca i žena, i nezavisan je od LDL- holesterola i ostalih faktora rizika. Što je niži nivo HDL- holesterola, viši je rizik od KBS; niski nivoi (<40 mg/dL ili 1,0 mmol/L) povećavaju rizik, a viši nivoi (≥60 mg/dL ili 1,6 mmol/L) mogu se smatrati “negativnim” faktorom rizika (13).

Niske koncentracije HDL- holesterola udružene su sa aterogenim životnim stilom, imajući u vidu da nivo HDL- holesterola snižavaju pušenje, gojaznost i fizička inaktivnost (14).

Kombinacija plazma – triglicerida >2 mmol/L (180 mg/dL) i HDL- holesterola <1 mmol/L (40 mg/dL) predskazuje visok rizik od KBS, posebno ukoliko je odnos holesterola prema HDL- holesterolu veći od 5.2. ApoA-I je glavni apolipoprotein u HDL i povišen apoA-I je povezan sa sniženim kardiovaskularnim rizikom.(15).

Postoje kontroverze oko toga da li je hipertrigliceridemija udružena sa povišenim rizikom od koronarnih događaja. Ova povezanost nije tako čvrsta kao kod LDL- holesterola, a postaje i slabija kada se analiziraju i ostali faktori rizika. Veza između triglicerida i povećanog koronarnog rizika je kompleksna i može da reflektuje aterogene efekte trigliceridima bogatih lipoproteina, posebno njihovih malih partikula. Takođe može da označava i prisustvo drugih aterogenih rizika kao što su niski nivoi HDL, prisustvo malih gustih LDL partikula i prisustvo metaboličnog sindroma (16).

U plazmi “našte”, trigliceridi se transportuju u VLDL, koji su sintetisani u jetri i nakon obroka takođe se nalaze i u hilomikronima. Katabolizam ovih trigliceridima-bogatih lipoproteina proizvodi ostatke lipoproteina koji imaju aterogeni potencijal.

Prema NCEP ATP III smernicama, prosečni nivoi triglicerida su <150 mg/dL (1.7 mmol/L), granično visoki 150–199 mg/dL (1.7-2.2 mmol/L), visoki 200-499 mg/dL (2.2-5.6 mmol/L) i veoma visoki ≥500 mg/dL (≥5.6 mmol/L)

Pacijenti sa povišenim trigliceridima mogu imati pridružene hiperlipidemije koje povećavaju rizik od KBS (npr. familijarna kombinovana hiperlipidemija ili dijabetička hiperlipidemija). Teška hiperlipidemija (>1000 mg/dL, 11.3 mmol/L), posebno usled hilomikrona i velikih formi VLDL, povećava rizik od pakreatitisa ali ne i od KBS, pošto su hilomikroni i VLDL suviše veliki da bi ušli u arterijski zid.

Povišen krvni pritisak

Povišen krvni pritisak je potentni faktor rizika za sve oblike aterosklerotskih KVB i dominantni je faktor rizika za nastanak šloga. U epidemiološkim studijama, postoji stepenast odnos između nivoa krvnog pritiska, čak i kod najnižih nivoa, i ishoda KVB.

Prema JNC-7 (17) normalnim krvnim pritiskom se smatraju vrednosti ispod 120/80 mmHg, vrednosti 120-139 za sistolni i 80-89 mmHg za dijastolni pritisak definišu se kao prehipertenzija a vrednosti 140/90 mmHg i preko definišu se kao povišen krvni pritisak (arterijska hipertenzija).

U SAD jedna od četiri osobe ima povišen krvni pritisak. U Srbiji prevalenca hipertenzije najviša je kod žena starijih od 55 godina (oko 40%). Meta-analiza iz 61 prospektivne studije na million ispitanika (18) pokazala je da svako povišenje sistolnog krvnog pritiska od 115 mmHg za 20 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska od 75 mmHg za 10 mmHg, dvostruko povećava rizik od KBS i šloga. Lečenje hipertenzije redukuje kardiovaskularni rizik za 2-3% za svako sniženje krvnog pritiska od 1mmHg.

Dijabetes melitus

Pacijent sa dijabetes melitusom tip 1 ili 2 su na povišenom riziku od nastanka i komplikacija KVB.

Insulin nezavisni dijabetes melitus (tip 2) ubrzava razvoj i delovanje drugih faktora rizika. Osobe sa dijabetesom su na dva do četiri puta većem riziku da dobiju bolest srca i na 5 puta većem riziku da dobiju šlog u poređenju sa osobama bez dijabetesa. Više od 80% osoba sa dijabetesom umire od nekog oblika kardiovaskularne bolesti. Prema NCEP ATP III preporukama dijabetes melitus je ekvivalent KBS u pogledu rizika od nastanka budućih koronarnih događaja, što znači da je 10-godišnji rizik za nastanak velikih/fatalnih koronarnih događaja (infarkt miokarda ili koronarna smrt) >20% (procenjeno Framinghamskim skorom). Važno je držati dijabetes pod dobrom kontrolom, savremene studije pokazale su da dobra regulacija glikemije redukuje mikrovasularne komplikacije, dok je uticaj na redukovanje makrovaskularnih komplikacija slabije dokazan.

Rezultati East West studije su pokazali da su pacijenti sa dijabetesom bez prethodnog infarkta miokarda na visokom riziku kao i pacijenti koji nemaju dijabetes a preležali su infarkt miokarda (20% vs 19%). Sedmogodišnja incidencija infarkta miokarda (fatalnog i nefatalnog) upoređivana je kod 1373 pacijenata bez dijabetesa i 1059 pacijenata sa dijabetesom, iz Finske populacione studije. Ovi podaci obezbeđuju osnovu za tretiranje kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa dijabetesom isto tako agresivno kao i kod pacijenata bez dijabetesa ali sa preležanim infarktomiokarda (19).

I OASIS studija (The Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) je procenjivala dvogodišnju prognozu pacijenata sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa, sa i bez prethodne kardiovaskularne bolesti (hospitalizacija zbog nestabilne angine ili non-Q infarkta miokarda) (20). Studija je pokazala da su pacijenti sa dijabetesom i prethodnom kardiovaskularnom bolešću bili na najvećem riziku od mortaliteta i da su pacijenti sa dijabetesom a bez prethodne kardiovaskularne bolesti imali sličnu učestalost događaja kao i pacijenti bez dijabetesa a sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjem, potvrđujući time da je dijabetes ekvivalent rizika KBS.

Dijeta i fizička aktivnost (vežbanje) mogu drastično da redukuju mogućnost nastanka dijabetesa kod visokorizičnih pacijenata. ACE.- inhibitori mogu da redukuju rizik od nastanka progresivne bubrežne bolesti i koronarnih događaja kod pacijenata sa postojećim dijabetes melitusom.

Gojaznost

Gojaznost je utvrđeni izmenjivi faktor rizika KBS i dramatično je povećana poslednjih godina u SAD. Verovatni razlozi ovog trenda uključuju korišćenje automobila, televizije, interneta, smanjenje programa fizičke aktivnosti u

školama, visoko-masna hrana, nisko-masna hrana, brza hrana, velike (preobilne) porcije hrane, domovi u kojima oba roditelja rade i susedstva nepodesna za šetnju. Gojaznost doprinosi povećanom riziku za KVB otežavanjem i pogoršavanjem ostalih poznatih faktora rizika, uključujući hipertenziju, insulinsku rezistenciju, niski HDK-holesterol i hipertrigliceridemiju.

U SAD 34% osoba imaju prekomernu telesnu težinu za 20% ili više. Osobe sa prekomernom težinom imaju tri puta veću verovatnoću da dobiju KBS u poređenju sa osobama sa normalnom težinom. Održavanje idealne težine može redukovati rizik KBS za 35-55%.

Smanjena fizička aktivnost

Osobe koje više vežbaju ili one koje su bolje kondicionirane na nižem su riziku od KVB. Savremena saznanja pokazuju značajne izmene u multiplim faktorima rizika pod uticajem vežbanja, uključujući popravljenu insulinsku rezistenciju, krvni pritisak, HDL-holesterol, trigliceride i procese fibrinolize. Randomizovane studije kardijalne rehabilitacije u sekundarnoj prevenciji takođe ukazuju na povoljnosti.

Približno 30% osoba u SAD starijih od 18 godina ne bavi se fizičkom aktivnošću u slobodno vreme. Verovatnoća razvoja KBS je 1,9 puta veća kod sedantarnih osoba u poređenju sa drugim faktorima rizika. Fizička neaktivnost uzrokuje više od 25.000 smrti od KBS godišnje a fizički aktivan stil života redukuje rizik od IM od 35-55%. Visokorizične osobe treba da se pažljivo procene od strane lekara pre započinjanja programa vežbi.

Stres

Stres je dobro poznat faktor rizika, ali ga je teže objektivirati. Psihološki stres je okidač akutnih kardiovaskularnih događaja, posebno za povišen krvni pritisak, brzu srčanu frekvenciju, aterosklozu, anginu pektorisa i aktivaciju trombocita u krvi. Stres i psihosocijalni faktori (bes, anksioznost, depresija, hostilnost, tip A ponašanja, inaktivnost i socijalna izolacija) mogu da budu povezani sa povećanim mortalitetom. Rizik za nastanak infarkta miokarda je 2,3 puta veći od uobičajenog u prva dva sata nakon izliva besa. Ipak, do danas nema adekvatnih podataka o objektivnoj proceni da li psihosocijalne intervencije mogu redukovati rizik od KVB.

Novi faktori rizika ili novi markeri ateroskleroze

Mnogi markeri udruženi sa aterosklerozom identifikovani su u proteklih 50 godina. Neki od njih deluju kao faktori, kako matematički (faktor = množilac ili multiplikator rizika) tako i biološki (faktori, od latinskog facient - proizvesti, formirati), a drugi kao obični indikatori. Mnogi novi markeri blisko su povezani sa procesima inflamacije ili koagulacije. Iako ostaju neizvesnosti u vezi sa postojećim osnovnim patofiziološkim mehanizmima, inflamacija i hemostaza se smatraju pokretačkim silama u procesu ateroskleroze.

Među novim faktorima rizika ateroskleroze danas se posebno ispituju: hs-CRP, homocistein, fibrinogen, lipoprotein (a) i veličina LDL partikula. CRP je utvrđeni nespecifični marker sistemske inflamacije – i ovo podržava hipotezu da hronična inflamacija ima važnu ulogu u pato-

genezi i progresiji ateroskleroze. Postoje podaci koji pokazuju da modifikacija markera inflamacije, npr. primenom aspirina i statina, može redukovati inflamaciju plaka. Bazalni nivoi CRP-a mogu imati prediktivnu vrednost, u nadovezivanju na lipidne parametre, u proceni rizika od nastanka prvog infarkta miokarda u zdravih muškaraca i žena bez postojeće koronarne bolesti. Postoji prediktivna vrednost CRP-a i za nastanak simptomatske periferne vaskularne bolesti kod zdravih muškaraca.

Fibrinogen je marker inflamacije, ali i tromboze i hemostaze, i kao i CRP, ima značaja u predikciji kardiovaskularnih događaja. Povišen fibrinogen je čvrst i nezavisan prediktor budućih kardiovaskularnih događaja u zdravih osoba.

Homocistein je blago povišen u oko 5-7% opšte populacije i dokazano je da u slučajevima familijarne homozigotne hiperhomocisteinemije (na sreću – veoma retke) može doći do ubrzane i ekstenzivne ateroskleroze u ranom životnom dobu. Savremene studije pokazuju da je blaga hiperhomocisteinemija nezavisni faktor rizika ateroskleroze. Interventne studije koje su za cilj imale primenu sredstva koja snižavaju homocistein (folna kiselina, vitamin B6) nisu dokazale efikasnost u redukovanju aterosklerotskih događaja.

Povišene vrednosti lipoproteina (a) u brojnim studijama su povezane sa razvojem KBS, ali ova veza nije čvrsta.

Postavlja se pitanje, gde je mesto i vrednost novih faktora rizika. U primarnoj prevenciji (kod osoba sa porodičnom anamnezom rane KBS ili intermedijernim 10-godišnjim rizikom od KBS) i u sekundarnoj prevenciji (kod osoba sa rano nastalom KBS, pojavom KBS u odsustvu konvencionalnih faktora rizika i u slučajevima „agresivnog“ toka bolesti) – procena novih markera rizika pomaže nam da jače motivišemo pacijenta ka promeni životnog stila, da agresivno tretiramo konvencionalne faktore rizika i da što pre započnemo nefarmakološko ili farmakološko lečenje.

Aterogeneza

Aterogeneza je proces nastanka ili stvaranja aterosklerotskog plaka.

Ruptura plakova praćena trombozom i trombo- ili ateroeMBOLIZMOM označava klinički horizont ishemijskih organskih lezija u aterosklerozi. Inicijacija i razvoj aterosklerotskih lezija decenijama prethode ovim često dramatičnim događajima. Dva konkurentna ili nadovezujuća patogenetske mehanizma dominiraju:

1) diskretno ili funkcionalno oštećenje endotela (udruženo sa hemodinamskim zidnim stresovima i efektima endogenih ili egzogenih toksičnih faktora kao što su hormoni, imuni i drugi medijatori, komponentne duvanskog dima itd.), koje indukuje povećani protok lipoproteina niske gustine (LDL) u arterijsko tkivo. Krajnji tok i akumulacija holesterola verovatno koreliše sa plazmatskim nivoima LDL-holesterola;

2) endotelna denudacija, koja se takođe javlja pod uticajem mehaničkih zidnih stresova, posebno preko prekuzorne lezije, podstiče agregaciju trombocita i mehanizme zgrušavanja. Kao posledica navedenih procesa, arterijske glatke mišićne ćelije proliferišu u cilju reparacije oštećenja, što dovodi do stvaranja ožiljnog tkiva.

Ateroskleroza se razvija iz LDL-molekula, koji se oksidišu pod uticajem slobodnih kiseoničkih radikala. Kada oksidisani LDL dođu u kontakt sa arterijskim zidom, dolazi

do pojave serije reakcija u odgovoru na oštećenje arterijskog zida. Imuni sistem odgovara na oštećenje arterijskog zida (koje je uzrokovano oksidisanim LDL) aktivacijom makrofaga i T-limfocita, koje apsorbuju oksidisane LDL, formirajući specijalizovane penaste ćelije. One nisu u stanju da dalje procesuiraju oksidisane LDL, rastu i konačno rupturiraju, oslobađajući velike količine oksidisanog holesterola u arterijski zid. Ovo je okidač za dalju aktivaciju leukocita, koji nastavljaju započeti ciklus. Konačno arterija postaje inflamirana. Holesterolski plak uzrokuje da se mišićne ćelije uvećavaju i formiraju tvrdi pokrivač preko zahvaćenog područja, koji sa svoje strane, dovodi do sužavanja lumena arterije, redukuje protok krvi i povećava krvni pritisak.

Neki istraživači smatraju da ateroskleroza može biti uzrokovana infekcijom glatkih mišićnih ćelija. Potencijalni infektivni agensi koji se dovode u vezu sa aterosklerozom su virusi (Herpes virus i Cytomegalovirus) i bakterije (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Porphyromonas gingivalis?).

Mehanizmi kojima infekcija može doprineti razvoju ateroskleroze su:

1. Direktna infekcija vaskularnog zida sa oštećenjem endotela, mobilizacijom i aktivacijom inflamatornih ćelija (C. pneumoniae, herpes virus, cytomegalovirus);

2. Imunološki-posredovano vaskularno oštećenje putem molekularne mimikrije (C. pneumoniae);

3. Udaljene infekcije sa sistemskom aktivacijom inflamatornog odgovora (H. pylori, P. gingivalis).

Herpes-virusna infekcija arterijskih glatkih mišićnih ćelija može dovesti do akumulacije holesterolskih estara (21) a akumulacija holesterolskih estara udružena je sa aterosklerozom. Takođe, i citomegalo-virusna infekcija može biti udružena sa kardiovaskularnim bolestima (22).

Posebnu pažnju privukli su nalazi identifikovanja C. pneumoniae u ateromatoznim lezijama u koronarnim arterijama i drugima organima tokom autopsija. In vitro studije ukazale su da C. pneumoniae može biti okidač proaterogenih događaja, kao što je formiranje penastih ćelija, prokoagulantna aktivnost i aktivnost metaloproteinaza u monocitima (23).

Pilot-kliničke studije sa antihlamijskim makrolidnim antibioticima postavile su pitanje mogućnosti da se tom terapijom može redukovati rizik rekurentnih koronarnih događaja (24, 25).

Ipak, skorašnje velike kliničke studije nisu uspele da pokažu bilo kakve kliničke povoljnosti od primene antibiotika protiv C. pneumoniae, postavljajući time pitanje o vezi između infekcije i ateroskleroze (26, 27, 28, 29).

Endotelna disfunkcija

Normalan arterijski zid sastoji se (idući od spolja ka unutra) od adventicije (uloga u vaskularizaciji i inervaciji krvnog suda), mišićne medije (uloga u regulaciji tonusa krvnog suda) i intime, koja se sastoji od jednoslojnog endotela, koji predstavlja organski sistem, sa brojnim funkcijama. Normalan endotel ima ulogu u procesima hemostaze i tromboze, regulacije vaskularne permeabilnosti i regulacije vaskularnog tonusa.

Endotelna disfunkcija u aterosklerozi karakteriše se serijom ranih promena koje prethode formiranju lezije. U endotelnoj disfunkciji dolazi do „ushodne“ regulacije endotelnih adhezivnih receptora, leukocitne adhezije,

povišene endotelne permeabilnosti, migracije leukocita u arterijski zid i lipoproteinske infiltracije (30).

Postoje faktori koji su udruženi sa endotelnom disfunkcijom: starije životno doba, muški pol, porodična anamneza rane KBS, pušenje, povišen serumski holesterol, niski serumski HDL-holesterol, hipertenzija, povišen serumski homocistein, dijabetes melitus, gojaznost i visoko masna dijeta.

Određene intervencije mogu poboljšati endotelnu funkciju: primena L-arginina, estrogena i antioksidanasa, prekid pušenja, sniženje holesterola, primena ACE inhibitora, redovna fizička aktivnost, sniženje homocisteina.

Masne pruge

Masne pruge su najranija prepoznatljiva lezija ateroskleroze i uzrokovane su agregacijom lipidima - bogatih penastih ćelija, nastalih iz makrofaga i T limfocita, u intimi. Kasnije lezije uključuju i glatke mišićne ćelije. U dalji proces uključuje se serija komplikovanih koraka, kao što su migracija glatkih mišićnih ćelija, aktivacija T limfocita, formiranje penastih ćelija i adherencija i agregacija trombocita. Masne pruge su uobičajen nalaz, one mogu da rastu, da ostanu statične ili čak i da nestanu (30). Masne pruge su reverzibilna lezija i mere primarne prevencije potencijalno su najefikasnije u ovom stadijumu ateroskleroze.

Ključno pitanje koje se može postaviti je: „Zašto se u nekim područjima krvnih sudova masne pruge razvijaju u fibrozne plakove a u drugim ne?”

Aterosklerotski plak

Razvoj aterosklerotskog plaka ukazuje na napredujući stadijum procesa ateroskleroze i nastaje usled smrti i ruptur lipidima-obloženih penastih ćelija iz masnih pruga i dalje akumulacije makrofaga. Migracija glatkih mišićnih ćelija u intimu i slaganje kolagenih vlakana rezultuje formiranjem protektivne fibrozne kape preko lipidnog jezgra. Fibrozna kapa je ključna komponenta zrelog aterosklerotskog plaka i ona odvaja visoko trombogeno, lipidima-bogato jezgro, od cirkulišućih trombocita i drugih faktora koagulacije. Stabilni aterosklerotski plakovi karakterišu se nekrotičnim lipidnim jezgrom koje je pokriveno fibroznom kapom bogatom u glatkim mišićnim ćelijama. Lezije se šire na „ramenima“ (graničnim ili ivičnim delovima) procesom kontinuirane leukocitne adhezije (30).

Komplikovan i nestabilan plak

Sam aterosklerotski plak može biti uzrok komplikacija, koje su posledica njegove veličine, redukovano luminalnog dijametra i protoka krvi i njegove tendencije da erodira ili rupturira. Erozijska ili ruptura javljaju se u plakovima koji su intrinzički vulnerabilni. Faktori koji mogu uticati na njihovu vulnerabilnost uključuju hipertenziju, visoko turbulentni protok krvi i povećani broj inflamatornih ćelija, jezgro bogato lipidima i tanku fibroznu kapu sa retkim glatkim mišićnim ćelijama ili kolagenim vlaknima. I erozijska i ruptura mogu voditi formiranju tromba na mestu plaka i okluziji krvnog suda. Formiranje plaka takođe dovodi do otvrdnuća arterija, rezultujući i slabljenjem i istanjivanjem zida krvnog suda, što dovodi do stvaranja aneurizme i moguće hemoragije (30). Regresija aterosklerotskog plaka može se javiti nakon primene terapije koja modifikuje lipide i nakon dijetetskih promena i promena životnog stila.

Nestabilni fibrozni plakovi u aterosklerozi predisponirani su ka rupturi i ulceraciji, što je praćeno brzim razvojem tromba. Ruptura se obično javlja na mestima istanjenja i udružena je sa regijama u kojima postoji jači ulazak i aktivacija makrofaga uz oslobađanje metaloproteinaza (30).

Patološke studije su pokazale da su ruptura aterosklerotskog plaka i posledična luminalna tromboza u osnovi etiologije akutnih ishemijskih koronarnih sindroma, uključujući i infarkt miokarda i nestabilnu anginu pectoris. Jezgro bogato lipidima (posebno u graničnim regijama lezije), obilje inflamatornih ćelija, tanka fibrozna kapa i disfunkcionalni endotel nad lezijom morfološka su karakteristika lezija sklonih rupturi. Disfunkcionalni endotel može doprinositi sklonosti plaka ka rupturi usled njegovih proinflamatornih, protrombotskih i vazokonstriktornih svojstava koja modulišu kompoziciju lezije, odgovore rasta, vaskularni tonus i lokalne sile cepanja (30).

Stabilna fibrozna kapa plaka sastoji se od gustog fibroznog ekstracelularnog matriksa, koji je odgovoran za čvrstinu kape. Metabolizam matriksa i njegovo formiranje zavise od ravnoteže sinteze i razlaganja u fibroznoj kapi, posebno u graničnim regionima. Vaskularne glatke mišićne ćelije sintetišu proteine ekstracelularnog matriksa, kolagen i elastin. U nestabilnoj fibroznoj kapi, aktivirani T limfociti obezbeđuju signale preko interferona gama (IFN-g), koji vode konačnom sniženju formiranja kolagena. Makrofagi, aktivirani od strane IFN-g, koji se nadovezuju na interleukin-1 (IL-1), tumor nekroza factor-a (TNF-a), monocitni hemoatraktantni factor-1 (MCP-1) i stimulirajući faktor makrofagnih kolonija (M-CSF) vode povećanoj produkciji kolagenaza, želatinaza, stromelizina i drugih proteaza i peptidaza koje dalje razlažu i ograničavaju formiranje kolagena u fibroznoj kapi (31).

Stabilni plak karakterišu oskudno lipidno jezgro, siromašno inflamatornim supstratom i debela fibrozna kapa, sa obiljem fibroznih elemenata i malo inflamatornog supstrata. Nasuprot njemu, nestabilan ili vulnerabilan plak karakterišu veliko lipidno jezgro, sa nekrotičnim i inflamatornim supstratom, tanka fibrozna kapa, u ivičnim regionima dodatno istanjena i sa prisustvom mnoštva zapaljenskih ćelija. Nakon fisure, erozije ili ruptur fibrozne kape, dolazi do direktnog kontakta visoko trombogenog materijala lipidnog jezgra sa krvnom strujom, do aktivacije trombocita, aktivacije koagulacione kaskade i stvaranja intravaskularnog i intraplaknog tromba, sa kliničkom slikom akutnog koronarnog sindroma. Zavisno od toga da li akutno formiran tromb dovodi do kompletne ili parcijalne opstrukcije lumena krvnog suda, dolazi do različitih kliničkih manifestacija akutnih ishemijskih sindroma (nestabilna angina pectoris, infarkt miokarda ili naprasna srmt).

Klasični model aterogeneze

U početku se smatralo da je aterogeneza relativno prost proces i da se „okreće“ oko formiranja ateromatoznih plakova u intimi arterijskog zida, dovodeći do blokiranja protoka u krvom sudu. Postepen porast u veličini plaka i protruzija u lumen arterija konačno vodi redukciji lumena. Posledično smanjenje protoka krvi uzrokuje stabilnu anginu pectoris, ili ređe, infarkt miokarda (32).

Ove promene u obliku i veličini krvnog suda, u kome se razvija stabilni plak, predstavljaju primer tzv. negativnog remodelovanja. Faza zdravog krvnog suda traje decenijama,

subklinička faza traje godinama ili mesecima a simptomatska faza mesecima ili danima. Ovaj oblik aterogeneze i remodelovanja krvnog suda karakterističan je za stabilnu anginu pectoris, plakovi koji dovode do suženja krvnog suda su stabilni a dijagnostikovanje bolesti je relativno lako (EKG, stres test, angiografija), na opisanom terenu retko nastaje infarkt miokarda i bolest (u simptomatskoj fazi) je relativno lako lečiti.

Nova paradigma aterogeneze

U skorije vreme, aterogeneza se smatra kompleksnim procesom, kome prethodi, i pridružuje se, inflamacija. Endotel na oštećenje odgovara započinjanjem zaštitnog odgovora, koji konačno vodi formiranju aterosklerotskog plaka. Vremenom, plak može nastaviti da raste ili da se smanjuje, i može ili ne mora da sužava lumen arterije. Ove promene krvnog suda, koji se zbog rasta plaka put spolja, dilatira (u odsustvu značajnog suženja lumena) nazivaju se pozitivno remodelovanje. Klinički ishod često zavisi od stabilnosti plaka. Što je plak manje stabilan to je podložniji eroziji ili rupturi. I erozija i ruptura mogu voditi formiranju tromba na mestu plaka sa okluzijom krvnog suda, kulminirajući pojavom nestabilne angine pectoris ili infarkta miokarda (33). Lečenje primenom statina, uz sprovođenje i dijetetskih mera i promena životnog stila, može dovesti do regresije aterosklerotskih plakova.

Progresija od kardiovaskularnih faktora rizika do endotelnog oštećenja i kliničkih događaja

Dobro definisani kardiovaskularni faktori rizika (hipertenzija, dislipidemija, dijabetes, pušenje, itd.) udruženi su sa promenama u zidu krvnog suda, koje vode oksidativnom stresu u zidu suda. Ovo uzrokuje da endotelne ćelije smanje produkciju nekih komponenti i povećaju produkciju drugih (34). Produkcija azot oksida (NO), snažnog vazodilatatora, smanjena je, a produkcija snažnih vazokonstriktora, endotelina i angiotenzina II, povećana je. Veća produkcija lokalnih medijatora (npr vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula –VCAM) i inhibitora plazminogen aktivatora – PAI-1 (34) promovise inflamaciju, prekida fibrinolizu, povećava vaskularno remodelovanje i rupturu plaka. Vaskularni endotel sekretuje i brojne druge supstance koje modulišu tonus krvnih sudova i učestvuju u razvoju i progresiji ateroskleroze. Tako, prisustvo kardiovaskularnih faktora rizika započinje progresiju procesa koji priprema teren za nastanak kliničkih događaja.

Kliničke manifestacije ateroskleroze

Ateroskleroza je hronična, dugotrajna, nepredvidiva bolest, skokovita u razvoju, tipično počinje u ranoj mladosti i obično zahvata velike arterije, dugo je asimptomatska i tokom života neotkrivena primenom mnogih dijagnostičkih metoda. Kada se javi simptomi bolest je značajno redukovala lumen krvnog suda, za 50-70%, što za posledicu ima ishemijsku, koja se klinički manifestuje bolom ili disfunkcijom odgovarajućeg tkiva ili organa. Zavisno od teritorije zahvaćenog vaskularnog korita, javljaju se simptomi koronarne bolesti srca (angina pectoris, infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, aritmije ili naprasna smrt), simptomi cerebrovaskularne bolesti (tranzitorni ishemijski atak ili šlog), simptomi periferne arterijske

bolesti (claudicatio intermittens, bolovi u miru, ishemijska ekstremiteta ili gangrena) ili drugi simptomi (abdominalna angina, lumbalni bol, bol u oku/gubitak vida, erektilna disfunkcija i sl.). Simptomi mogu biti posledica i ateroembolizma ili holesterolskih embolizacija.

Imajući u vidu jedinstvene faktore rizika kao i slične patogenetske mehanizme, pojava ateroskleroze u jednom vaskularnom regionu sa velikom verovatnoćom predviđa i postojanje ateroskleroze u koronarnim arterijama, tako da se nabrojane bolesti (periferna arterijska bolest, aneurizma abdominalne aorte, karotidna bolest) u pogledu rizika smatraju ekvivalentima KBS.

Dijagnostikovanje prekliničke i kliničke manifestne ateroskleroze

U dijagnozi bolesti povezanih sa aterosklerotskim plakovima primenjuju se neinvazivni i invazivni testovi: biohemijske analize krvi, EKG, stres testovi, ehosonografija, brahijalnog indeksa (PBI), intravaskularni ultrazvuk (IVUS), invazivna-, MSCT-multislasjs kompjuterizovana tomografija ili MRA-(magnetna rezonantna angiografija) koronarografija, aorto-arteriografija (angiografija ekstremiteta, mezenterijalna arteriografija, plućna angiografija, renalna arteriografija).

Testovi opterećenja su relativno pouzdani, jeftini, neinvazivni ali detektuju samo signifikantne stenozе koronarnih arterija (suženja lumena preko 50-70%). Sa druge strane, invazivna koronarografija, koja predstavlja „zlatni standard“ za dijagnostikovanje KBS pokazuje nedostatke u nemogućnosti otkrivanja ateroskleroze u ranoj fazi, kao i nedostatke u proceni nestabilnosti ili vulnerabilnosti plaka.

Danas se sve veća pažnja poklanja detekciji prekliničke ateroskleroze. Primenuju se metode anatomske detekcije (određivanje kalcijumskog skora koronarnih arterija primenom kompjuterizovane tomografije, određivanje karotidnog intimo-medijalnog zadebljanja primenom Doppler-ultrazvuka i primena IVUS-a) i metode fizioloških merenja (analiza LP subklasa, HbA1c, hs-CRP i homocistein).

Prednosti metoda anatomske detekcije su što se njima može direktno meriti aterosklerotski proces i time omogućiti rana detekcija – pre početka simptoma, uraditi kvantifikacija bolesti („staging“) i snimati i pratiti progresija bolesti („tracking“) a nedostaci su što su relativno skupe i neke od njih i invazivne (IVUS). Prednosti metoda fizioloških merenja su da su jednostavnije, manje skupe i sigurnije (nisu invazivne) i na osnovu dobijenih rezultata mogu se efikasno primeniti određene mere prevencije i usporiti progresija bolesti a nedostaci su da nisu idealne za kvantifikaciju bolesti i praćenje toka bolesti.

Skorovi rizika

U cilju sprovođenja mera efikasne prevencije potrebno je izvršiti stratifikaciju nivoa rizika, što je olakšano izradom i primenom karti skorova rizika.

Dva najbolje proučena skora rizika su Framinghamski i evropski. Prva naša naučno utemeljena saznanja o faktorima rizika počela su sa početkom Framinghamske studije, 1948. godine, u malom istoimenom gradiću na severoistoku SAD, u državi Masačusets, na populaciji od 5.200 ispitanika. Osobe se prema Framinghamskom skor sistemu svrstavaju u

tri kategorije: visok rizik $\geq 20\%$, intermedijerni rizik od 10-20% i nizak rizik $\leq 10\%$.

U Evropi se primenjuje SCORE sistem za procenu rizika, koji je započet 1994. godine, na 250000 ispitanika. Procena individualnog ukupnog kardiovaskularnog rizika (procena 10-godišnjeg rizika smrtnosti od fatalnog kardiovaskularnog događaja) može se sprovesti primenom modela SCORE sistema (Systematic Coronary Risk Evaluation), poznavanjem/izračunavanjem sledećih faktora rizika: pol, godine, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol. Osobe se svrstavaju u tri kategorije: visok rizik - SCORE $\geq 5\%$, intermedijerni rizik od 1-5% i nizak rizik $\leq 1\%$.

Studije sa statinima

Kardiovaskularne bolesti udružene su sa povećanim nivoima celokupnog holesterola (35). Drugi faktori rizika uključuju povećan odnos celokupnog prema HDL holesterolu, hipertenziju, pušenje cigareta, prekomernu težinu, povišene nivoe šećera u krvi, smanjenu fizičku aktivnost, stres i elektrokardiografske poremećaje. Interventne studije su pokazale da identifikacija i sniženje ovih faktora rizika može pomoći redukovanju učestalosti koronarne bolesti srca, šloga i drugih kardiovaskularnih bolesti.

Framinghamaska studija je pokazala postojanje gotovo linearnog odnosa između koncentracije celokupnog holesterola u plazmi i rizika od nastanka KBS – što je viši nivo holesterola veća je incidencija KBS na 1000 osoba (33). Studija sedam zemalja, u kojoj su izneti i rezultati studije u Srbiji, pokazala je odnos serumskog holesterola i mortaliteta – više vrednosti celokupnog holesterola bile su povezane sa povećanim mortalitetom usled KBS na 1000 muškaraca (36).

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) studija sekundarne prevencije uključila je 4444 pacijenta, starosti od 35-70 godina, sa postojećom KBS (anginom pectoris ili infarktom), nivoima serumskog holesterola od 5,5-8,0 mmol/L (215-315 mg/dL) i triglicerida ≤ 2.5 mmol/L (222 mg/dL), u proceni efikasnosti simvastatina 20-40mg, tritiranog do postizanja ciljnih nivoa holesterola od 3.0-5.2 mmol/L (115-200 mg/dL). Primarni konačni cilj studije bio je celokupni mortalitet, a drugi ciljevi uključili su incidenciju velikih koronarnih događaja. Celokupni i LDL-C i trigliceridi redukovani su za 25%, 35% i 10% a HDL povećan za 8% nakon terapije simvastatinom, u poređenju sa bazičnim vrednostima. Povoljnosti zapažene u lipidnim parametrima korelirale su sa sniženjem mortaliteta u grupi na simvastatinu. Značajna 30% redukcija rizika smrti (bilo kog uzroka) zapažena je u poređenju sa placebom ($p < 0.001$), što je uglavnom bila posledica redukcije koronarnih smrti. Veliki koronarni događaji i revaskularizacione procedure takođe su značajno redukovane primenom simvastatina. Ova studija pokazala je da dugotrajna terapijska primena simvastatina proizvodi značajne povoljnosti u pogledu smanjenja mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa KBS (37).

CARE (Cholesterol and Recurrent Events Study) randomizovana i kontrolisana studija sekundarne prevencije procenjivala je lečenje pravastatinom 4159 pacijenata (5-godišnje praćenje), koji su preležali infarkt miokarda i koji su imali prosečne (normalne ili blago povišene) vrednosti holesterola. Studija je pokazala da je terapija pravastatinom (Pravachol, 40mg) redukovala incidenciju fatalnih koronarnih događaja, nefatalnog infarkta miokarda,

revaskularizacionih procedura i šloga. U terapijskoj grupi srednje vrednosti LDL-C snižene su za 32%. Ova studija je dala novi značaj terapiji za sniženje holesterola demonstrirajući značajnu redukciju incidence koronarnih događaja kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda a imali su prosečne nivoe holesterola (38).

WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) studija primarne prevencije, dizajnirana je da proceni efikasnost pravastatina (40mg) u lečenju asimptomatskih pacijenata sa hiperholesterolemijom (3302 na pravastatinu, 3293 na placebo) i da odredi da li tretman može odložiti ili prevenirati incidence infarkta miokarda (period praćenja 4,9 godina). Celokupni i LDL-C i trigliceridi redukovani su za 20%, 26% i 12% a HDL-C povišen za 5% nakon terapije pravastatinom u poređenju sa bazičnim vrednostima. Zapažena je značajna redukcija relativnog rizika od 31% u pogledu nefatalnog infarkta i koronarne smrti (39).

AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) studija primarne prevencije, kod 5608 muškaraca i 997 žena sa prosečnim vrednostima celokupnog holesterola i sniženim vrednostima HDL-C (5.2 godine praćenja), na terapiji lovastatinom. Nakon godinu dana, nivoi celokupnog holesterola sniženi su za 18%, LDL-C za 25%, triglicerida za 15% a HDL-C je povećan za 6% u grupi na terapiji lovastatinom. Ove promene u nivoima lipida rezultovale su 37% redukcijom rizika od nastanka akutnih koronarnih događaja (fatalnog/nefatalnog infarkta miokarda, naprasne srčane smrti i nestabilne angine) (40).

Veliki broj kliničkih studija sa statinima pokazao je da što je niži nivo LDL-holesterola to je niža učestalost kardiovaskularnih događaja. Ovo zapažanje podržava NCEP preporuke za lečenjem do ciljnih nivoa LDL-holesterola. Ipak, iako su značajne redukcije LDL-holesterola postignute na terapiji statinima (od 23 do 37%) oni ne eliminišu koronarne događaje u potpunosti, što ukazuje da osim LDL-holesterola, na stepen koronarnog rizika utiču i drugi lipidni parametri (HDL-C, trigliceridi, lipoprotein (a) i veličina LDL partikula), podložnost oksidaciji, prisustvo drugih faktora rizika kao i pleiotropni efekti statina.

Rezultati tekućih studija treba da odgovore na pitanja da li dalja redukcija LDL-holesterola može obezbediti dodatne povoljnosti (41, 42, 43, 44).

HPS (Heart Protection Study) najveća studija (preko 20500 pacijenata) sa statinima, sa elementima primarne i sekundarne prevencije, dizajnirana je da proceni efekte statina i antioksidantne vitaminske terapije na mortalitet i veliki morbiditet, u širokom rasponu različitih kategorija visokorizičnih pacijenata, nezavisno od prisutnih nivoa holesterola. Rezultati su pokazali da primena 40mg simvastatina dovodi do redukcija mortaliteta i morbiditeta u svim grupama pacijenata nezavisno od bazalnih nivoa holesterola, starosti ili pola. Terapija statinima redukovala je učestalost infarkta miokarda, šloga ili revaskularizacije za oko jedne četvrtinu. Postoje jasni dokazi da redukcije velikih vaskularnih događaja čak i kod pacijenata ($n=3421$) sa nivoima LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dL). Autori zaključuju da ne postoje pragovne vrednosti holesterola ispod kojih terapija statinima nije udružena sa povoljnostima, čak i među osobama koje su imale pretretmanske nivoe holesterola ispod preporučenih ciljnih vrednosti (45).

Brojne angiografske studije sa povišenim nivoima LDL-holesterola (od blagih do jako povišenih vrednosti) pokazale su konzistentnu povoljnost u pogledu usporenja progresije koronarne bolesti srca na terapiji statinima (46)

ASTEROID studija ispitivala je kod 349 pacijenata primenu visokih doza rosuvastatina (najpotentnijeg statina) u dozi od 40mg. U podgrupi pacijenata sa postignutim vrednostima LDL-holesterola ispod 70mg/dL, primenom intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) dokazana je regresija (intima+medija) volumena aterosklerotskog plaka (47).

NCEP ATP III preporuke - predložene modifikacije

Imajući u vidu iznete podatke savremenih kliničkih studija, 2004. godine objavljene su NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) preporuke (48), koje ukazuju na potrebu čvrste kontrole lečenja holesterola. Studije podržavaju postizanje ciljnih vrednosti LDL-holesterola <100 mg/dL (2.6 mmol/L) kod visoko rizičnih pacijenata, kao i uključivanje dijabetičara u visokorizičnu kategoriju. Svi pacijenti sa KBS ili ekvivalentima KBS su na visokom riziku. Ekvivalenti KBS uključuju nekoronarne oblike kliničke aterosklerotske bolesti, dijabetes i multiple faktore rizika sa procenjenim 10-godišnjim rizikom >10%. Terapeutska promena životnog stila ostaje esencijalni deo kliničkog lečenja.

Kod pacijenata na visokom riziku (KBS ili ekvivalenti KBS, 10-godišnji rizik >20% na Framinghamskom skor rizika) preporučeni ciljni nivoi LDL-holesterola su <100 mg/dL (2.6 mmol/L), ali kada je rizik veoma visok, ciljna vrednosti LDL-C je <70 mg/dL (1.8 mmol/dL), što je zasnovano na rezultatima kliničkih studija. Preporučeni nivoi započinjanja terapeuske promene životnog stila su nivoi LDL-holesterola ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L). Smernice preporučuju da se razmotri terapija lekovima u ovoj kategoriji simultano sa promenom životnog stila u osoba sa nivoima LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L).

Kod pacijenata na umereno visokom riziku (>2 faktora rizika i procenjeni 10-godišnji koronarni rizik 10–20% primenom Framinghamskog skora rizika), preporučuje se promena životnog stila kada su nivoi LDL-C ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L), sa ciljem da budu <130 mg/dL (3.4 mmol/L), ali je ciljni nivo LDL-C <100 mg/dL (2.6 mmol/L) kao terapijska opcija zasnovana na rezultatima kliničkih studija. Ovo se takođe primenjuje i na pacijente sa bazičnim nivoima LDL-C od 100-129 mg/dL. Terapiju lekovima treba razmotriti kada su nivoi LDL-C ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L), nakon tromesečne promene životnog stila.

Kod osoba na niskom riziku (0–1 faktor rizika) i kod kojih su nivoi LDL-C ≥ 160 mg/dL (4.1 mmol/L) preporučuje se promena životnog stila - terapija lekovima treba da se uvede kada su nivoi LDL-C ≥ 190 mg/dL (5 mmol/L) uprkos promeni životnog stila a kao opcija se razmatra kada su nivoi LDL-C od 160–189 mg/dL (4.1-5 mmol/L). Ciljne vrednosti LDL-C u ovoj kategoriji rizika su <160 mg/dL (4.1 mmol/L).

Kada se primenjuje terapija za sniženje LDL-holesterola kod visoko rizičnih i umereno rizičnih pacijenata, savetuje se da inenzitet terapije bude takav da se postigne najmanje 30% do 40%-na redukcija nivoa LDL-holesterola.

Dijeta i dijetetski suplementi

Dijetetski principi podrazumevaju smanjeni kalorijski unos, smanjeni unos zasićenih masti u ishrani i smanjeni unos koncentrovanih šećera. Poželjno je da u ishrani budu zastupljeni voće i povrće u dovoljnim količinama, kao i riba

i maslinovo ulje (Mediterranska dijeta). Savremeni podaci iz humanih kliničkih studija pokazuju da primena Omega 3 masnih kiselina (nalaze se u mesu riba dubokih mora i okeana) dovodi do značajnih vaskularno - protektivnih efekata. Uz navedene dijetetske principe važna je redovna aerobna rekreativna fizička aktivnost. (najbolje po 30 minuta dnevno – sedam dana u sedmici).

U animalnim studijama pokazano je da deficit vitamina C može imati važnu ulogu u razvoju hiperholesterolemije i ateroskleroze (49). Vitamin C deluje kao antioksidant u krvnim sudovima i inhibiše inflamatorni proces (50). Vitamin C je prirodni regulator holesterola (51) i u višim dozama (preko 150 mg/kg dnevno) može dovesti do značajne protekcije od ateroskleroze čak i u situacijama kada su povišeni nivoi holesterola (52).

Studije sa vitaminom E nisu uspele da pokažu povoljne efekte, iz različitih razloga, mada kod izvesnih pacijenata na visokom riziku od ateroskleroze mogu postojati izvesne povoljnosti (53).

Unos menakinona ili vitamina K2 (ali ne i filokinona – Vitamina K1) može biti povezan sa redukcijom rizika od koronarnog mortaliteta, celokupnog mortaliteta i teške aortne kalcifikacije (54).

Na osnovu svega navedenog, u pogledu prevencije mogu se doneti sledeći zaključci:

- Kardiovaskularne bolesti se mogu prevenirati;
- Potrebno je preduzimati mere primarne i sekundarne prevencije;
- Koristiti SCORE sistem za izračunavanje ukupnog rizika;
- Promovisati promenu stila života: prekinuti pušenje, sprovesti pravilnu ishranu i fizičku aktivnost;
- Na vreme započeti medikamentnu kontrolu faktora rizika;
- Konačnu odluku o merama prevencije potrebno je doneti nakon kompletne kliničke evaluacije svakog bolesnika.

Hirurške intervencije

Kada dođe do iscrpljivanja dijetetskih, nefarmakoloških i farmakoloških terapijskih mera, u lečenju kliničkih komplikacija ateroskleroze primenju se interventne (perkutana transluminalna angioplastika sa ugradnjom stentova) i hirurške revaskularizacione metode. Ovim metodama postiže se, mada vremenski ograničeno, fizičko ekspaniranje sužene arterije, rekanalizacija okludirane arterije ili se hirurški kreira dopunski protok koji zaobilazi teško sužen krvni sud.

PROFILAKSA

Na poslednjem Evropskom kongresu kardiologa u Barseloni (30. septembar 2009.) referisani su rezultati aspirinske studije AAA (Aspirin in Asymptomatic Atherosclerosis), na 3350 pacijenata, period praćenja 8,2 godine, gde je pokazano da primena aspirina u primarnoj prevenciji kod osoba na povišenom riziku od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja nije imala efekte na smanjenje navedenih događaja u odnosu na placebo a registrovan je povećan rizik od velikih krvarenja. Na osnovu rezultata ove studije, rutinska primena niskih doza aspirina u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja se ne preporučuje.

Visoka incidencija kardiovaskularnih bolesti navela je Wald-a i Law-a (55) da preporuča polypill - pilulu koja se primenjuje jednom dnevno i koja sadrži 6 lekova: 3 leka koja snižavaju krvni pritisak (beta-bloker, ACE-inhibitor i diuretik), jedan lek za sniženje holesterola (statin), jedan lek za prevenciju tromboze (aspirin) i folna kiselina. Očekuje se redukcija koronarnog rizika za 62% i šloga za 48%.

Primena medikamentnih tretmana često se, i predominantno, fokusira na uklanjanje simptoma. Ipak, vremenom, tretmani koji su usmereni na redukovanje aterosklerotskog procesa (razlikuju se od prostog tretiranja simptoma koji su posledica ateroskleroze), dovešće do veće efikasnosti kliničkih studija.

U cilju mnogo efikasnije profilakse ateroskleroze danas je važno poštovati sledeće principe:

- potrebno je bolje razumevanje podmukle prirode bolesti;
- potrebno je primenjivati kombinovane višestruke terapijske strategije (i ne zadržavati se samo na jednom ili nekoliko pristupa) i
- koristiti mnogo agresivniji terapijski pristup.

Lečenje asimptomatskih osoba i dalje je kontroveržno i otpori se javljaju kako od strane lekara i pacijenta tako i od strane tzv. trećih lica (fondovi).

Savremena istraživanja

Intravenska primena bakterijski sintetisanog Apo-A1 Milano HDL-holesterola (humane genetske varijante) dovela je do drastične redukcije volumena koronarnog plaka u toku samo 6 sedmica kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris, za razliku od porasta volumena koronarnog plaka kod pacijenata na placebo. Danas se razvijaju metode genskog transfera radi sinteze Apo-A1 Milano HDL-holesterola.

Poznato je da niacin dovodi do povišenja nivoa HDL-C za 10-30%, uz pokazane povoljnosti u kliničkim studijama. Obično se primenjuje u kombinaciji sa drugim hipolipemi-

jskim sredstvima, da bi poboljšao njihovu efikasnost. Ali, zbog brojnih nuspojava (mučnina, crvenilo lica) pacijenti često prekidaju uzimanje ovog leka.

Ipak, da veza između povišenih nivoa HDL-holesterola i očekivanih povoljnosti nije jednostavna pokazuje primena torcetrapiba, koji je najmoćniji lek za povećanje nivoa HDL-holesterola (do 60%). Razvijen je sa ciljem da snizi povećane nivoe holesterola i prevenira kardiovaskularne bolesti. Sve kliničke studije sa torcetrapibom su zaustavljene 2006 godine zbog ekscesivnog mortaliteta u terapijskoj grupi (do 60%), kod pacijenata koji su primenjivali kombinaciju atorvastatina i torcetrapiba (56). Torcetrapib deluje inhibiranjem humanog holesteril ester transfer-proteina, koji normalno prenosi holesterol od HDL-C do VLDL i LDL-C. Inhibitori ovog procesa dovode do visokih nivoa HDL-holesterola i redukuju nivoe LDL-holesterola (57).

Danas se izvode brojne studije koje ispituju mogućnosti imunomodulacije ateroskleroze (supresija makrofaga) kao i brojna genetska ispitivanja i ispitivanja primene sintetskih aminokiselina u redukciji aterosklerotskog plaka.

Kada razmatramo problem ateroskleroze i njenih komplikacija, važno je prepoznati da su zid krvnog suda, konstituenti krvi i protok krvi svi skupa involvirani. Nemoćnost da se u potpunosti shvate interakcije koje se odigravaju među ovim bazičnim činiocima onemogućava jasno razumevanje ovog problema.

Na žalost, izgleda da ne postoji samo jedno prosto pitanje koje se može postaviti, i na koje bi odgovor ukazao na etiologiju ateroskleroze. Verovatnije je da postoji veći broj pitanja na koje treba odgovoriti u vezi sa svakim od različitih mehanizama i u vezi sa odnosima između njih. Kada se ovo uradi na sistematičan način izgleda će priroda aterosklerotskog procesa i njenih komplikacija biti mnogo jasnije razumljiva i tada ćemo biti u mogućnosti da odaberemo i efikasno primenimo odgovarajuće mere prevencije i lečenja.

Apstrakt

Ateroskleroza je stanje u kome dolazi do zadebljanja arterijskog zida, usled ugradnje holesterola i drugih masnih materija. U osnovi se radi o hroničnom i složenom inflamatorno – fibroproliferativnom odgovoru na akumulaciju makrofaga i lipoproteina male gustine.

Ateroskleroza je hronična, spora, progresivna i kumulativna bolest, tipično asimptomatska decenijama, u kojoj dolazi do produkcije ateromatoznih plakova, i koja konačno vodi rupturi plaka i stvaranja ugruška unutar arterijskog lumena preko mesta ruptуре.

Dobro poznati i utvrđeni faktori rizika ateroskleroze su hiperlipidemija, hipertenzija, pušenje cigareta i dijabetes. Identifikovanje novih markera ateroskleroze može pomoći u motivaciji pacijenata ka promeni životnog stila, u agresivnom tretiranju konvencionalnih faktora rizika i ranom započinjanju nefarmakološkog i farmakološkog lečenja. Grupa medikamentata poznatih kao statini postala je popularna i široko prepisivana u lečenju ateroskleroze. Multiple komparativne terapijske/placebo studije pokazale su čvrste efekte u redukovanju aterosklerotskih događaja i generalno sniženje mortaliteta oko 25%.

Medikamentno lečenje često se predominantno fokusira na simptome. Ipak, vremenom, kako je pokazano u studijama, lečenje koje je usmereno ka usporavanju/zaustavljanju postojećeg aterosklerotskog procesa, biće mnogo efikasnije, za razliku od prostog tretiranja simptoma koji nastaju zbog ateroskleroze.

U zaključku, putokaz ka mnogo efikasnijem pristupu je bolje razumevanje rasprostranjene i podmukle prirode bolesti i u kombinovanju multiplih i različitih terapijskih strategija. Usvajanje mnogo agresivnijih kombinacija terapijskih strategija generalno daje bolje rezultate, kako pre, tako i nakon pojave simptoma.

LITERATURA:

1. International Cardiovascular Disease Statistics 2003; American Heart Association
2. The World Health Report, 2002.
3. Cardiovascular diseases – Prevention and Control. WHO CVD strategy, 2001/2002.)
4. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2002.)
5. The Surf Report I. Surveillance of risk factors related to noncommunicable disease. Current status of global data: World Heart Prization 2003.
6. Sans S, Kasteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-48)
7. Maton, Anthea; Roshan L. Jean Hopkins, Charles William McLaughlin, Susan Johnson, Maryanna Quon Warner, David LaHart, Jill D. Wright (1993). *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey, USA: Prentice Hall. ISBN 0-13-981176-1. OCLC 32308337.)
8. Assmann G, Schulte H. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724
9. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update; 2004
10. Gould AL *et al. Circulation* 1998;97:946-952
11. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. *Circulation* 2002;105:152-156
12. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. *Circulation* 2002;105:152-156
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol
14. Wood D *et al.* for the Joint European Committee, Second Task Force of European and other Societies. *Atherosclerosis* 1998;140:199-27
15. In: Fast Facts - Hyperlipidaemia. Eds Durrington P, Sniderman A. Health Press Ltd, Oxford, Second Edition, 2002. 7-12)
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497
17. Chobanian AV, Blakris GL, Blacj HR *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: th JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-72
18. Lewington S, Clarke R, Quzilbach N *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1902-13
19. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T *et al. N Engl J Med* 1998;339:229-234
20. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC *et al. Circulation* 2000;102:1014-1019
21. Fabricant CG, Fabricant J (1999). "Atherosclerosis induced by infection with Marek's disease herpesvirus in chickens". *Am Heart J* 138 (5 Pt 2): S465-8. doi:10.1016/S0002-8703(99)70276-0. PMID 10539849
22. Hsu HY, Nicholson AC, Pomerantz KB, Kaner RJ, Hajjar DP (August 1995). "Altered cholesterol trafficking in herpesvirus-infected arterial cells. Evidence for viral protein kinase-mediated cholesterol accumulation". *J Biol Chem* 270 (33): 19630-7. doi:10.1074/jbc.270.33.19630. PMID 7642651. http://www.jbc.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=7642651
23. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-4103. [PMID: 9403635]
24. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group [see comments]. *Lancet* 1997;350:404-407. [PMID: 9259655]
25. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-407. [PMID: 9244203]
26. Cercek B, Shah PK, Noc M, *et al.* Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9360):809-813. [PMID: 12642046]
27. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, *et al.* Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(11):1459-1466. [PMID: 13129985]
28. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(16):1646-1654. [PMID: 15843667]
29. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, *et al.* Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2005;352(16):1637-1645. [PMID: 15843666]
30. Ross R. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
31. Libby P. *Circulation* 1995;91:2844-2850
32. Antischkow N. *Beitr Path Anat Allg Path* 1913;56:379-404
33. Ross R. *Nature* 1993;362:801-809
34. Gibbons GH, Dzau VJ. *N Engl J Med* 1994;330:1431-1438
35. Castelli WP. *Am J Med.* 1984;76:4-12
36. Verschuren WM *et al. J Am Med Assoc* 1995;274(2):131-136
37. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;344:1383-1389
38. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA *et al. N Engl J Med.* 1996;335:1001-1009
39. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I *et al. N Engl J Med* 1995;333:1301-1307
40. Downs JR, Clearfield M, Weis S *et al. JAMA.* 1998;279:1615-1622
41. Ballantyne CM. *Am J Cardiol* 1998;82:3Q-12Q; 2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR *et al. Lancet* 2003;361:1149-1158
42. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22
43. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2998-3007
44. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB *et al. Lancet* 2002;360:1623-1630
45. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22
46. Ballantyne CM. *Am J Cardiol* 1998;82:3Q-12Q
47. Maseri A, Fuster V (2003). "Is there a vulnerable plaque?". *Circulation* 107 (16): 2068-71. doi:10.1161/01.CIR.0000070585.48035.D1. PMID 12719286
48. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB *et al. Circulation* 2004;110:227-239
49. Ginter E (2007). "Chronic vitamin C deficiency increases the risk of cardiovascular diseases". *Bratisl Lek Listy* 108 (9): 417-21. PMID 18225482
50. Böhm F, Settergren M, Pernow J (2007). "Vitamin C blocks vascular dysfunction and release of interleukin-6 induced by endothelin-1 in humans in vivo". *Atherosclerosis* 190 (2): 408-15
51. Harwood Jr, YJ Greene and PW Stacpoole (June 5, 1986). "Inhibition of human leukocyte 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by ascorbic acid. An effect mediated by the free radical monodehydroascorbate". *J. Biol. Chem.* 261 (16): 7127-7135. http://www.jbc.org/cgi/reprint/261/16/7127
52. Das S, Ray R, Snehlata, Das N, Srivastava LM (2006). "Effect of ascorbic acid on prevention of hypercholesterolemia induced atherosclerosis". *Mol Cell Biochem* 285(1-2): 143-7. doi:10.1007/s11010-005-9070-x. PMID 16479321
53. Robinson I, de Serna DG, Gutierrez A, Schade DS (2006). "Vitamin E in humans: an explanation of clinical trial failure". *Endocr Pract* 12 (5): 576-82. PMID 17002935
54. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, *et al.* (2004). "Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study". *J. Nutr.* 134 (11): 3100-5. PMID 15514282
55. Wald NJ, Law MR (June 2003). "A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%". *BMJ (Clinical research ed.)* 326 (7404): 1419. doi:10.1136/bmj.326.7404.1419. PMID 12829553
56. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, *et al.* (November 2007). "Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events". *N Engl J Med.* 357 (21): 2109-22. doi:10.1056/NEJMoa0706628. PMID 17984165
57. Clark RW, Ruggieri RB, Cunningham D, and Bamberger MJ (2006) Description of the torcetrapib series of cholesteryl ester transfer protein inhibitors, including mechanism of action. *J Lipid Res* 47: 537-552