

АТЕРОТРОМБОЗА - НОВИ ПЕРСПЕКТИВИ ВО НОВИОТ МИЛЕНИУМ*

Кедев С.¹, Антов С.¹, Јанев Е.², Јосимовски С.¹, Спироски И.¹, Трајчески Т.¹, Калпак О.¹

¹ИНСТИТУТ ЗА СРЦЕВИ ЗАБОЛУВАЊА, Клинички центар, Медицински факултет - Скопје

²СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ, Клиника за орална хирургија - Скопје

Апстракт

Значењето и засиќаеноста на атеротромбозата се во континуиран пораст. Преваленцијата на миокардниот инфаркт и исхемичниот мозочен удар, се очекува да пораснат за една третина од 1997-2005 год. Атеротромбозата-атеросклерозата, суверенирана со тромбоза, најчесто се развива во тек на повеќе години, дури декади. Прогресивната лезија е генетски детерминирана зависна од полот и повеќето ризик фактори: пушење, хипертензија, хиперлипидемија, дијабет, како и од некои сè уште недоволно разјаснети ризик фактори.

Атеротромбозата е прогресивно заболување карактеризирано со акумулација на липиди, фиброзно ткиво и минерали во артерискиот ѕид, што конечно води до стеснување на луменот. Артериската стеноза најчесто остванува мирна подолг период и ретко предизвикува васкуларни инциденти во првите декади. Тромботичните компликации на атеросклерозата се одговорни за најголемиот морбидитет и морталитет во развиениот свет. Атеротромбозата може да резултира со акутен миокарден инфаркт, најчестата причина за смрт во развиениот свет, мозочен инзулт, со значително намалување на квалитетот

на животот и кривична исхемија на екстремитетите, со намалена мобилност и заканувачка гангрена.

Долгорочните резултати од најсофистицираниот перкутани васкуларни (коронарни, каротидни, периферни) интервенции со стентирање, во голема мерка зависат од оптималните превентивни и медикаментозни режими.

Клучни зборови: атеротромбоза; липиди; акутен миокарден инфаркт; стент; статини

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА АТЕРОСКЛЕРОЗАТА

Атеросклерозата е системска болест која ги зафаќа крвните садови во целото тело. Патофизиологијата на болеста е апликативна на сите васкуларни територии. Всушност, атеросклерозата е бенигна болест, доколку не е комплицирана со тромбоза. Акутната тромбоза настанува во присуство на атеросклероза, означена како атеротромбоза, и предизвикува акутен исхемичен мозочен удар, акутни исхемични синдроми на периферните артерии и акутни коронарни синдроми вклучувајќи нестабилна ангина пекторис, миокарден инфаркт и ненадејна срцева смрт.

* Трудот е презентираан на Стоматолошкиот факултет, Скопје 2003 година

Атеросклероза е артериопатија на средните и големи артерии како: коронарни, каротидни, базиларни, вертебрални, но и поголеми: аорта, илијачни и артерии на долните екстремитети.

Карактеристично оштетување кај атеросклерозата е атером-плоча на интимата составена од липидни супстанции.

Почетокот во настанување на атеросклерозата е оштетување на ендотелот на одделни места од артерискиот ѕид, а причините за оштетување се различни. Тенката фиброзна капа е главна компонентна на вулнерабилност на плаката. Големината на атероматозното јадро е друг важен фактор. Конечно, зголемената содржина на макрофаги е асоцирана со руптура на плаката и тромбоза.

Бројни студии покажаа дека степенот на инфламација, системски и локален, игра важна улога во вулнерабилноста на плаката. На системско ниво, зголемените нивоа на С реактивен протеин, амилоид А и интерлеукин 6 се асоцирани со акутни коронарни синдроми.

Мазните мускулни клетки играат важна улога во рапидната прогресија на атеросклеротичната болест. Пролиферацијата на мазните мускулни клетки е сигнификантно поголема кај пациенти со акутни коронарни синдроми.

Минорната руптура на плака, микро-тромби или други фактори, индуцираат пролиферација на мазните мускулни клетки со експанзија на плаката и промени кои водат да нестабилна атеросклеротична лезија.

Пациентите со покачен холестерол (LDL/HDL однос) имаат зголемена инциденца на руптура на плаката, споредено со оние со низок холестерол. Исто така, атеросклеротичните плаки кај дијабетичарите имаат поголемо атероматозно јадро и поголема макрофагна инфилтрација отколку кај недиабетичари. Никотинизмот е асоциран со зголемен ризик за коронарна тромбоза

ВУЛНЕРАБИЛНОСТ И ТРИГЕРИ ЗА РУПТУРА НА ПЛАКАТА

Плаките кои содржат меко атероматозно јадро, богато со липиди се нестабилни и можат да руптурираат. Вакви плаки се најдени под околу 75% од тромбите одговорни за акутни коронарни синдроми. Кај останатите тромби, најдени се површни интимални ерозии со макрофаги без длабока повреда, често во комбинација со изразена атеросклеротична стеноза. Ризикот од руптура на плаката е поврзан со интринзичните особености на индивидуални плаки (нивната вулнерабилност) и екстринзичните сили кои влијаат на плаките (тригери за руптура). Руптурата на плаката настанува најчесто кај што е најтенка фиброзната капа, најизразено инфилтрирана со пенести клетки, и така најслаба. Патоанатомската егзаминација на интактни и руптурирани плаки индицира дека вулнерабилноста зависи од (1) големината и конзистентноста на атероматозното јадро, (2) дебелината и содржината на колаген во фиброзната капа која го покрива јадрото, (3) инфламација во капата и (4) “слабост” на капата. Долготрајни репетитивни циклични стресови можат да го ослабат материјалот и да ја зголемат неговата вулнерабилност, конечно водејќи до ненадејна и непровоцирана механичка слабост.

Инфламација на атеросклеротичната капсула. Руптурираните фиброзни капи се изразито инфилтрирани со макрофаги, пенести клетки. Овие макрофаги поврзани со руптурата се активираат индицирајќи инфламација на местото на руптура на плаката. Кулприт лезиите одговорни за акутен коронарен синдром, содржат значително повеќе макрофаги отколку лезиите одговорни за стабилна ангина пекторис. Макрофагите се способни за разградување на екстрацелуларниот матрикс со фагоцитоза или со секреција на протеолитички ензими како плазминоген активатори и маталопротеинази (колагенази, гелатинази и стромелизини) кои можат да ја ослабат фиброзната капа, предиспонирајќи руптура. И други клетки освен макрофагите можат да

продуцираат металопротеинази. Тие се секретираат во латентна зимогена форма и по екстрацелуларна активација се способни за разградување на речиси сите компоненти на екстрацелуларниот матрикс. Колагенот е главна компонента на фиброзната капа одговорен за нејзината силина, а култивираните макрофаги се способни да ја разградуваат капата со колаген. Неутрофилите се, исто така, способни за уништување на ткивото со секреција на протеолитички ензими, но тие се ретки кај интактни плаки. Тие понекогаш можат да се најдат кај руптурирани плаки под коронарните тромби, веројатно влегувајќи во овие плаки веднаш по руптурирањето и можат да мигрираат во артерискиот ѕид веднаш по реперфузија на оклудирани артерии како одговор на исхемија/реперфузија.

Патофизиолошките механизми одговорни за тригерирањето почеток на миокардниот инфаркт се поврзани со (1) *руијура на ѝлакаџа*, најверојатно предизвикана од симпатичната активност со ненадејно зголемување на крвниот притисок, срцевата фреквенција, контракциите и коронарниот крвен проток; (2) *ѝромбоза*, настаната на претходно руптурирана или интактна плака кога системската тромботична тенденција е висока заради тромбоцитната хиперагрегабилност, хиперкоагулабилност и/или нарушена фибринолиза; и (3) *вазоконстрикција*, која настанува локално околу коронарната плака или генерализирано.

КЛИНИЧКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА АТЕРОТРОМБОЗАТА

Атеротромбозата се дефинира како тромбоза суперимпонирана на атеросклероза. Ова е хроничен процес кој вклучува формација тромб богат со тромбоцити во атеросклеротично променета артерија. Најзначајни клинички консеквенци на атеротромбозата се миокарден инфаркт, исхемичен мозочен удар и васкуларна смрт. Атеротром-

бозата може да доведе и до други клинички манифестации, како транзиторни исхемични атаки, ангина пекторис и прогресивна клаудикација, акутна исхемија на екстремитети со евентуална гангрена и ампутација. Атеротромбозата најчесто е генерализирана болест, вклучувајќи повеќе артериски корита. Присуството на болест во едно васкуларно корито индицира зголемен ризик за болест во друго васкуларно корито.

Трансформацијата на стабилна во нестабилна атеротромбоза настанува со руптурата на плаката, која најчесто е асимптоматска и клинички нема. Податоците од обдукциски наоди индицираат дека 9% од здравите лица имаат асимптоматски руптурирани плаки во нивните коронарни артерии, до 22% кај лица со дијабет или артериска хипертензија.

Три големи фактори го одредуваат тромботичниот одговор на руптура/ерозија на плаката: (1) карактер и големина на експонираните компоненти на плаката (локални тромбогени субстрати); (2) степенот на стеноза и површински неправилности кои ги активираат тромбоцитите (локални нарушувања на протокот); и (3) тромботичен тромболитски еквилибриум во времето на руптура на плаката (системска тромботична тенденција).

Клиничката презентација и исходот зависат од локацијата, изразеноста и траењето на миокардната исхемија. Неоклузивниот или транзиторно оклузивен тромб најчесто претходи на примарна нестабилна ангина пекторис со болка во мир и поп Q миокарден инфаркт, додека постабилниот и оклузивен тромб е најчест кај Q миокардниот инфаркт, модифициран со васкуларната ситуација и присутниот колатерален проток. Важно е да се истакне дека многу коронарни артерии се оклудирани немо, без да предизвикаат миокарден инфаркт, веројатно заради добро развиената колатерална циркулација во времето на оклузијата.

Клиничките манифестации на атеротромбозата ги вклучуваат водечките причини за смрт во целиот свет: исхемијната срцева болест и цереброваскуларната болест. Исхемијната срцева болест (вклучувајќи миокарден инфаркт) и цереброваскуларната болест (вклучувајќи хеморагичен удар) предизвикуваат приближно 30% од сите смртни случаи во Северна Америка и Европа (American Heart Association и World Health Organization).

Трошоците асоцирани со атеротромбозата се изразито високи. Во САД, вкупните директни и индиректни трошоци поврзани со миокарден инфаркт во 1997 година биле 91 милијарда долари, а за мозочен удар приближно 41 милијарда долари.

Бројните патофизиолошки и клинички сличности меѓу трите мајорни манифестации на атеротромботичната болест (коронарна, церебрална и периферна артериска болест), не тераат да помислиме дека овие состојби се единствен ентитет на атеротромбоза. Овие сличности вклучуваат: (1) патофизиологија и епидемиологија на ризик факторите за атеросклероза; (2) улогата на интензивниот третман на овие ризик фактори; (3) методи за третман на акутни исхемијни настани; (4) клиничкиот исход, вклучувајќи орган специфични настани и смрт; и (5) ефикасноста на методите за превенција на исхемијни настани кај ризичните пациенти.

Ризик факторите за развој на синдром на атеротромбоза вклучуваат фактори поврзани со животниот стил, како никотинизам и исхрана; напредната возраст; генетски фактори; дијабет; артериска хипертензија; гојазност; хиперлипидемија; хиперкоагулабилна состојба; хомоцистеинемија и веројатно инфекција.

Иако повеќето од овие ризик фактори го зголемуваат глобалниот ризик од атеросклероза и атеротромбоза, некои фактори се поважни за некоја клиничка манифестација отколку за другите. Пример, хиперлипидемијата е поблиску поврзана со коронар-

ните отколку со цереброваскуларните настани. Никотинизмот и дијабетот се особено потентен етиолошки фактор за ран и агресивен развој на периферна артериска болест. Артериската хипертензија го зголемува ризикот за цереброваскуларни настани.

И покрај овие разлики, атеросклерозата е пол неутрална болест, која зафаќа голем дел мажи и жени кои се со ризик од двојните ефекти на генетските и надворешните (животен стил) фактори.

Потврдата за улогата на генетските фактори доаѓа од идентификација на мутациите и генскиот полиморфизам кој влијае на ризикот за болест. Гените и околината не дејствуваат независно и генетските варијанти обично немаат примарно етиолошка улога, туку генетските фактори дејствуваат како модификатори на одговорот.

Иако пациентите иницијално бараат третман заради клиничките симптоми кои го афектираат конкретното артериско корито, постои голем ризик дека може да е присутна раширена атеросклероза. Затоа кардиолозите, невролозите, ангиолозите, како и лекарите од примарната здравствена заштита, треба да понудат долгорочен глобален третман за оваа раширена болест.

ПРЕВЕНЦИЈА НА РУПТУРА НА ПЛАКА

Ризикот од руптура на плаката е функција на вулнерабилноста на плаката (интринзична болест) и тригерите на руптурата (екстринзични сили). Така, руптурата на плаката може да се превенира со стабилизирање на плаката и/или избегнување или редуцирање на потенцијалните тригери.

Стабилизација на плаката. Експерименталните анимални студии индицираат дека атеросклерозата е динамичен процес кај кој артериската функција, големината на луме-

НОТ, големината на плаката и составот на плаката можат да се менуваат независно.

Клиничките опсервации индицираат дека хуманите плаки можат да се стабилизираат со антиатерогена терпија, вклучувајќи модификација на животниот стил и серумските липиди, со оптимална диета и статини. Важно е да се истакне дека сигнификантен бенефит може да се добие со стабилизирање на плаките дури и кога не настанува регресија на атеросклерозата.

Редукција на тригери. Избегнувањето или редукцијата на тригерите може да ја превенира руптурата на плаката. Редовната физичка активност може да ја успори прогресијата на плаката и обезбедува протекција од миокарден инфаркт и коронарна смрт.

Пушењето цигари е најважната превентивна причина за морбидитет и морталитет од коронарна артериска болест. Клиничките податоци индицираат дека пушењето цигари ја забрзува прогресијата на коронарната артериска болест. Зголемениот ризик асоциран со пушењето е рапидно реверзибилен со престанокот на пушењето, претставувајќи ги акутните тригерирачки механизми (руптура на плака, тромбоза, и/или вазоконстрикција) како примарно одговорни за прогресија на болеста поврзана со пушење. Пушењето ја оштетува ендотелната функција и стимулира липидна оксидација, а прелиминарни обдукциски податоци индицираат дека пушачите имаат повеќе екстрацелуларни липиди во нивните плаки, што води до поголема вулнерабилност на плаката за руптура.

β -блокери можат да ја одложат или превенираат руптурата на плаката со редуцирање на механичкиот и хемодинамскиот притисок на вулнерабилната плака, со што се објаснува бенефитот во секундарната превенција на коронарната артериска болест на овие лекови.

Од друга страна, имаме цврсти податоци за значајно намалување на ризикот од си-

те васкуларни инциденти, после примарна и секундарна превентивна примена на статини кај пациенти со клинички значајна атеротромбоза.

Успешната стабилизација на плаката го елиминира фундаментот за руптура на плаката: вулнерабилната плака. Затоа, за максимален бенефит, потребни се двата пристапа, стабилизација на плаката и редукција на тригерите.

ТЕРАПИСКИ ИМПЛИКАЦИИ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗА И АТЕРОТРОМБОЗА

Кај акутните васкуларни настани, како миокарден инфаркт и исхемичен мозочен удар, вклучени се 2 процеса: атерогенеза и атеротромбоза. Процесот на атерогенеза (формација на атероматозни лезии), може да биде различен во различни делови од циркулаторниот систем. Овој процес започнува во рана возраст: најраните манифестации на атеросклероза, масни наслаги, биле најдени кај асимптоматски индивидуи од 10 до 20 години. Од 20 до 40 години, масните наслаги напредуваат до фиброзни плаки и потоа до атеросклеротични плаки. Во оваа фаза, можат да се јават повеќе хронични манифестации на васкуларна болест, како ангина пекторис, транзиторни исхемични атаки и клаудикација. Сепак, најголем дел од овие абнормалности ќе останат асимптоматски се до појава на атеротромбоза.

Атеротромбозата (тромбоза врз фисурирана плака), е процес кој води до акутни настани како миокарден инфаркт, исхемичен мозочен удар, критична исхемија на екстремитети и васкуларна смрт. За разлика од атерогенезата, атеротромбозата е слична каде и да се појави во телото, главно бидејќи циркулирачките тромбоцити играат круцијална улога во атеротромбозата

Оштетувањето на ендотелната површина на плаката (фисура или руптура на плака-

та), тригерира низа настани, почнувајќи со натрупување на тромбоцити и активација на тромбоцити, како и регрутирање на дополнителни тромбоцити. Резултат од оваа низа настани е тромботична маса, чија цел е заздравување на ендотелната лезија. Меѓутоа, ако стимулот од атеросклеротичната плака е голем, тромбоцитниот одговор може да биде поголем, што ќе резултира со поголема регрутација на тромбоцити и тромботична маса која ќе го оклудира крвниот сад.

Тромбоцитите имаат животен век од 9 до 11 денови, кога целата количина на тромбоцити се замени на време. Така, ако функцијата на тромбоцитите е инхибирана со инхибитори на агрегација на тромбоцити, оваа инхибиција ќе трае се додека не се преодуцира нова количина на тромбоцити. Активацијата на тромбоцитите се одвива со помош на бројни медијатори, вклучувајќи аденозин ди фосфат (ADP), тромбин, тромбоксан А₂. Кога овие медијатори ќе се состават со специфичните тромбоцитни рецептори, настанува активација на тромбоцитите и регрутирање на нови тромбоцити.

Можно е да се интервенира во процесот на активација и регрутирање на тромбоцити со инхибирање на деството на ADP. Клопидогрелот, нов антагонист на ADP рецепторите, го спречува спојувањето на ADP за неговите рецептори на тромбоцитите и така ја инхибира активацијата на тромбоцитите и агрегацијата. Клопидогрелот иреверзибилно го блокира поголемиот дел (75%) од овие рецептори. Бидејќи тромбоцитите се неспособни да синтетизираат нови ADP рецептори, ефектот на една доза клопидогрел трае колку животот на тромбоцитите, околу 10 дена. Неколку студии покажаа дека превентивната стратегија насочена кон белите тромби со употреба на аспирин плус тиклопидин при интракоронарно стентирање е супериорна во однос на првобитната примена на орална антикоагулантна терапија при стентирање. Од друга страна, најновите студии ја потврдија супериорноста на комбинираната примена на аспи-

рин и клопидогрел, како најоптимална анти-тромбоцитна терапија при интракоронарно и интракаротидно стентирање.

Клиничките резултати од инхибицијата на ADP рецепторите со клопидогрел беа демонстрирани во CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) студијата. Во оваа студија, клопидогрелот се покажа како значително поуспешен од аспирин во превенција на исхемични настани. Супериорноста на клопидогрелот, како антиагрегациски лек е потврдена и во големите студии CREDO и CURE. Овие студии потврдија дека оптималната антиагрегациска терапија треба да трае најмалку една година после акутниот коронарен синдром или перкутаната коронарна интервенција со коронарно стентирање.

Механичкиот третман на сите форми на атеротромбоза (коронарна, каротидна, периферна), со примена на најнови типови на стентови, претставува еден од основните интервенциски пристапи во третманот на компликациите на атеротромбозата. Конечните резултати од овие софистицирани процедури во голема мера зависат од додатните и пратечки оптимални превентивни и медикаментозни тераписки мерки.

ПЕРСПЕКТИВНИ СТРАТЕГИИ ЗА КОРОНАРНАТА АТЕРОТРОМБОЗА

Повеќе рандомизирани и контролирани студии кои ја споредуваа фибринолитичната терапија со примарната коронарна ангиопластика при акутен миокарден инфаркт, ја потврдија значајно помалата стапка на реинфаркт, рекурентната исхемија и помалата стапка на лево-вентрикуларна дисфункција после механичката реперфузиона терапија со коронарна ангиопластика.

Се до неодамна, немавме друга можност за постигнување тромболиза и растворање

на тромбот богат со тромбоцити (бел тромб), освен аспирин. Инхибиторите на гликопротеин П₂/П₃ се ново откритие за контрола на тромбоцитниот одговор кај акутни исхемични настани. Почнувајќи со моноклоналното антитело abciximab, инхибиторите на гликопротеин П₂/П₃ се прошири со уште неколку други агенси. Во девет големи, рандомизирани контролирани студии досега, инхибиторите на гликопротеин П₂/П₃ рецепторите за време на перкутана коронарна ангиопластика, со аспирин, постигнаа 23% редукција на морталитетот и миокардните инфаркти наспроти плацебо.

Утврдените пристапи за стабилизација на плаките вклучуваат статини, аспирин и антагонисти на ADP рецептори.

Посебно внимание заслужува примарната и секундарната превенција на атеросклеротичните и атеротромботичните заболувања со примена на статините. Оваа стратегија е потврдена во повеќе големи рандомизирани студии со примена на различни статини: симвастатин, ловастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин.

Стабилизацијата на плаката и редукцијата на миокарден инфаркт е конзистентен резултат на оптималната примена на ACE инхибитори. Со инхибиција на ренин-ангиотензин оската, може да се редуцира фисурирање и руптурирање на плаката. Има објавено две студии со ACE инхибитори за редукција на руптура на плаката (НОРЕ и PEACE).

Ефективноста на антиоксидансите, како витамин Е, е помалку јасна. Две големи студии за ефектот на витамин Е имаат спротивни резултати. Имено ATBC (Randomised trial of Alpha Tocopherol and Beta Carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction), како и HPS (Heart Protection Study) покажаа дека витамин Е нема ефект на големите коронарни настани, со или без β каротен, додека CHAOS (Cambridge Heart Antioxidant Study) по-

кажа ефект на витамин Е во редукција на коронарните настани.

Од друга страна, HPS недвосмислено го потврди снажниот ефект на третманот со статини (симвастатин) во однос на намалување на стапката на смртност, миокарден инфаркт, мозочен удар, без разлика од нивото на холестеролот кај пациентите со ризик за КАБ.

Неодамна беше свртено вниманието кон улогата на инфекциите во дестабилизирање на плаките т.е. можноста Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori или бројни вируси, особено Cytomegalovirus, да се вклучени во руптура на плаката. Важноста на моноцитите и макрофагите во декомпензација и руптура на плаката, ја поддржува можната улога на инфективните агенси. Дополнителна поткрепа доаѓа од ROXIS (Randomised trial of ROXItromycin in non Q wave coronary syndromes) студијата, која покажа изразена редукција на ангина пекторис, миокарден инфаркт и смрт кај пациенти кои примаат рокситромицин.

Се истражуваат и неколку различни пристапи за креирање на нови крвни садови. Ангиогенезата стимулирана со различни фактори на раст е интересен пристап за развој на нови крвни садови. Васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF) се користи за стимулација на раст на колатерали на екстремитетите (Baumgartner, 1997). Факторите на раст се тестираат и за ангиогенеза во миокардот. Во Германија една истражувачка група почнала со администрирање на базичен фибробласт фактор за раст (bFGF) директно во миокардот при операција на отворено срце, а во неколку центри во САД, VEGF се инјектира во региони од миокардот кои не се погодни за коронарна хирургија.

Последниот пристап за развој на нови крвни садови е означен како ткивно инжинеринг крвен сад и вклучува растење на ендотелни и клетки на адвентиција во култура за да се создаде крвен сад.

Во следните години, се очекуваат интересни нови откритија во процесите за стабилизација на атеросклеротичната плака, индукција на ангиогенеза, примена на стем клетките во миогенеза и водење третман базиран на индивидуален генетски профил. Овие нови откритија веројатно ќе доведат до нови терапевтски алтернативи за коронарната артериска болест и останатите клинички манифестации на атеротромбозата.

ATHEROTROMBOSIS: CONTEMPORARY PROSPECTIVES IN THE NEW MILLENIUM

Kedev S., Antov S., Janev E., Josimovski S., Spiroski I., Trajčeski T., Kalpak O.

Abstract

The burden of atherothrombosis is growing. Prevalence of myocardial infarction and ischemic stroke is estimated to rise by approximately one third from 1997–2005.

Atherothrombosis – atherosclerosis superimposed by thrombosis - usually develops over many years, even decades. Lesion progression depends on genetic make-up, gender and certain well-recognized risk factors such as smoking, hypertension, hyperlipidemia and diabetes, as well as a number of non-classical risk factors that are currently the subject of intense investigation.

Atherothrombosis is a progressive disease characterized by the accumulation of lipids, fibrous material, and minerals in the arterial wall leading to narrowing of the arterial lumen. Arterial stenosis by itself may remain silent for decades and seldom cause acute vascular events. Thrombotic complication of atherosclerotic lesion – atherothrombosis, causes most morbidity and mortality in the developed countries. Atherothrombosis can cause acute heart attack, a leading diagnosis in hospitalized adults in the developed world, stroke, the disease which devastates quality of life and leads to loss of independence or critical limb ischemia, which lim-

its the mobility and places limbs in jeopardy due to gangrene. Most sophisticated interventional mechanical interventions with stenting of coronary, carotid and peripheral arteries highly depends on a long run, of concomitant optimal preventive as well as medicamentous regimens.

Key words: atherothrombosis; lipids; acute myocardial infarction; stent; statins

Литература

1. Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH, Stack RS, Morrissey JH, Peters KG. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:619-622.
2. Bassiouny HS, Davis H, Massawa N, Gewertz BL, Glagov S, Zarins CK. Critical carotid stenoses: morphologic and chemical similarity between symptomatic and asymptomatic plaques. *J Vasc Surg*. 1989;9:202-212.
3. Binns RL, Ku DN. Effect of stenosis on wall motion: a possible mechanism of stroke and transient ischemic attack. *Arteriosclerosis*. 1989;9:842-847.
4. Bogaty P, Hackett D, Davies GJ, Maseri A. Vasoreactivity at culprit lesions. *Circulation*. 1995;91:563-564.
5. Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation*. 1993;87:1781-1791.
6. Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell: an endothelial paradigm. *Circ Res*. 1993;72:239-245.
7. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993;69:377-381.

8. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53:363-373.
9. Falk E, Fernández-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*. 1995;75:1B-7B.
10. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983;50:127-134.
11. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989; 63 (suppl E):114E-120E.
12. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation*. 1992;86(suppl III):III-30-III-42.
13. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J*. 1993;69(suppl):S19-S29.
14. Frink RJ. Chronic ulcerated plaques: new insights into the pathogenesis of acute coronary disease. *J Invasive Cardiol*. 1994; 6:173-185.
15. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:242-250, 310-318.
16. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture: Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126-2146.
17. Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J*. 1993;69(suppl):S38-S41.
18. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Hemphill LC, Azen SP. Natural antioxidant vitamins reduce coronary artery lesion progression as assessed by sequential coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(suppl A):481A.
19. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation*. 1994;90:1669-1678.
20. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation*. 1993;88:1502-1511.
21. Kimura S, Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Thrombin generation as an acute effect of cigarette smoking. *Am Heart J*. 1994;128:7-11.
22. Lam JY, Latour JG, Lesperance J, Waters D. Platelet aggregation, coronary artery disease progression and future coronary events. *Am J Cardiol*. 1994;73:333-338.
23. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 1289-1295.
24. Leary T. Coronary spasm as a possible factor in producing sudden death. *Am Heart J*. 1934; 10:338-344.
25. Leren P. Ischaemic heart disease: how well are the risk profiles modulated by current beta blockers? *Cardiology*. 1993;82(suppl 3):8-12.
26. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-424.
27. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*. 1994;90:2056-2069.

28. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:230-234.
29. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1993;342:1076-1079.
30. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1677-1683.
31. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation.* 1989; 79:733-743.
32. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:809-813.
33. Ruggeri ZM. Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation. *Thromb Haemost.* 1993;70:119-123.
34. Svindland A, Torvik A. Atherosclerotic carotid disease in asymptomatic individuals: a histological study of 53 cases. *Acta Neurol Scand.* 1988;78:506-517.
35. Stein PD, Hamid MS, Shivkumar K, Davis TP, Khaja F, Henry JW. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1994;73:431-437.
36. Steinhubl S et al. CREDO Trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
37. The CURE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
38. Toussaint J-F, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. ¹³C-NMR spectroscopy of human atherosclerotic lesions: relation between fatty acid saturation, cholesteryl ester content, and luminal obstruction. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320:365-376.
39. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994;89:36-44.
40. Van Zanten GH, de Graaf S, Slootweg PJ, Heijnen HFG, Connolly TM, de Groot PG, Sixma JJ. Increased platelet deposition on atherosclerotic coronary arteries. *J Clin Invest.* 1994; 93: 615-632.
41. Waters D, Craven TE, Lespérance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1993;87:1067-1075.
42. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi S, Cook T, Lespérance J. Smoking accelerates the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative coronary arteriography. *Circulation.* 1993;88(suppl I):I-344.
43. White HD, French JK, Hamer AW, Brown MA, Williams BF, Ormiston JA, Cross DB. Frequent reocclusion of patent infarct-related arteries between 4 weeks and 1 year: effects of antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:218-223.
44. Willich SN, Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Arntz H, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction: increased Monday risk in the working population. *Circulation.* 1994; 90:87-93.
45. Willich SN, Lewis M, Löwel H, Arntz H-R, Schubert F, Schröder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:1684-1690.