Савремени клинички аспекти атеросклерозе

М. Борзановић¹, С. Стожичић²

Current Clinical Aspects of Atherosclerosis

Prof Milorad D. Borzanović, Acad Svetomir P. Stožinić

Сажетак. Атеросклероза је стање у коме је зид артерије задебљао, као резултат нагомилавања холестерола и масних материја. То је синдром у коме су захваћени артеријски крвни судови, хроничном запаљенском реакцијом у зидовима артерија, у највећој мери због накупљања макрофага белих крвних ћелија, потпомогнутих липопротеинима мале густине.

Атеросклероза је хронична, спорог развоја, кумулативна болест, типично асимптоматска деценијама, која продукује атероматозне плоче, које евентуално доводе до руптуре те плоче и згушавања унутар артеријског лумена изнад руптуре.

У већини случајева поремећај артеријског тока догађа се на местима где је лумен сужен на мање од 50%. При тестирању оптерећења срца, који је традиционално најчешће извођена неинвазивна тест метода за утврђивање смањења крвног тока, генерално, сужење лумена открива се само код сужења од 75 и више процената.

Добро познати и утврђени фактори ризика за атеросклерозу су хиперлипидемија, хипертензија, пушење и дијабетес мелитус. Идентификовање нових ризик маркера за атеросклерозу може помоћи у мотивацији пацијената ка промени стила живота, за агресивнији третман уобичајених фактора ризика и за рани почетак фармаколошког и нефармаколошког третмана. Група лекова који припадају статинима била је врло популарна и у великој мери прописивана у третману атеросклерозе. У мултиплом компаративном третман/плацебо истраживању, био

Summary. 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 syndrome affecting arterial blood vessels, a chronic inflammatory response in the walls of arteries, in large part due to the accumulation of macrophage white blood cells and promoted by low-density 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.

Most artery flow disrupting events occur at locations with less than 50% lumen narrowing. Cardiac stress testing, traditionally the most commonly performed non-invasive testing method for blood flow limitations, in general, detects only lumen narrowing of ~75% or greater.

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.

---

1 Проф. др Милорад Д. Борзановић

2 Академик Светомир П. Стожичић

је потпуно доследно показан снажан ефекат у смањењу случајева болести атеросклерозе и компаративно смањење умирања за око 25%.

Пацијенти под ризиком обољевања од болести повезаних са атеросклерозом били су у све већем броју профилактички третиран са малим дозама аспирина и статина. Висока инциденца кардиоваскуларних болести определила је неке истраживаче да препоруче сложену пилулу, која је садржавала шест врста лекова, која се узима једном дневно, очекујући умањење смртности од кардиоваскуларних болести за око 80%.

Медицински третман се често фокусира предоминантно на симптоме болести. Међутим, временом, третман који се фокусира на умањење процеса атеросклерозе, као супротност једноставном третману симптома који проистичу из атеросклерозе, показао се кроз клиничка истраживања више ефикасним.

Укратко, кључ за најефективнији приступ био је у бољем разумевању раширености и подмуклој природи болести и комбиновању многих различитих стратегија лечења. Прихватање агресивнијих комбинација стратегија лечења дало је, уопштено, боље резултате, како код пацијената без, а посебно код оних после испољавања симптома.

Према проценама Светске здравствене организације (СЗО), сваке године широм света умире готово 17 милиона особа од кардиоваскуларних болести (КВБ), што чини приближно једну трећину целокупне смртности. Године 2001. умрло је 7,2 милиона особа од болести срца и 5,5 милиона особа од шлога. Даљих 15 милиона особа сваке године преживи мањи шлог и 600 милиона особа са повишеним крвним притиском су на ризику од инфаркта миокарда, шлога и срчане инсуфицијенције^{1, 2, 3}.

Коронарна болест срца (акутни инфаркт миокарда и ангина пекторис) доприноси највећем броју смрти услед кардиоваскуларних болести (око 55%)⁴ са процењеним великим директним и индиректним трошковима⁴.

Према извештају СЗО о преваленцији фактора ризика и оболевања од атеросклерозе, Србија се данас по морталитету од кардиова-

Patients at risk for atherosclerosis-related diseases are increasingly being treated prophylactically with low-dose aspirin and a statin. The high incidence of cardiovascular disease led some investigators to propose a polypill, a once-daily pill containing six types of drugs, expected to reduce cardiovascular mortality by 80%.

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.

скуларних болести налази у самом светском врху – на другом месту, одмах иза Русије^{5, 6}.

Дефиниција

Атеросклероза је стање у коме долази до задебљања артеријског зида, услед уградње холестерола и других масних материја⁷. У основи се ради о хроничном и сложенем инфламаторно-фибропролиферативном одговору на акумулацију макрофага и ретенцију атерогених липопротеина из плазме у интими артерија.

Узроци атеросклерозе и фактори ризика

Поставља се питање – зашто једна особа, која има повишен крвни притисак и дијабетес

мелитус, има коронарну болест срца, а друга особа, која такође има повишен крвни притисак и дијабетес мелитус нема коронарну већ има периферну артеријску болест. Није могуће дати прецизан одговор на ово питање, али изгледа да је део објашњења у мултифакторијалној природи атеросклерозе и вишеструким патогенетским механизмима, с тим да кључну улогу има узајамно деловање генетских и фактора средине.

Историјски гледано, развијане су бројне теорије у покушају да се објасни атеросклероза: инфективна теорија (Neto, 1800), тромбогена теорија (Rokitanski, 1841), запаљенска теорија (Wirchow, 1856), пролиферативна теорија (Thoma, 1883), липидна теорија (Irnatovski, Aničkov, 1908), инсудативна теорија (Rossie, 1940–50) и сл.

Узроци оштећења артеријског зида до данас нису познати. Некада је атеросклероза сматрана болешћу старих људи, неком врстом узрасне (старосне) неминовности. Бројне епидемиолошке студије утврдиле су и издвојиле стања, која на неки начин предиспонирају појаву атеросклерозе у ранијем животном добу, и која се зову фактори ризика атеросклерозе.

Постоје бројне поделе фактора ризика – на класичне или конвенционалне (пушење, хиперлипидемија, повишен крвни притисак и дијабетес мелитус) и нове или неконвенционалне (хс-ЦРП, фибриноген, хомоцистеин, липопротеин (а), величина ЛДЛ-партикула), на конгениталне и стечене, на измењиве и неизмењиве, итд.

PROCAM студија (Prospective Cardiovascular Münster Study) је показала да комбинација фактора ризика експоненцијално повећава ризик од настанка инфаркта миокарда⁸.

Пушење цигарета

Пушење цигарета је најпотентнији фактор ризика КБС и доприноси са 21% целокупној смртности од КБС. Врло је заступљен у светској и нашој популацији. Пушачи достижу 50–70% – снижење ризика срчаног оболевања током петогодишњег престанка пушења (продужење живота за 2,3 године за 35-

годишње мушке пушаче и 2,8 година за 35-годишње женске пушаче). Дувански дим делује директно цитотоксично на крвне судове, никотин индукује вазоспазам, састојци дувана путем цитокина стимулишу запаљење и путем слободних радикала поспешују оксидацију ЛДЛ честица.

Хиперлипидемија

И холестерол је добро познати измењиви фактор ризика. Процењује се да у САД приближно 105 милиона особа има повишен целокупни холестерол >200 мг/дЛ (5.2 ммол/Л) и 37 милиона особа има нивое целокупног холестерола >240 мг/дЛ (6.2 ммол/Л)⁹. У Србији је холестерол (мерен је укупни холестерол) и код мушкараца и код жена, у популацији старијој од 45 година, виши него у осталим земљама⁵.

У студији EUROASPIRE II, (n=5556) 58% пацијената са постојећом КБС имало је повишене нивое холестерола (≥ 5 ммол/Л, ≥ 190 мг/дЛ)¹⁰. Ране студије показале су да је редукција целокупног холестерола резултовала редукцијом инциденце коронарних догађаја. Надаље, мета-анализа 38 студија¹¹ показала је да је за свако снижење целокупног холестерола за 10% – коронарни морталитет редукован за 15%, а целокупни морталитет за 11% (за оба $p < 0.001$). Сличне редукције запажене су код свих студија са модификацијама нивоа липида.¹²

На основу резултата бројних клиничких студија, ЛДЛ холестерол је издвојен као примарни циљ липидних интервенција у превенцији КБС. Према NCEP ATP III LDL-C смерницама, интензитет интервенција зависи не само од повишеног холестерола или ЛДЛ-а већ и од присуства бројних других фактора ризика КБС¹³.

ЛДЛ холестерол је чврсто повезан са атеросклерозом и коронарним догађајима, 10%-порастан ЛДЛ холестерола резултује приближно 20%-повећањем ризика од КБС. Највећи део холестерола у плазми нађен је у ЛДЛ партикулама. Мање и гушће ЛДЛ партикуле много су атерогеније у поређењу са већим, мање густим партикулама. Ризик повезан са ЛДЛ-холестеролом повишен је другим факторима

ризика (низак ХДЛ-Ц, пушење, хипертензија, дијабетес).

Постоји чврста инверзна повезаност плазма ХДЛ-холестерола и ризика од КБС, тако да ХДЛ има протективан ефекат, како у коронарних болесника, тако и код асимптоматских особа, мушкараца и жена, и независан је од ЛДЛ-холестерола и осталих фактора ризика. Што је нижи ниво ХДЛ-холестерола, виши је ризик од КБС; ниски нивои (<40 мг/дЛ, 1.0 ммол/Л) повећавају ризик, а виши нивои (≥60 мг/дЛ, 1.6 ммол/Л) могу се сматрати “негативним” фактором ризика¹⁴.

Ниске концентрације ХДЛ-холестерола такође су удружене са атерогеним животним стилем, имајући у виду да ХДЛ-холестерол снижавају пушење, гојазност и физичка инактивност¹⁵.

Комбинација плазма – триглицерида >2 ммол/Л (180 мг/дЛ) и ХДЛ-холестерола <1 ммол/Л (40 мг/дЛ) предсказује висок ризик од КБС, посебно уколико је однос холестерола према ХДЛ-холестеролу већи од 5.2. АроА-I је главни аполипопротеин у ХДЛ и повишен ароА-I је повезан са сниженим кардиоваскуларним ризиком¹⁶.

Постоје контроверзе око тога да ли је хипертриглицеридемија удружена са повишеним ризиком од коронарних догађаја. Ова повезаност није тако чврста као код ЛДЛ-холестерола, а постаје и слабија када се анализирају и остали фактори ризика. Веза између триглицерида и повећаног коронарног ризика је комплексна и може да рефлектује атерогене ефекте триглицеридима богатих липопотеина, посебно њихових малих партикула. Такође може да означава и присуство других атерогених ризика као што су ниски нивои ХДЛ, присуство малих густих ЛДЛ партикула и присуство метаболичног синдрома¹⁷.

У плазми “наште”, триглицериди се транспортују у ВЛДЛ који су синтетисани у јетри и након оброка такође се налазе и у хиломикронима. Катаболизам ових триглицеридима-богатих липопотеина производи остатке липопотеина који имају атерогени потенцијал.

Према NCEP АТР III смерницама, просечни нивои триглицерида су <150 мг/дЛ (1.7

ммол/Л), гранично високи 150–199 мг/дЛ (1.7–2.2 ммол/Л), високи 200–499 мг/дЛ (2.2–5.6 ммол/Л) и веома високи ≥500 мг/дЛ (≥5.6 ммол/Л).

Пацијенти са повишеним триглицеридима могу имати придружене хиперлипидемије које повећавају ризик од КБС (нпр. фамилијарна комбинована хиперлипидемија или дијабетичка хиперлипидемија). Тешка хиперлипидемија (>1000 мг/дЛ, 11.3 ммол/Л), посебно услед хиломикрона и великих форми ВЛДЛ, повећава ризик од пакреатитиса али не и од КБС, пошто су хиломикрони и ВЛДЛ сувише велики да би ушли у артеријски зид.

Повишен крвни притисак

У САД једна од четири особе има повишен крвни притисак. У Србији преваленца хипертензије највише је код жена старијих од 45 година (око 35%) и старијих од 55 годидна (око 40%). Мета-анализа из 61 проспективне студије на милион испитаника¹⁸ показала је да свако повишење систолног крвног притиска од 115ммХг за 20ммХг и дијастолног крвног притиска од 75ммХг за 10ммХг, двоструко повећава ризик од КБС и шлога. Према ЈНЦ-7¹⁹ нормалним крвним притиском се сматрају вредности испод 120/80 ммХг, вредности 120–139 за систолни и 80–89 ммХг за дијастолни притисак дефинишу се као прехипертензија а вредности 140/90 ммХг и преко дефинишу се као повишен крвни притисак. Лечење хипертензије редукује кардиоваскуларни ризик за 2–3% за свако снижење крвног притиска од 1ммХг.

Дијабетес мелитус

Инсулин независни дијабетес мелитус убрзава развој и деловање других фактора ризика. Особе са дијабетесом су на два до четири пута већем ризику да добију болест срца и на пет пута већем ризику да добију шлог у поређењу са особама без дијабетеса. Више од 80% особа са дијабетесом умире од неког облика кардиоваскуларне болести. Према NCEP АТР III препорукама дијабетес мелитус је ек-

вивалелнт КБС у погледу ризика од настанка будућих коронарних догађаја, што значи да је 10-годишњи ризик за настанак великих/фаталних коронарних догађаја (инфаркт миокарда или коронарна смрт) >20% (процењено Фрамингхамским скором). Важно је држати дијабетес под добром контролом. Савремене студије показале су да добра регулација гликемије редукује микроваскуларне компликације, док је утицај на редуковање макроваскуларних компликација слабије доказан.

Резултати East West студије су показали да су пацијенти са дијабетесом без претходног инфаркта миокарда на високом ризику као и пацијенти који немају дијабетес а прележали су инфаркт миокарда (20% vs 19%). Седмогодишња инциденција инфаркта миокарда (фаталног и нефаталног) упоређивана је код 1373 пацијената без дијабетеса и 1059 пацијената са дијабетесом, из Финске популационе студије. Ови подаци обезбеђују основу за третирање кардиоваскуларних фактора ризика код пацијената са дијабетесом исто тако агресивно као и код пацијената без дијабетеса али са прележаним инфарктом миокарда²⁰.

И OASIS студија (The Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) процењивала је двогодишњу прогнозу пацијената са дијабетесом и пацијената без дијабетеса, са и без претходне кардиоваскуларне болести (хоспитализација због нестабилне ангине или нон-Q инфаркта миокарда)²¹. Студија је показала да су пацијенти са дијабетесом и претходном кардиоваскуларном болешћу били на највећем ризику од морталитета и да су пацијенти са дијабетесом а без претходне кардиоваскуларне болести имали сличну учесталост догађаја као и пацијенти без дијабетеса а са претходним кардиоваскуларним обољењем, потврђујући тиме да је дијабетес еквивалент ризика КБС.

Гојазност

Гојазност је утврђен измењиви фактор ризика КБС. У САД 34% особа имају прекомерну телесну тежину за 20% или више. Особе са прекомерном тежином имају три пута већу вероватноћу да добију КБС у поређењу

са особама са нормалном тежином. Одржавање идеалне тежине може редуковати ризик КБС за 35–55%.

Смањена физичка активност

Приближно 30% особа у САД старијих од 18 година не бави се физичком активношћу у слободно време. Вероватноћа развоја КБС је 1,9 пута већа код седантарних особа у поређењу са другим факторима ризика. Физичка неактивност узрокује више од 25000 смрти од КБС годишње, а физички активан стил живота редукује ризик од ИМ од 35 до 55%.

Стрес

Стрес је добро познат фактор ризика, али га је теже објективизирати. Психолошки стрес је окидач акутних кардиоваскуларних догађаја, посебно за повишен крвни притисак, брзу срчану фреквенцију, атеросклерозу, ангину пекторис и активацију тромбоцита у крви. Стрес, инактивност и социјална изолација могу да буду повезани са три до четири пута повећаним морталитетом. Ризик за настанак инфаркта миокарда је 2,3 пута већи од уобичајеног у прва два сата након излива беса.

Скорови ризика

У циљу спровођења мера ефикасне превенције потребно је извршити стратификацију нивоа ризика, што је олакшано израдом и применом карти скорова ризика.

Два најбоље проучена скор ризика су Фрамингхамски и европски. Прва наша научно утемељена сазнања о факторима ризика почела су са почетком Фрамингхамске студије, 1948. године, у малом истоименом градићу на североистоку САД, у држави Масачусетс, на популацији од 5200 испитаника. Особе се према Фрамингхамском скор систему сврставају у три категорије: висок ризик $\geq 20\%$, интермедијерни ризик од 10 до 20% и низак ризик $\leq 10\%$.

У Европи се примењује SCORE систем за процену ризика, који је започет 1994. године, на 250000 испитаника. Процена индивидуалног укупног кардиоваскуларног ризика (процена 10-годишњег ризика смртности од фаталног кардиоваскуларног догађаја) може се спровести применом модела SCORE система (Systematic Coronary Risk Evaluation), познавањем/израчунавањем следећих фактора ризика: пол, године, пушење, систолни крвни притисак и укупни холестерол. Особе се сврставају у три категорије: висок ризик – $\text{SCORE} \geq 5\%$, интермедијерни ризик од 1 до 5% и низак ризик $\leq 1\%$.

Нови фактори ризика

Данас се посебно испитују и тзв. нови фактори ризика: хс-ЦРП, хомоцистеин, фибриноген, липопротеин (а) и величина ЛДЛ партикула. ЦРП је утврђени неспецифични маркер системске инфламације – и ово подржава хипотезу да хронична инфламација има важну улогу у патогенези и прогресији атеросклерозе. Постоје подаци који показују да модификација маркера инфламације, нпр. применом аспирина и статина, може редуковати инфламацију плака. Базални нивои ЦРП-а могу имати предиктивну вредност у надовезивању на липидне параметре у процени ризика од настанка првог инфаркта миокарда у здравих мушкараца и жена без постојеће коронарне болести. Постоји предиктивна вредност ЦРП-а и за настанак симптоматске периферне васкуларне болести код здравих мушкараца.

Фибриноген је маркер инфламације, али и тромбозе и хемостазе, и као и ЦРП, има значаја у предикцији кардиоваскуларних догађаја. Повишен фибриноген је чврст и независан предиктор будућих кардиоваскуларних догађаја у здравих особа.

Хомоцистеин је благо повишен у око 5 до 7% опште популације и доказано је да у случајевима фамилијарне хомозиготне хиперхомоцистеиније (на срећу – веома ретке) може доћи до убрзане и екстензивне атеросклерозе у раном животном добу. Савремене студије показују да је блага хипер-

хомоцистеинија независни фактор ризика атеросклерозе. Интервентне студије, које су за циљ имале примену средства која снижавају хомоцистеин (фолна киселина, витамин Б6), нису доказале ефикасност у редуковању атеросклеротских догађаја.

Повишене вредности липопротеина (а) у бројним студијама су повезане са развојем КБС, али ова веза није чврста.

Поставља се питање – где је место и вредност нових фактора ризика? У примарној превенцији (код особа са породичном анамнезом ране КБС или интермедијерним 10-годишњим ризиком од КБС) и у секундарној превенцији (код особа са рано насталом КБС, појавом КБС у одсуству конвенционалних фактора ризика и у случајевима „агресивног“ тока болести) – процена нових маркера ризика помаже нам да јаче мотивишемо пацијента ка промени животног стила, да агресивно третирамо конвенционалне факторе ризика и да што пре започнемо нефармаколошко или фармаколошко лечење.

Симптоми атеросклерозе

Атеросклероза је хронична, дуготрајна, непредвидива болест, скоковита у развоју, типично почиње у раној младости и обично захвата велике артерије, дуго је асимптоматска и током живота неоткривена применом многих дијагностичких метода. Када се јаве симптоми, болест је значајно редуковала лумен крвног суда, за 50 до 70%, што за последицу има исхемију, која се клинички манифестује болом или дисфункцијом одговарајућег ткива или органа. Зависно од територије захваћеног васкуларног корита, јављају се симптоми коронарне болести срца (ангина пекторис, инфаркт миокарда, конгестивна срчана инсуфицијенција, аритмије или напрасна смрт), симптоми цереброваскуларне болести (транзиторни исхемијски атак или шлог), симптоми периферне артеријске болести (claudicatio intermittens, болови, исхемија екстремитета или гангрена) или други симптоми (абдоминална ангина, лумбални бол, бол у оку/губитак вида, еректилна дисфункција и сл.). Симптоми могу бити по-

слевица и атероемболизма или холестеролских емболизација.

Имајући у виду јединствене факторе ризика као и сличне патогенетске механизме, појава атеросклерозе у једном васкуларном региону са великом вероватноћом предвиђа и постојање атеросклерозе у коронарним артеријама, тако да се набројане болести (периферна артеријска болест, анеуризма абдоминалне аорте, каротидна болест) у погледу ризика сматрају еквивалентима КБС.

Дијагноза болести повезане са плаком

У дијагнози болести повезане са атеросклеротским плаковима примењују се неинвазивни и инвазивни тестови: биохемијске анализе крви, ЕКГ, стрес тестови, ехосонографија срца и крвних судова, Доплер студије, одређивање педобрахијалног индекса (ПБИ), интраваскуларни ултразвук (ИВУС), инвазивна-, МСЦТ-или МРА- коронарографија, аорто-артериографија (ангиографија екстремитета, мезентеријална артериографија, плућна ангиографија, ренална артериографија).

Тестови оптерећења су релативно поуздани, јефтини, неинвазивни али детектују само сигнификантне стенозе коронарних артерија (сужења лумена преко 50–70%). Са друге стране, инвазивна коронарографија, која представља „златни стандард“ за дијагностиковање КБС, показује недостатке у немогућности откривања атеросклерозе у раној фази, као и недостатке у процени нестабилности или вулнерабилности плака.

Данас се све већа пажња поклања детекцији преклиничке атеросклерозе. Примењују се методе анатомске детекције (одређивање калцијумског скорa коронарних артерија применом компјутеризоване томографје, одређивање каротидног интимо-медијалног задебљања применом Доплер-ултразвука и примена ИВУС-а) и методе физиолошких мерења (анализа ЛП субкласа, ХбА1ц, хс-ЦРП и хомоцистеин).

Предности метода анатомске детекције су што се њима може директно мерити атеросклеротски процес и тиме омогућити рана детекција – пре почетка симптома, урадити

квантификација болести („staging“) и снимати и пратити прогресија болести („tracking“) а недостаци су што су релативно скупе и неке од њих и инвазивне (ИВС). Предности метода физиолошких мерења су да су једноставније, мање скупе и сигурније (нису инвазивне) и на основу добијених резултата могу се ефикасно применити одређене мере превенције и успорити прогресија болести, а недостаци су да нису идеалне за квантификацију болести и праћење тока болести.

Атерогенеза

Атерогенеза је процес настанка или стварања атеросклеротског плака.

Атеросклероза се развија из ЛДЛ-молекула, који се оксидишу под утицајем слободних кисеоничких радикала. Када оксидисани ЛДЛ дођу у контакт са артериским зидом, долази до појаве серије реакција у одговору на оштећење артеријског зида. Имуни систем одговара на оштећење артеријског зида (које је узроковано оксидисаним ЛДЛ) активацијом макрофага и Т-лимфоцита, које апсорбују оксидисане ЛДЛ, формирајући специјализоване пенасте ћелије. Оне нису у стању да даље процесуирају оксидисане ЛДЛ, расту и коначно руптурирају, ослобађајући велике количине оксидисаног холестерола у артеријски зид. Ово је окидач за даљу активацију леукоцита, који настављају започети циклус. Коначно артерија постаје инфламирана. Холестеролски плак узрокује да се мишићне ћелије увећавају и формирају тврди покривач преко захваћеног подручја, који са своје стране, доводи до сужавања лумена артерије, редукује проток крви и повећава крвни притисак.

Неки истраживачи сматрају да атеросклероза може бити узрокована инфекцијом глатких мишићних ћелија. Херпес-вирусна инфекција артеријских глатких мишићних ћелија може довести до акумулације холестеролских естара²², а акумулација холестеролских естара удружена је са атеросклерозом. Такође, и цитомегало-вирусна инфекција може бити удружена са кардиоваскуларним болестима²³.

Један од претпостављених патофизиолошких механизма којим инфективни агенс доводи до атеросклерозе јесте следећи. Плућни макрофаг фагоцитије хламидију пнеумоније, затим долази до активације циркулишућег макрофага или моноцита, који лучи цитокине (повећавају ЦРП, фибриноген и триглицериде и смањују ХДЛ) и ткивне факторе (активирају коагулациону каскаду и тромбин) и који, делујући на ендотел, доводе до његовог оштећења.

Ендотелна дисфункција

Нормалан артеријски зид састоји се (идући од споља ка унутра) од адвентиције (улога у васкуларизацији и инервацији крвног суда), мишићне медије (улога у регулацији тонуса крвног суда) и интимае, која се састоји од једнослојног ендотела, који представља органски систем, са бројним функцијама. Нормалан ендотел има улогу у процесима хемостазе и тромбозе, регулације васкуларне пермеабилности и регулације васкуларног тонуса.

Ендотелна дисфункција у атеросклерози карактерише се серијом раних промена које претходе формирању лезије. У ендотелној дисфункцији долази до „усходне“ регулације ендотелних адхезионих рецептора, леукоцитне адхезије, повишене ендотелне пермеабилности, миграције леукоцита у артеријски зид и липо-протеинске инфилтрације²⁴.

Постоје фактори који су удружени са ендотелном дисфункцијом: старије животно доба, мушки пол, породична анамнеза ране КБС, пушење, повишен серумски холестерол, ниски серумски ХДЛ-холестерол, хипертензија, повишен серумски хомоцистеин, дијабетес мелитус, гојазност и високо масна дијета.

Одређене интервенције могу побољшати ендотелну функцију: примена Л-аргинина, естрогена и антиоксиданаса, прекид пушења, снижење холестерола, примена АЦЕ инхибитора, редовна физичка активност, снижење хомоцистеина.

Масне пруге

Масне пруге су најранија препознатљива лезија атеросклерозе и узроковане су агрегацијом липидима – богатих пенастих ћелија, насталих из макрофага и Т лимфоцита, у интими. Кансије лезије укључују и глатке мишићне ћелије. У даљи процес укључује се серија компликованих корака, као што су миграција глатких мишићних ћелија, активација Т лимфоцита, формирање пенастих ћелија и адхеренција и агрегација тромбоцита. Масне пруге су уобичајен налаз, оне могу да расту, да остану статичне или чак и да нестану²⁴. Масне пруге су реверзибилна лезија и мере примарне превенције потенцијално су најефикасније у овом стадијуму атеросклерозе.

Атеросклеротски плак

Развој атеросклеротског плака указује на напредујући стадијум процеса атеросклерозе и настаје услед смрти и руптуре липидима-обложених пенастих ћелија из масних пруга и даље акумулације макрофага. Миграција глатких мишићних ћелија у интиму и слагање колагених влакана резултује формирањем протективне фиброзне капе преко липидног језгра. Фиброзна капа је кључна компонента зрелог атеросклеротског плака и она одваја високо тромбогено, липидима-богато језгро, од циркулишућих тромбоцита и других фактора коагулације. Стабилни атеросклеротски плакови карактеришу се некротичним липидним језгром које је покривено фиброзном капом богатом у глатким мишићним ћелијама. Лезије се шире на „раменима“ (граничним или ивичним деловима) процесом континуиране леукоцитне адхезије²⁴.

Компликован и нестабилан плак

Сам атеросклеротски плак може бити узрок компликација, које су последица његове величине, редукованог луминалног дијаметра и протока крви и његове тенденције да руптурира или након његове ерозије. Ерозија или руптура јављају се у плаковима који су ин-

тринсички вулнерабилни. Фактори који могу утицати на њихову вулнерабилност укључују хипертензију, високо турбулентни проток крви и повећани број инфламаторних ћелија, језгро богато липидима и танку фиброзу са ретким глатким мишићним ћелијама или колагеним влакнима. И ерозија и руптура могу водити формирању тромба на месту плака и оклузији крвног суда. Формирање плака такође доводи до отворднућа артерија, резултујући и слабљењем и истањивањем зида крвног суда, што доводи до стварања анеуризме и могуће хеморагије²⁴. Регресија атеросклеротског плака може се јавити након примене терапија која модификује липиде и након дијететских промена и промена животног стила.

Нестабилни фиброзни плакови у атеросклерози предиспонирани су ка руптури и улцерацији, што је праћено брзим развојем тромба. Руптура се обично јавља на местима истањења и удружена је са регијама у којима постоји јачи улазак и активација макрофага уз ослобађање металопроотеиназа²⁴.

Патолошке студије су показале да су руптура атеросклеротског плака и последишна луминална тромбоза у основи етиологије акутних исхемијских коронарних синдрома, укључујући и инфаркт миокарда и нестабилну ангину пекторис. Језгро богато липидима (посебно у граничним регијама лезије), обиље инфламаторних ћелија, танка фиброзна капа и дисфункционални ендотел над лезијом, морфолошка су карактеристика лезија склоних руптури. Дисфункционални ендотел може доприносити наклоности плака ка руптури услед његових проинфламаторних, прототромботских и вазоконстрикторних својстава која модулирају композицију лезије, одговоре раста, васкуларни тонус и локалне силе цепања²⁴.

Стабилна фиброзна капа плака састоји се од густог фиброзног екстрацелуларног матрикса, који је одговоран за чврстину капе. Метаболизам матрикса и његово формирање зависе од равнотеже синтезе и продукта разлагања у фиброзној капи, посебно у граничним регионима. Васкуларне глатке мишићне ћелије синтетишу протеине екстрацелуларног матрикса, колаген и еластин. У нестабилној фиброзној капи, активисани Т лимфоцити обезбеђују сигнале

преко интерферона гама (ИФН-у), који воде коначном снижењу формирања колагена. Макрофаги, активисани од стране ИФН-у, који се надовезују на интерлеукин-1 (ИЛ-1), тумор некрозис фактор-а (ТНФ-а), моноцитни хемоатрактантни фактор-1 (МЦП-1) и стимулирајући фактор макрофагних колонија (М-ЦСФ) воде повећаној продукцији колагеназа, желатиназа. Стромелизина и других апотеаза и пептидаза које даље разлажу и ограничавају формирање колагена у фиброзној капи²⁵.

Значи, стабилни плак карактеришу оскудно липидно језгро, сиромашно инфламаторним супстратом и дебела фиброзна капа, са обиљем фиброзних елемената и мало инфламаторног супстрата. Насупрот њему, нестабилан или вулнерабилан плак карактеришу велико липидно језгро, са некротичним и инфламаторним супстратом, танка фиброзна капа, у ивичним регионима додатно истањена и са присуством мноштва запаљенских ћелија. Након фисуре, ерозије или руптуре фиброзне капе, долази до директног контакта високо тромбогеног материјала липидног језгра са крвном струјом, до активације тромбоцита, активације коагулационе каскаде и стварања интраваскуларног и интраплакног тромба, са клиничком сликом акутног коронарног синдрома. Зависно од тога да ли акутно формиран тромб доводи до комплетне или парцијалне оклузије лумена крвног суда, долази до различитих клиничких манифестација акутних исхемијских синдрома (нестабилна ангина пекторис, инфаркт миокарда са или без СТ-елевације, напрасна смрт).

Историјски модел атерогенезе

У почетку се сматрало да је атерогенеза релативно прост процес и да се “окреће” око формирања атероматозних плакова у интими артеријског зида, водећи коначно блокирању протока у крвном суду. Постепен пораст у величини плака протрудира у лумен артерија, водећи коначно редукцији лумена. Последишна редукција протока крви узрокује стабилну ангину пекторис, и ретко, инфаркт миокарда²⁶.

Ове промене у облику и величини крвног суда, у коме се развија стабилни плак, пред-

стављају пример тзв. негативног ремоделовања. Фаза здравог крвног суда траје деценијама, суб-клиничка фаза траје годинама или месецима, а симптоматска фаза месецима или данима. Овај облик атерогенезе и ремоделовања крвног суда карактеристичан је за стабилну ангину пекторис, плакови који доводе до сужења крвног суда су стабилни, дијагностиковање болести је релативно лако (ЕКГ, стрес тест, ангиографија), на описаном терену ретко настаје инфаркт миокарда и болест (у симптоматској фази) је релативно лако лечити.

Нова парадигма атерогенезе

У скорије време, атерогенеза се сматра комплексним процесом, коме претходи, и придружује се, инфламација. Ендотел на оштећење одговара започињањем заштитног одговора, водећи коначно до формирања атеросклеротског плака. Временом, плак може наставити да расте или да се смањује, и може или не мора да сужава лумен артерије. Ове промене крвног суда, који се због раста плака пут споља, дилатира (у одсуству значајног сужења лумена) називају се позитивно ремоделовање. Клинички исход често зависи од стабилности плака²⁵. Што је плак мање стабилан то је подложнији ерозији или руптури. И ерозија и руптура могу водити формирању тромба на месту плака са оклузијом крвног суда, кулминирајући појавом нестабилне ангине пекторис или инфаркта миокарда²⁷. Лечење применом статина, уз спровођење и дијететских мера и промена животног стила, може резултовати регресијом атеросклеротских плакова.

Прогресија од кардиоваскуларних фактора ризика до ендотелног оштећења и клиничких догађаја

Добро дефинисани кардиоваскуларни фактори ризика (хипертензија, дислипидемија, дијабетес, пушење, итд.) удружени су са променама у зиду крвног суда, које воде оксидативном стресу у зиду суда. Ово узрокује да

ендотелне ћелије смање продукцију неких компоненти и повећају продукцију других²⁸.

Подукција азот оксида (NO), снажног вазодилататора, смањена је, а продукција снажних вазоконстриктора, ендотелина и ангиотензина II, повећана је. Већа продукција локалних медијатора (нпр. васкуларног ћелијског адхезионог молекула – ВЦАМ) и инхибитора плазминоген активатора – ПАИ-1²⁸ промовише инфламацију, прекида фибринолизу, повећава васкуларно ремоделовање и руптуре плака. Васкуларни ендотел секретује и бројне друге супстанце које модулишу тонус крвних судова и учествују у развоју и прогресији атеросклерозе. Тако, присуство кардиоваскуларних фактора ризика започиње прогресију која припрема терен за настанак клиничких догађаја.

Студије са статинима

Кардиоваскуларне болести удружене су са повећаним нивоима целокупног холестерола²⁹. Други фактори ризика укључују повећан однос целокупног према ХДЛ холестеролу, хипертензију, пушење цигарета, прекомерну тежину, повишене нивое шећера у крви, смањену физичку активност, стрес електрокардиографске поремећаје. Интервентне студије су показале да је идентификација снижење ових фактора ризика може помоћи редуковању учесталости коронарне болести срца, шлога других кардиоваскуларних болести.

Фраингхамска студија је показала постојање готово линеарног односа између концентрације целокупног холестерола у плазми ризика од КБС – што је виши ниво холестерола већа је инциденција КБС на 1000 особа²⁷. Студија седам земаља, у којој су изнети резултати студије у Србији, показала је однос серумског холестерола морталитета – више вредности целокупног холестерола биле су повезане са повећаним морталитетом услед КБС на 1000 мушкараца³⁰.

4C (Scandinavian Simvastatin Survival Study) студија секундарне превенције укључила је 4444 пацијента, старости од 35–70 година, са постојећом КБС (ангином пекторис или инфарктом), нивоима серумског холестерола од

5,5–8,0 ммол/Л (215–315 мг/дЛ) И триглицерида ≤ 2.5 ммол/Л (222 мг/дЛ), у процени ефикасности симвастатина 20–40мг, тритрираног до постизања циљних нивоа холестерола од 3.0–5.2 ммол/Л (115–200 мг/дЛ). Примарни коначни циљ студије био је целокупни морталитет, а други циљеви укључили су инциденцију великих коронарних догађаја. Целокупни I LDL-C I триглицериди редуковани су за 25%, 35% 10% а ХДЛ повећан за 8% након терапије симвастатином, упоређењу са базичним вредностима. Повољности запажене у липидним параметрима корелисале су са снижењем морталитета у групи на симвастатину. Значајна 30% редукација ризика смрти из било ког узрока запажена је у поређењу са плацебом ($p < 0.001$), што је углавном била последица редукације коронарних смрти. Велики коронарни догађаји и реваскуларизационе процедуре такође су значајно редуковане применом симвастатина. Ова студија показала је да дуготрајна терапијска примена симвастатина производи значајне повољности у погледу смањења морталитета и морбидитета код пацијената са КБС³¹.

CARE (Cholesterol and Recurrent Events Studz) је рандомизована контролисана студија секундарне превенције, односно агресивног лечења правастатином 1159 пацијената (5-годишње праћење), који су прележали инфаркт миокарда и који су имали нормалне или благо повишене вредности холестерола. Студија је показала да је терапија правастатином редуковала инциденцију фаталних коронарних догађаја, нефаталног инфаркта миокарда, реваскуларизационих процедура и шлога. У терапијској групи средње вредности ЛДЛ-Ц снижене су за 32%. Ова студија је дала нови значај терапији за снижење холестерола демонстрирајући значајну редукацију инциденце коронарних догађаја код пацијената са прележаним инфарктом миокарда а имали су просечне нивое холестерола³².

WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) студија примарне превенције, дизајнирана је да процени ефикасност правастатина (40мг) у лечењу асимптоматских пацијената са хиперхолестеролемијом (3302 на правастатину, 3293 на плацебу) и да одреди

да ли третман може одложити или превенирати инциденце инфаркта миокарда (период праћења 4,9 година). Целокупни I LDL-C I триглицериди редуковани су за 20%. 26% и 12% а ХДЛ повишен за 5% након терапије правастатином у поређењу са базичним вредностима. Запажена је значајна редукација релативног ризика од 31% у погледу нефаталног инфаркта И коронарне смрти³³.

AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) студија примарне превенције, код 5608 мушкараца и 997 жена са просечним вредностима целокупног холестерола и сниженим вредностима ХДЛ-Ц (5.2 године праћења), на терапији ловастатином. Након годину дана, нивои целокупног холестерола снижени су за 18%, ЛДЛ-Ц за 25%, триглицерида за 15% а ХДЛ-Ц повећан за 6% у групи на терапији ловастатином. Ове промене у нивоима липида резултовале су 37% редукацијом ризика од настанка акутних коронарних догађаја (фаталног/нефаталног инфаркта миокарда, напрасне срчане смрти и нестабилне ангине³⁴.

Велики број клиничких студија са статинима показао је да што је нижи ниво ЛДЛ-холестерола, то је нижа учесталост кардиоваскуларних догађаја. Ово запажање подржава НЦЕП препоруке за лечење до циљних нивоа ЛДЛ-холестерола. Ипак, иако су значајне редукације ЛДЛ-холестерола постигнуте на терапији статинима (од 23 до 37%) они не елиминишу коронарне догађаје у потпуности, што указује да су осим ЛДЛ-холестерола, за коронарни ризик битни и други липидни параметри, као што су ХДЛ-Ц, триглицериди, липопротеин (а) и величина ЛДЛ партикула као и подложност оксидацији и присуство других фактора ризика и плеиотропних ефеката статина. Резултати текућих студија треба да одговоре на питања да ли даља редукација ЛДЛ-холестерола може обезбедити додатне повољности^{35, 36, 37, 38}.

HPS (Heart Protection Study) највећа студија (преко 20500 пацијената) са статинима, са елементима примарне и секундарне превенције, дизајнирана је да процени ефекте статина и антиоксидантне витаминске терапије на морталитет и велики морбидитет, у широком распону различитих категорија високоризичних

пацијената независно од присутних нивоа холестерола. Резултати су показали да примена 40мг симвастатина доводи до редукција морталитета и морбидитета у свим групама пацијената, независно од базалних нивоа холестерола, старости или пола. Терапија статинима редуковала је учесталост инфаркта миокарда, шлога или реваскуларизације за око једних четвртину. Постоје јасни докази редукције великих васкуларних догађаја чак и код пацијената ($n=3421$) са нивоима ЛДЛ-Ц <2.6 ммол/Л (100 мг/дЛ). Аутори закључују да не постоје праговне вредности холестерола испод којих терапија статинима није удружена са повољностима, чак и међу особама које су имале претретманске нивое холестерола испод препоручених циљних вредности³⁹.

Бројне ангиографске студије са повишеним нивоима ЛДЛ-холестерола (од благих до јако повишених вредности) показале су конзистентну повољност у погледу успорења прогресије коронарне болести срца на терапији статинима⁴⁰.

ASTEROID студија на 349 пацијената, испитивала је примену високих доза росувастина (најпотентнијег статина) у дози од 40мг. У подгрупи пацијената са постигнутим вредностима ЛДЛ-холестерола испод 70мг/дЛ, применом ИВУС-а доказана је регресија (интима+медија) волумена атеросклеротског плака⁴¹.

NCEP ATP III препоруке - предложене модификације

Имајући у виду изнете податке савремених клиничких студија, 2004. године су објављене NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) препоруке⁴², које указују на потребу чврсте контроле лечења холестерола. Студије подржавају постизање циљних вредности ЛДЛ-холестерола <100 мг/дЛ (2.6 ммол/Л) код високо ризичних пацијената, као и укључење дијабетичара у високоризичну категорију. Сви пацијенти са КБС или еквивалентима КБС су на високом ризику. Еквиваленти КБС укључују некоронарне облике клиничке атеросклеротске болести, дијабетес и мултипле факторе ризика са

процењеним 10-годишњим ризиком $>10\%$. Терапеутска промена животног стила остаје есенцијални део клиничког лечења.

Код пацијената на високом ризику (КБС или еквиваленти КБС, 10-годишњи ризик $>20\%$ на Фрамингхамском скору ризика) препоручени циљни нивои ЛДЛ-холестерола су <100 мг/дЛ (2.6 ммол/Л), али када је ризик веома висок, циљна вредности ЛДЛ-Ц је <70 мг/дЛ (1.8 ммол/дЛ), што је засновано на резултатима клиничких студија. Препоручени ниво започињања терапеуске промене животног стила су нивои ЛДЛ-холестерола ≥ 100 мг/дЛ (2.6 ммол/Л). Смернице препоручују да се размотри терапија лековима у овој категорији симултано са променом животног стила у особа са нивоима ЛДЛ-Ц ≥ 100 мг/дЛ (2.6 ммол/Л).

Код пацијената на умерно високом ризику (>2 фактора ризика и процењени 10-годишњи коронарни ризик 10–20% применом Фрамингхамског скора ризика), препоручује се промена животног стила када су нивои ЛДЛ-Ц ≥ 130 мг/дЛ (3.4 ммол/Л), са циљем да буду <130 мг/дЛ (3.4 ммол/Л), али је циљни ниво ЛДЛ-Ц <100 мг/дЛ (2.6 ммол/Л) као терапијска опција заснована на резултатима клиничких студија. Ово се такође примењује и на пацијенте са базичним нивоима ЛДЛ-Ц од 100 до 129 мг/дЛ. Терапију лековима треба размотрити када су нивои ЛДЛ-Ц ≥ 130 мг/дЛ (3.4 ммол/Л), након тромесечне промене животног стила.

Код особа ма ниском ризику (0–1 фактор ризика) и код којих су нивои ЛДЛ-Ц ≥ 160 мг/дЛ (4.1 ммол/Л), препоручује се промена животног стила – терапија лековима треба да се размотри када су нивои ЛДЛ-Ц ≥ 190 мг/дЛ (5 ммол/Л) упркос промени животног стила, а као опција се разматра када су нивои ЛДЛ-Ц од 160–189 мг/дЛ (4.1–5 ммол/Л). Циљне вредности ЛДЛ-Ц у овој категорији ризика су <160 мг/дЛ (4.1 ммол/Л).

Када се примењује терапија за снижење ЛДЛ-холестерола код високо ризичних и умерено ризичних пацијената, саветује се да интензитет терапије буде такав да се достигне најмање 30% до 40% редукције нивоа ЛДЛ-холестерола.

Дијета и дијететски суплементи

Дијететски принципи подразумевају смањени калоријски унос, смањени унос засићених масти у исхрани, и смањени унос концентрованих шећера. Пожељно је да у исхрани буду заступљени воће и поврће у довољним количинама, као и риба и маслиново уље (Медитеранска дијета). Савремени подаци из хуманих клиничких студија показују да примена Омега 3 масних киселина (налазе се у месу риба дубоких мора и океана), доводи до значајних васкуларних протективних ефеката. Уз наведене дијететске принципе важна је редовна аеробна рекреативна физичка активност. (најбоље по 30 минута дневно – седам дана у седмици).

У анималним студијама показано је да дефицит витамина Ц може имати важну улогу у развоју хиперхолестеролемије и атеросклерозе⁴³. Витамин Ц делује као антиоксидант у крвним судовима и инхибише инфламаторни процес⁴⁴. Витамин Ц је природни регулатор холестерола⁴⁵ и у вишим дозама (преко 150мг/кг дневно) може довести до значајне протекције од атеросклерозе чак и у ситуацијама када су повишени нивои холестерола⁴⁶.

Рађене су и студије са витамином Е, али оне нису успеле да покажу повољне ефекте, из различитих разлога, мада код извесних пацијената на високом ризику од атеросклерозе могу остојати извесне повољности⁴⁷.

Унос менакинона или витамина К2 (али не и филокинона – Витамин К1) може бити повезан са редукцијом ризика од коронарног морталитета, целокупног морталитета и тешке аортне калцификације⁴⁸.

На основу свега наведеног, у погледу превенције могу се донети следећи закључци:

- Кардиоваскуларне болести се могу превенирати
- Потребно је предузети мере примарне и секундарне превенције
- Користити SCORE систем за израчунавање укупног ризика
- Промовисати промену стила живота: прекид пушења, правилну исхрану и физичку активност
- На време започети медикаментну контролу фактора ризика

- Коначну одлуку о мерама превенције потребно је донети након комплетне клиничке евалуације сваког болесника.

Хируршке интервенције

Када дође до исцрпљивања дијететских и нефармаколошких и фармаколошких мера, у лечењу клиничких компликација атеросклерозе примењу се интервентне (перкутана транслуминална ангиопластика са уградњом стентова) и хируршке ревакуларизационе методе. Ове методе су од помоћи, мада временски ограничено, физичким експандирањем сужене артерије, реканализацијом оклудиране артерије или хируршким креирањем допунског протока који заобилази тешко сужен крвни суд.

ПРОФИЛАКСА

На последњем европском конгресу кардиолога у Барселони (30. септембар 2009.) реферисани су резултати аспиринаске студије ААА (Aspirin in Asymptomatic Atherosclerosis), на 3350 пацијената, период праћења 8,2 године, где је показано да примена аспирина у примарној превенцији код особа на повишеном ризику од кардиоваскуларних и цереброваскуларних догађаја није имала ефекте на смањење наведених догађаја у односу на плацебо, а регистрован је повећан ризик од великих крварења. На основу резултата ове студије, примена ниских доза аспирина у примарној превенцији кардиоваскуларних догађаја се не препоручује.

Висока инциденција кардиоваскуларних болести навела је Wald-а и Law-а⁴⁹ да препоруче polypill - пилулу која се примењује једном дневно и која садржи шест лекова: три лека која снижавају крвни притисак (бета. блокер, АЦЕ.инхибитор и диуретик), један лек за снижење холестерола (статин), један лек за превенцију тромбозе (аспирин) и фолна киселина. Очекује се редукција коронарног ризика за 62% и шлога за 48%.

Медикаментни третмани често се, и предоминантно, фокусирају на симптоме. Ипак, вре-

меном, третмани који се фокусирају на редуковање атеросклеротског процеса, што је у супротности са простим третирањем симптома који су последица атеросклерозе, довешће да клинички студије буду ефикасније.

У циљу много ефикасније профилаксе данас је важно поштовати следеће принципе: потребно је боље разумевање подмукле природе болести, потребно је примењивати комбиноване вишеструке терапијске стратегије (и не задржавати се само на једном или неколико приступа) и користити много агресивнији терапијски приступ. Лечење асимптоматских особа и даље је контроверзно, и отпори се јављају како међу лекарима и међу пацијентима тако и од стране тзв. трећих лица (фондови).

Савремена истраживања

Примена бактеријски синтетисаног Апо-А1 Милано (хумане генетске варијанте) ХДЛ-а интравенски довела је до драматичне редукције у измереном волумену коронарног плака у току само шест седмица код пацијената са нестабилном ангином пекторис за разлику од пораста волумена коронарног плака код пацијената на плацебу. Данас се развијају методе генског трансфера ради синтезе Апо-А1 Милано ХДЛ.

Познато је да ниацин доводи до повишења нивоа ХДЛ-Ц за 10-30%, уз показане

повољности у клиничким студијама. Обично се примењује у комбинацији са другим хиполипемичким средствима да би побољшао њихову ефикасност. Али, због бројних нуспојава (мучнина, црвенило лица) пацијенти често прекидају узимање овог лека.

Ипак, да веза између повишених нивоа ХДЛ-холестерола и очекиваних повољности није једноставна показује примена торцетрапиба, који је најмоћнији лек за повећање нивоа ХДЛ-холестерола (до 60%). Развијен је са циљем и да снизи повећане нивое холестерола и превенира кардиоваскуларне болести. Све клиничке студије са торцетрапибом су заустављене 2006 године због ексцесивног морталитета у терапијској групи (до 60%), код пацијената који су примењивали комбинацију аторвастатина и троцетрапиба⁵⁰. Торцетрапиб делује инхибирањем хуманог холестерил естер трансфер-протеина, који нормално преноси холестерол од ХДЛ-Ц до ВЛДЛ и ЛДЛ-Ц. Инхибитори овог процеса доводе до високих нивоа ХДЛ-холестерола и редукују нивое ЛДЛ-холестерола⁵¹.

Данас се изводе бројне студије које испитују могућности имуномодулације атеросклерозе (супресија макрофага), као и бројна генетска испитивања и испитивања примене синтетских аминокисеина у редукцији атеросклеротског плака.

Литература:

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 Organization 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. EUROASPIRE II Study Group. *Eur Heart J* 2001;22:554-572
11. Gould AL *et al.* *Circulation* 1998;97:946-952
12. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. *Circulation* 2002;105:152-156
13. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. *Circulation* 2002;105:152-156

14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;**285**:2486-2497
15. Wood D *et al*, for the Joint European Committee, Second Task Force of European and other Societies. *Atherosclerosis* 1998;**140**:199-27
16. In: Fast Facts - Hyperlipidaemia. Eds Durrington P, Sniderman A. Health Press Ltd, Oxford, Second Edition, 2002. 7-12)
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;**285**:2486-2497
18. Lewington S, Clarke R, Quzibach 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. 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: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; **289**:2560-72
20. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T *et al*. *N Engl J Med* 1998;**339**:229-234
21. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC *et al*. *Circulation* 2000;**102**:1014-1019
22. 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
23. 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>
24. Ross R. *N Engl J Med* 1999;**340**:115-126
25. Libby P. *Circulation* 1995;**91**:2844-2850
26. Antischkow N. *Beitr Path Anat Allg Path* 1913;**56**:379-404
27. Ross R. *Nature* 1993;**362**:801-809
28. Gibbons GH, Dzau VJ. *N Engl J Med* 1994;**330**:1431-1438
29. Castelli WP. *Am J Med*. 1984;**76**:4-12
30. Verschuren WM *et al*. *J Am Med Assoc* 1995;**274**(2):131-136
31. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;**344**:1383-1389
32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA *et al*. *N Engl J Med*. 1996;**335**:1001-1009
33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I *et al*. *N Engl J Med* 1995;**333**:1301-1307
34. (Downs JR, Clearfield M, Weis S *et al*. *JAMA*. 1998;**279**:1615-1622
35. Ballantyne CM. *Am J Cardiol* 1998;**82**:3Q-12Q; 2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR *et al*. *Lancet* 2003;**361**:1149-1158
36. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;**360**:7-22
37. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;**288**:2998-3007
38. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB *et al*. *Lancet* 2002;**360**:1623-1630
39. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;**360**:7-22
40. Ballantyne CM. *Am J Cardiol* 1998;**82**:3Q-12Q
41. 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
42. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB *et al*. *Circulation* 2004;**110**:227-239
43. Ginter E (2007). «Chronic vitamin C deficiency increases the risk of cardiovascular diseases». *Bratisl Lek Listy* **108** (9): 417-21. PMID 18225482
44. 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
45. 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>
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. Clark RW, Ruggeri 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