

# Ateroszklerózis, instabil plakk, akut koronária szindróma

Márk László<sup>1</sup>,  
Harangi Marian<sup>2</sup>,  
Becker Dávid<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Békés Megyei Pándy Kálmán  
Kórház, II. Belgyógyászat –  
Kardiológia, Gyula

<sup>2</sup>DEKK, I. Belgyógyászati Klinika,  
Debrecen

<sup>3</sup>SE, ÁOK, Kardiológiai Tanszék –  
Kardiológiai Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Márk László  
5700 Gyula, Szarvas u. 7.  
E-mail: mark@pandy.hu

## Kulcsszavak:

akut koronária szindróma, vulnérabilis  
plakk, prevenció, statinok

## Keywords:

acute coronary syndrome, vulnerable  
plaque, prevention, statins

*Az akut koronária szindróma, a kezelésében az utóbbi évtizedekben elért kiváló eredmények ellenére, nagy terhet jelent az egészségügy számára. A mai kardiológia egyik legnagyobb kihívása a tünetegyüttest okozó vulnérabilis plakk kialakulásához vezető mechanizmusok megismerése és befolyásolása. Az ateroszklerózis lassan, lappangva, akár évtizedek alatt fejlődő folyamatból hirtelen heveny, az életet veszélyeztető kórképpé alakul át. Az ateroszklerózis kialakulásának 90%-áért elméletileg jól befolyásolható környezeti ártalmak, rizikófaktorok tehetősek felelőssé, amelyek gyulladási folyamatok generálása révén vezetnek a plakkok, majd az instabil plakkok kialakulásához. A jelen áttekintés ennek az útnak a biológiai hátterét, befolyásolásának lehetőségeit elemzi.*

## *Atherosclerosis, unstable plaque, acute coronary syndrome*

*Despite the excellent results achieved in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) in the recent decades, ACS remained a huge problem for the health care system. Exploration and alteration of mechanisms involved in the formation of the atherosclerotic plaque causing symptoms are still challenges for the modern cardiology. Atherosclerosis develops slowly, asymptotically under decades suddenly turns into an acute, life threatening status. Modifiable risk factors, such as environmental factors are responsible for the 90 percent of atherosclerosis that lead to the formation of stable, then instable plaques via generation of inflammatory processes. The current overview discusses the biological background and treatment options of this process.*

A legutóbbi két évtized a kardiológia nagyon sikeres korszaka volt, alig van az orvostudománynak olyan ága, amelyben ilyen rövid idő alatt ennyire látványosan meg tudták hosszabbítani a várható élettartamot. Ebben a revaszkularizációs lehetőségek kiszélesedése mellett (1) a kardiovaszkuláris prevenció elveinek következetes alkalmazása is jelentős szerepet kapott (2). A számottevő javulás ellenére a halálesetek fele továbbra is szív, és érrendszeri betegség, azon belül pedig a koszorúterek elmeszesedésének következménye. Napjaink legnagyobb kardiológiai kihívása annak az útnak a megismerése, azoknak a tényezőknek a meghatározása, amelyek a koronáriák stabil plakkjainak vulnérabilis plakká alakulását okozzák.

## Az érlemeszesedéses plakk kialakulása

Az akut koronária szindróma (ACS) egy hirtelen kialakuló, életveszélyes tünetcsoport, amely azonnali orvosi beavatkozást igényel. Ugyanakkor az ACS kialakulásá-

hoz egy lassú, évtizedekig tartó, korábban degeneratív, ma inflammatorikusnak tartott folyamat vezet. Ez a rettegett ateroszklerózis, amely a mai tudásunk szerint az endothel-diszfunkcióval indul és hosszú lipid-akkumuláció után vezet instabil plakk kialakulásához, plakkruptúrához. Egy hosszú ideig, esetenként 2-3 évtizedig lappangva fejlődő idült folyamat hirtelen, leginkább meghatározhatatlan ok nélkül egy heveny, életveszélyes kórképpé alakul (3).

Korábbi vizsgálatokból ismert, hogy a szívinfarktus kialakulása nem mindig a legnagyobb, a legjelentősebb lumenszűkületet okozó plakkokon történik. Tény, hogy minél jelentősebb nagyságú, minél nagyobb szűkületet okoz egy plakk, annál nagyobb valószínűséggel válik instabillá. Ugyanakkor, mivel a kisebb plakkok lényegesen gyakrabban fordulnak elő, az is igazolható, hogy a heveny történések nagyobb aránya fordul elő kevésbé jelentős sztenózisokon. Falk és munkatársai közel 200 szívinfarktus feldolgozása alapján azt állapították meg, hogy az események 14%-a történt 70% feletti, 18%-a 50-70%-os, és 68%-a 50%-nál kisebb szte-

nózisokon (4). Ez a tény is azt támasztja alá, hogy a koronáriabetegség kezelésének egyik alappillérenek a célértékeket elérő, plakk-stabilizáló, optimális gyógyszeres kezelésnek kell lennie. *Stergiopoulos és munkatársa* metaanalízisükben 8 klinikai vizsgálat 7229 betegének átlagosan 4,3 éves követése alapján azt a következtetést vonják le, hogy stabil anginás panaszok esetén a percután koronária-intervenció (PCI) elvégzése nem jelent klinikai előnyt a célértékre történő gyógyszeres kezeléssel szemben a kardiovaszkuláris halál, a nem halálos szívinfarktus, a nem tervezett revaszkularizáció vagy az angina megelőzése szempontjából (5). Ezen eredmények az alacsony-közepes kockázatú stabil koronária-betegekre vonatkoznak, a fenti vizsgálatok többségében a randomizálás előtt történt koronarográfia, és a súlyos anatómiai eltéréssel bíró betegeket (pl. főtrözs-szűkület, súlyos három-ág betegség), vagy az egyéb szempontból fokozott kockázatú betegeket (pl. jelentősen csökkent balkamra-funkció) nem vonták be a vizsgálatba. Mindemellett kemény bizonyítékok alapján – függetlenül a tünetektől – nagy kiterjedésű myocardium iszkémia esetén továbbra is IA szintű ajánlás a koronária revaszkularizáció (6). A stabil koronária betegek kezelésében döntő változást hozhat a jelenleg futó „ISCHEMIA” vizsgálat (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), amely 8000 betegen korszerű funkcionális teszt (stressz-echo/nukleáris képalkotás vagy stressz-MR) után végzett koronária-CT segítségével dönt a további kezelési stratégiáról (7). Jelenleg a közepes-magas rizikójú betegeknél a koronária anatómia tisztázása feltétlenül indokolt, de ez nem jelenti az „automatikus” koronária-revaszkularizációt. Természetesen, gyógyszeres kezelésre nem, vagy nehezen reagáló anginák, vagy instabil angina esetén a PCI elkerülhetetlen.

Egy plakk instabillá, vulnérabilissá válásában nagy szerepe van a nagy lipidtartalomnak, sok makrofágnak, kevés simaizomsejtnek, a vékony fibrózus fedőrétegnek (1. ábra). Az ateroszklerózis szempontjából kor-

szakalkotó jelentőséggel bír az a tény, hogy nagyon jelentős (a kiindulási érték legalább 50%-os redukcióját elérő) LDL-koleszterin csökkentéssel az esetek kétharmadában a folyamat regressziója érhető el. Ezt támasztják alá a plakkok nagyságának változását intravaszkuláris ultrahang segítségével tanulmányozó klinikai vizsgálatok: az ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) vizsgálatban 40 mg rosuvastatin mellett átlagosan 1,55 mmol/l, a SATURN-tanulmány (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) a 40 mg rosuvastatin ágon 1,62 mmol/l, a 80 mg atorvastatin ágon 1,82 mmol/l LDL-koleszterinszintet értek el, és az esetek 63-71%-ában figyelték meg a plakkok nagyságának visszafejlődését (8, 9). Ez a plakk nagyságában elérhető csökkenés megmagyarázza azt is, hogy stabil plakk esetén, a klinikai vizsgálatok eredményei alapján miért nincs klinikai előnye a PCI-nek a célértékre történő gyógyszeres kezeléssel szemben. Ez utóbbitól tehát plakk-regresszió is várható az esetek kétharmadában.

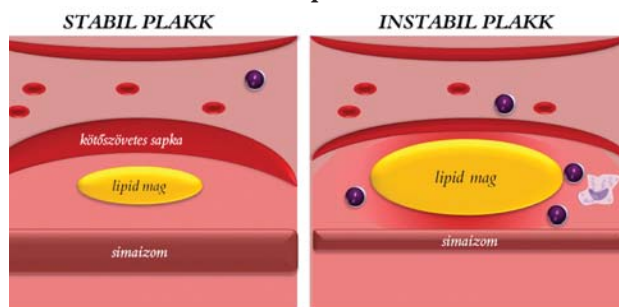
## Az ateroszklerózis, mint gyulladós folyamat

A XX. század nagyobb részében az ateroszklerózist a koleszterin érfalban való lerakódásának gondoltuk és csak a sejtbológia fejlődésével vált világossá, hogy a folyamat háttérében gyulladós tevékenység zajlik (3, 10, 11, 12) (2. ábra).

Jelenlegi tudásunk alapján a gyulladós folyamatok az érlemezés kialakulásának minden szakaszában meghatározó szerepet játszanak. A veleszületett immunitás egyik legfontosabb szereplője, a mononukleáris sejtek jelenléte már a korai érlemezés léziókban is megfigyelhető, de végig követhető a plakkfejlődés során. Ezek a sejtek heterogén populációt alkotnak, eltérő sejtfelszíni markereikkel, amelyek révén további gyulladós sejtek érfalba történő bevándorlását segítik elő, emellett gyulladós citokineket és egyéb, a plakk szerkezeti instabilitásához hozzájáruló enzimeket, pl. mátrix metalloproteázokat termelnek (11, 12).

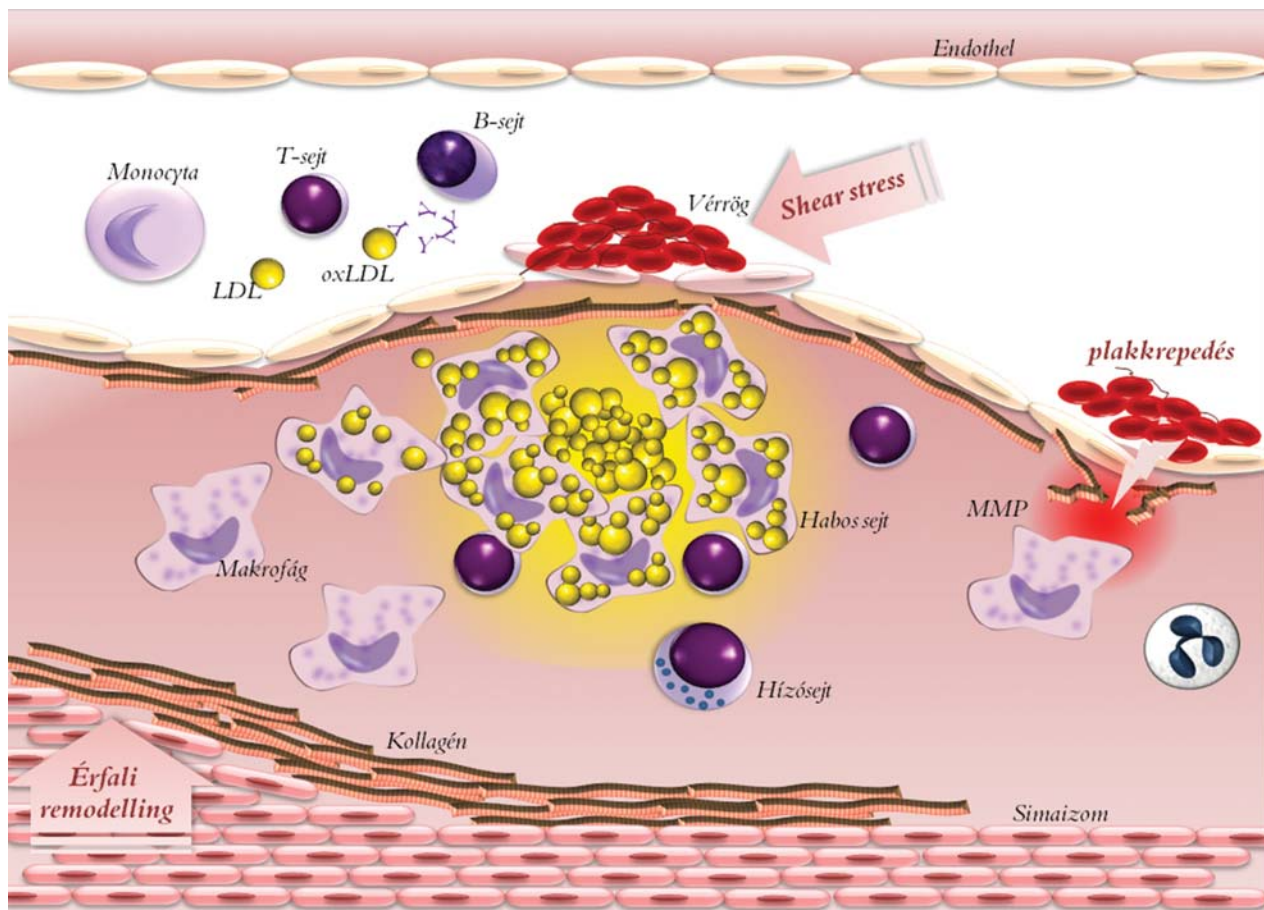
Újabb felismerés, hogy a hízósejtek is aktív szerepet játszanak az érlemezés kialakulásának folyamatában vazoaktív anyagok (pl. hisztamin, leukotriének) szerint proteázok és heparin termelésén keresztül. A szerzett immunitás szerepe ma már ugyancsak egyértelmű. A plakkokban nagy számban jelenlévő T-sejtek közül a T-helper (Th) 1 sejtek citokin termelésük, elsősorban gamma-interferon expressziójuk révén aktívnak proinflammatorikus folyamatokat, amelyek az érlemezés folyamat felgyorsulásához vezetnek. Hasonló hatást fejtenek ki a Th17 sejtek is. A Th2 sejtek aterogenezisben betöltött szerepe kevésbé tisztá-

1. ábra. Stabil és instabil plakk



- vastag kötszövetes sapka
- kis lipidmag
- vastag simaizom réteg
- kevés gyulladós sejt

- vékony kötszövetes sapka
- nagy lipidmag
- vékony simaizom réteg
- sok gyulladós sejt



2. ábra. Az ateroszklerózis, mint gyulladásos folyamat

zott, szerepük felmerült az aneurizmák kialakulásában. Végül a Th1 és Th17, valamint a Th2 és a regulatorikus T-sejtek egymáshoz viszonyított aránya szabja meg a gyulladásos folyamatok irányát és intenzitását, ezzel az érmezesedés kialakulásának dinamikáját. A B-sejtek érmezesedésben betöltött szerepe legnyilvánvalóbb módon az oxidatív módon módosult LDL elleni antitestek termelésében nyilvánul meg, amelyek potenciális védő hatást fejthetnek ki az érmezesedés kialakulásával szemben (13).

A gyulladásos folyamatok kulcsszerepét bizonyítják azok a vizsgálatok is, amelyek szoros összefüggést igazoltak számos gyulladásos biomarker, köztük a C-reaktív fehérje és az interleukin-6 szérumszintje között. Ez a felismerés vezetett oda, hogy a gyulladásos markerek emelkedett szintjét ma már a szív-, és érrendszeri megbetegedések kockázati tényezőjeként tartjuk számon, és terápiás célnak tekintjük a gyulladásos folyamatok visszaszorítását szív és érrendszeri betegség esetén.

### Az endotheliális shear stress

Az ateroszklerózis egy generalizált folyamat, de a tényleges manifesztációk fokálisak. Azok a tényezők, ame-

lyek a plakk kialakulásához vezetnek az egész érrendszerben, a szív esetében az egész koronáriarendszerben egyformán hatnak, mégis csak bizonyos pontokon alakul ki lézió. Gyakori helyek a bifurkációk oldalsó fala, elágazások szájadékai, a kanyarulatok belső falai (14). Nem ismert, hogy az elváltozás miért pont azon a helyen alakul ki, de az endotheliális shear stress (ESS) bizonyosan szerepet játszik a folyamat kezdetében. Az ESS egy hemodinamikai faktor, amely a lokális fibroateromatózis kialakulásának jelentős tényezője. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az ESS szignifikáns szerepet játszik az endothel differenciációban azáltal, hogy az endotheliális progenitor sejtek fejlődését az érett endothel fenotípus irányába terelik a folyamatban fontos szerepet játszó integrin expresszió fokozásán keresztül (15). Emellett az ESS hatással van az érfali sejtek aktin filamentumainak elrendezésére, elősegítve a stresszrostok kialakulását, befolyásolja a citoskeletális szerveződést, amely további hatásokat fejt ki a sejtek működésére, mozgására, kontrakciójára és differenciációjára (16, 17).

Annak, hogy az alacsony ESS nagy kockázatot jelent a plakk kialakulására egy klinikai vizsgálati bizonyítékát adja a Prediction of Progression of Coronary Artery Disease and Clinical Outcome Using Vascular Profiling

of Shear Stress and Wall Morphology (PREDICTION) study. Ebben Stone és munkatársai 500 olyan beteget vontak be, akik ACS-en estek át és a culprit léziókba stent behelyezése történt. A beavatkozás után és 6 hónap múlva IVUS (intravaszkuláris ultrahang) és biplán koronarográfia kombinálásával 3 mm-enként szekvenciális vaszkuláris profilírozás történt mindhárom éren az ESS és a plakk-artériafal jellemzőinek meghatározására. (A vizsgálat Japánban történt, mert ott a PCI után 6 hónappal rutinszerűen végeznek kontroll koronarográfiát.) Az egy évnél végzett klinikai kontroll azt mutatta, hogy a tünettől járó klinikai események nem stentelt szegmensben igen ritkán fordultak elő (0,2% halál, 0,8% új ACS esemény, 3% hospitalizáció angina miatt). A vizsgálat azt igazolta, hogy a kezdeti nagy plakk nagyság és az alacsony ESS független prediktorai voltak a lumenális obstrukció progresszójának (18).

## Az instabil plakk és az akut koronária szindróma

### Plakkruptúra

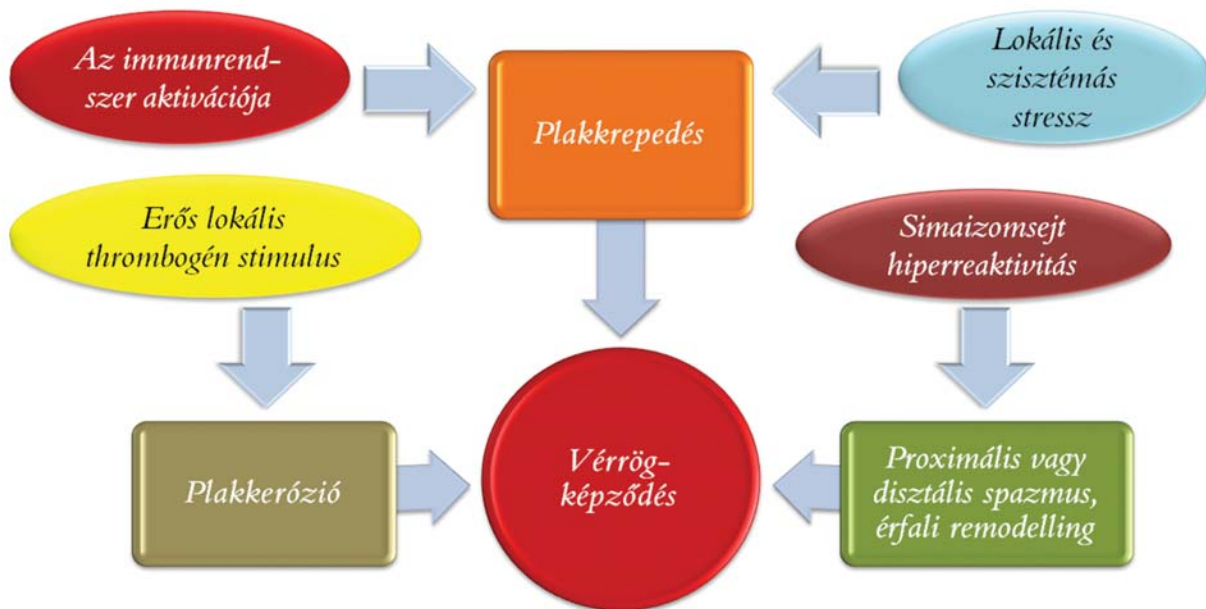
A plakk intraluminális növekedése önmagában nem okoz ACS-t, az idült ateroszklerotikus folyamat akutvá válását. Instabil plakk kialakulásához több szükséges. A fibrózus sapka ruptúrája, a koronária falának eróziója kimutatható a fatális ACS-ek nagy részénél. Plakkon belüli bevérzés ritkábban fordul elő. Az 1. ábra az ateroszklerotikus plakk jellemzőit mutatja be. Vékony fibrózus sapka, lipidben gazdag belső maggal (amelyben sok, az alvadást befolyásoló faktor is benne lehet), és kevés simaizomsejt jellemzi azokat az elváltozásokat,

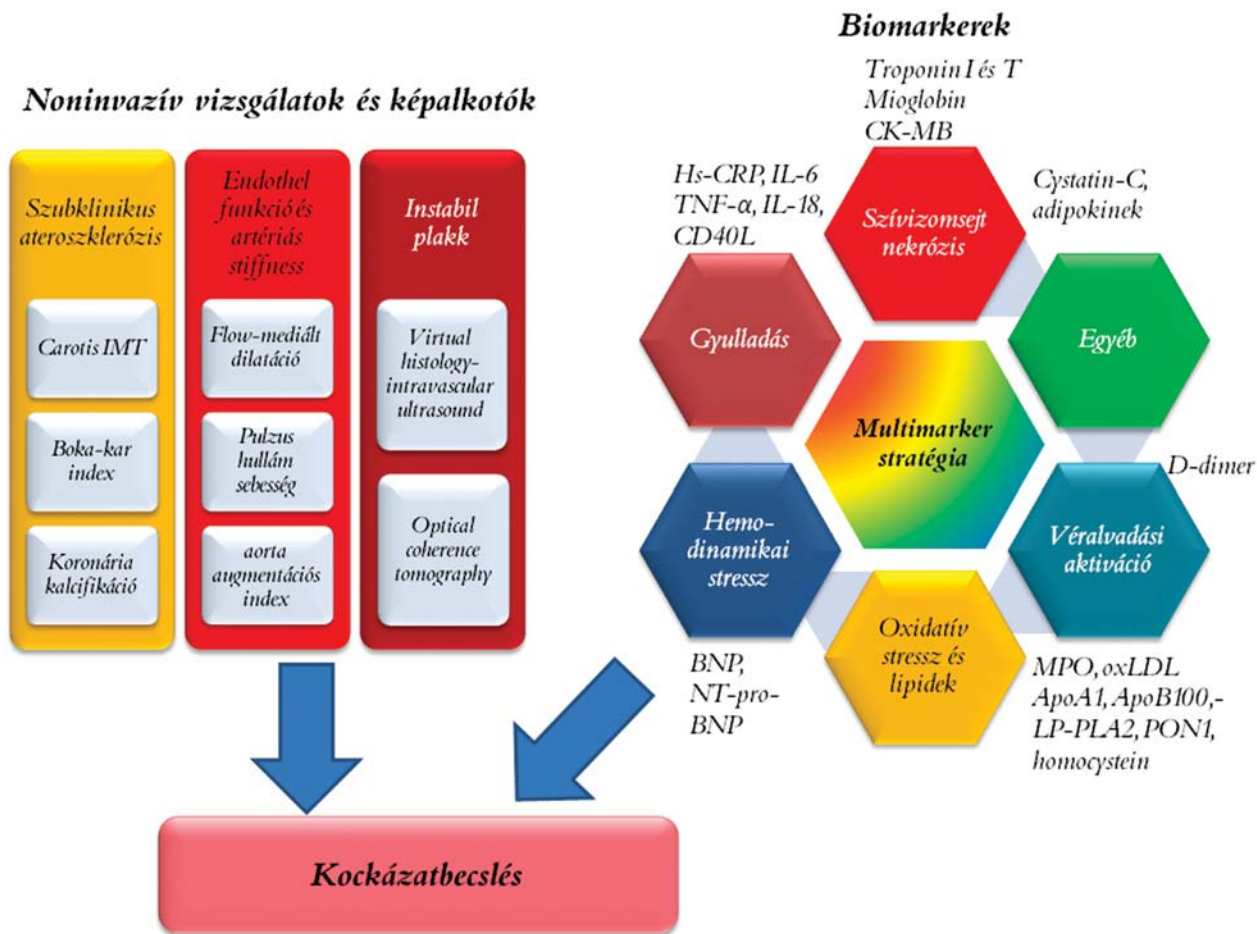
amelyek gyakrabban válnak instabillá. A plakk sapkája a kollagén anyagcseréjének károsodása az egyik tényező, amelyik az elvékonyodáshoz vezet. Humán simaizomsejt kultúrákban az aktivált T-sejtek által termelt interferon-gamma gátolta a simaizomsejtes kollagén termelését. A megtermelt intersticiális kollagén elég erős ahhoz, hogy ellenálljon a legtöbb proteolitikus enzimnek. A mátrix metalloproteináz (MMP) enzimcsoport MMP-1, MMP-8 és MMP-13 intersticiális kollagénáz enzimjei, amelyek a makrofágokban termelődnek, elég erősek a kollagén károsításához. Ki lehetett mutatni azt is, hogy a makrofágok MMP termelését a T-sejtekből kinyerhető citokin CD 40 ligand (CD 154) serkenti. A proteinázok expressziója mellett a helyi ESS-nek van nagy szerepe a plakk-ruptúra kialakulásában. Amikor egy plakkruptúra bekövetkezik, vér kerül a lipidben gazdag magba és vérrög képződik. A ruptúra következtében szöveti faktor, a makrofágok által termelt prokoaguláns került a lipid magba, ami trombin-képződést trombocitaaktiválást és -aggregációt vált ki (3. ábra). Mindezek azt mutatják, hogy a gyulladással és a trombotikus folyamat összefonódik (3, 11, 12).

### A plakk felszíni eróziója

A plakkruptúra mellett a másik forma, amely a halálos szívinfarktuskok 20-25%-áért felelős, a szuperficiális erózió. Ez, mint a koronáriatrombózis alapja, főleg nőknél és bizonyos rizikófaktorok meglétekor, pl. hypertrigliceridaemia esetén alakul ki. Az endothelsejtek programozott sejthalála, azaz apoptózis részét vesz a folyamatban. Ezen apoptózis oxidatív stressz következménye, amit a mieloperoxidáz (MPO) enzim indít el (11). Ennek hatására a kollagén károsító MMP-k is

3. ábra. Plakkruptúra





4. ábra. Az ateroszklerózis kialakulásának kockázatát noninvazív és képalkotó-vizsgálatok, valamint biológiai markerek adhatják meg

felszaporodnak, amelyek hatására a plakk felszínét borító kötőszövetes sapka elvékonyodik, majd egyes területeken „eltűnik”.

## Az instabil plakk kimutatása

### Biológiai markerek

A vulnérabilitás kimutatására biológiai markerek esetleg genetikai tesztek alkalmazása lenne a legkézenfekvőbb. Mintegy 160 genetikai locusról mutatták ki, hogy kapcsolatba hozható ISZB, szívinfarktus vagy resztenózis kialakulásával. Hosszú távon cél lenne a meglévő vagy lehetséges vulnérabilis plakk(ok) hordozóinak genetikai kiválogatása, de erre közeli reális lehetőség nem látszik (10, 19). A biológiai markerek ilyen célú alkalmazása sincs a napi gyakorlat közelében. Az aktív gyulladás kimutatását célozza a hsCRP mérése. Ezen alapul a sokat emlegetett JUPITER-vizsgálat (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), amelyben nem magas LDL-koleszterin és magas hsCRP szintű betegekben 20 mg rosuvastatin/placebo adásával a kardiovaszkuláris események számának szig-

nifikáns csökkenését érték el a statinos ágban (20). További lehetséges markerként szerepelnek a már említett MPO, aMMP-k, a sCD40 ligand, az interleukin 6, az ICAM-1, a tumor nekrozis faktor-alfa, a lipoprotein-asszociált foszfolipáz-A2 és számos egyéb, a plakkruptúra folyamatának különböző stádiumában a keringésbe kerülő fehérje. Az eddigi vizsgálatok alapján ezek egyenkénti mérése nem jelzi biztosan a bekövetkező kardiális eseményt. Az utóbbi évtizedben ezért előtérbe került az ún. multimarker megközelítés, amely a fent említett markerek bizonyos csoportjának együttes mérésén alapul, esetleg kombinálva ezeket képalkotó módszerek használatával (4. ábra) (19).

### Képalkotó módszerek

A plakkok instabilitásának képalkotókkal történő direkt kimutatása igen nehéz feladat (21). Erre alkalmas lehet a VH-IVUS, virtuális hisztológiával összekapcsolt intravaszkuláris koronária ultrahang, amelynek során a számítógéphez épített szoftver segítségével echodenzitások alapján elemzik a plakk szerkezetét és ebből próbálnak prognosztikai következtetéseket levonni. A PROSPECT-tanulmányba (Providing Regional Obser-

vations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) 700 ACS miatt kezelt beteget vontak be, akiknél az akut esemény kapcsán a koronarográfián túl VH-IVUS-vizsgálatot is végeztek, az egész koronária-rendszert feltérképezték, nemcsak az infarktustért felelős ún. „culprit” léziót. Azt vizsgálták, hogy milyen típusú léziók okoznak a későbbiekben (3 éves utánkövetés során) major kardiovaszkuláris eseményeket. A VH-IVUS jól körülírta azt az angiográfiásan egyébként rejtve maradó léziócsoportot, amely ugyan nem jelent szignifikáns szűkületet az adott koronáriaszakaszon, de a későbbiekben a „magas lipidtartalmú plakk vékony sapkával” eseményt okozza (22).

Az OCT (Optical Coherence Tomography) a fibrózus sapka vastagságának mérése alapján próbál a vulnerabilitás irányában prognosztikai információt szerezni. Más, bonyolult módszerek is ígéretesek, de ezek pillanatnyilag a jövő reménységei kategóriába tartoznak (12).

### Terápiás lehetőségek

A legjobb terápiás lehetőség a primer prevenció. Az akut éresemények több mint 90%-át környezeti okok magyarázhatják (23), ami azt jelenti, hogy ezek elméletileg elkerülhetők, megoldhatók lennének és így a plakkok kialakulása és növekedése megelőzhető. Emiatt tehát a rizikófaktorok eliminálása elsődleges jelentőségű. A dohányzás elhagyása (ha dohányzó betegről van szó) kiemelkedő fontosságú. A rizikófaktorok jelentőségét nem kisebbíti az, hogy ma a gyulladást tartjuk az ateroszklerózis-kialakulás alapvető mechanizmusának. A rizikófaktorokat lényegében a gyulladás köti az érfalhoz, azaz a rizikófaktorok endothel-diszfunkciót okoznak, gyulladós folyamatot indukálnak az érfalban, és így indítják el vagy rontják tovább az ateroszklerózist. Az okkluzív plakk okozta anginás tünetek megoldására a revaszkularizációs beavatkozások alkalmasak. ACS esetén ezek elkerülhetetlenek, ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy az instabil plakkra nem ez az ideális megoldás. Stabil plakkok esetén, alacsony rizikójú betegeknél, ahogy a bevezetőben említésre került, a koronária anatómia „tisztázása” után a revaszkularizáció nem jelent automatikusan klinikai előnyt a célértékre történő optimális gyógyszeres kezeléssel szemben (5).

### STATINOK

A statinok az ACS kezelésének legfontosabb gyógyszerei között vannak. Lipidsökkentéssel, ha az elég hatékony, el lehet érni a plakk volumenének csökkenését. Klinikai vizsgálati eredmények ezt az esetek kétharmadában igazolják (ASTEROID, SATURN). A statinkezelés alkalmas az első koronáriaesemények és a rekurrens események gyakoriságának szignifikáns csökkentésére (24). ACS esetén a statinkezelés nagy dózisban ajánlott a plakkstabilizáló hatás miatt. A statinok csökkentik a gyulladós sejtek számát a plakkban, csökkentik a kollagenázszintet és növelik a kollagén lerakódását a

plakkban. Csökken a plakk lipidtartalma, a makrofágok aktivitása és vastagabb lesz a fibrózus sapka.

Mindezen kedvező hatások ellenére a statinterápia, bár elengedhetetlen, a többi, a gyakorlatban már alkalmazott lehetőségekkel együtt sem elégséges az ACS kezelésére, kockázatának minimalizálására. Újabb terápiás lehetőségekre van szükség, amelyek kutatása folyamatosan zajlik.

### TROMBOCITA-GÁTLÓK

A koronariatrombózis az ACS végső folyamata, ezért az egyik legfontosabb kezelési lehetőség ennek a gátlása. Erre eddig is alkalmazott, illetve még vizsgálati stádiumban lévő antitrombotikus lehetőségeink vannak. Az aszpirin szekunder prevenció kedvező hatása jól ismert, és a CURE-vizsgálat alapján a hozzáadott clopidogrel is szignifikáns javulást eredményezett ACS-ben (25). Ezek viszont alapvetően nem a plakkstabilizáló, hanem inkább a plakkruptúrájával kapcsolatos kedvező hatásban nyilvánulhatnak meg. Az új szerek (prasugrel, ticagrelor, vorapaxar) plakk-stabilizáló hatásának igazolása is várat még magára, bár kedvező eredmények vannak arra, hogy ACS-ben kedvező hatásúak (26).

### VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK (ACE-TENGELYEN HATÓ SZEREK, BÉTA-BLOKKOLÓK, CA-ANTAGONISTÁK)

A HOPE-vizsgálat az ACE-gátló ramipril endothel-diszfunkció javító hatásán keresztül kifejtett kardiovaszkuláris végpont csökkentő hatását igazolta (27), az ONTARGET az angiotenzinreceptor-blokkoló telmisartan ramiprillal való egyenértékűségét bizonyította (28). Béta-blokkolók antiateroszklerotikus hatását is igazoltunk vehetjük az intravaszkuláris ultrahangvizsgálatok eredményei alapján (29).

A Ca-antagonisták endothel-diszfunkciót javító hatása is ismert. A nifedipin az INSIGHT-vizsgálat alvizsgálataiban igazolta a koronária-kalcifikáció és a carotis intima-media vastagodás lassítását. A PREVENT-vizsgálat igazolt ISZB-s betegekben az amlodipin kedvező hatását igazolták a klinikai események számában és a carotis ateroszklerózis progresszió lassításában, a CAPARESS-vizsgálat PCI-n átesett betegekben csökkentette a kardiovaszkuláris események számát, bár a koronária-ateroszklerózis mértékében nem igazolódott különbség. A CAMELOT-vizsgálat IVUS alapján mutatta ki a szer koronáriaszűkület progressziót gátló hatását (30).

### PCSK9-GÁTLÓK

Egy kedvezőnek látszó, a klinikai alkalmazástól nem messze álló terápia a proprotein convertase subtilisinlike/kexin type 9 (PCSK9) gátlás. Ezzel az ígéretes új terápiával, sc. injekcióban történő adással, az LDL-koleszterinszint csökkentő hatás 30-65%-os is lehet, és plakkstabilizáló hatás is feltételezhető (31). A PCSK9-gátlók hatását a klinikai eseményekre több folyó vizsgálat teszteli (ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER).

**CETP-GÁTLÓK**

A HDL-koleszterin kedvező hatásai ismertek, a reverz koleszterintranszport javítása az antioxidáns hatás, az endothelvédő, a trombocitagátló, a véralvadási kaskád gátló hatás alapján antiateroszklerotikus, ateroszklerózis regressziós hatás várható. Ezt az ApoA1-Milano infúziós alkalmazása kis betegszámon igazolta. A CETP (Cholesterol ester transfer protein) a koleszterin észterek és a triglicerid cseréjét katalizálja a lipoproteineken. A CETP-gátlásnak jelentős HDL-koleszterinszintet emelő hatása van. A mechanizmus spekulatív jó hatását klinikai vizsgálatok nem tudták egyértelműen igazolni, a torcetrapib és dalcetrapib molekulákkal a további vizsgálatokat leállították. Az anacetrapib a jelentős HDL-emelő hatás mellett a korábban említettekkel szemben nem emeli az aldosteronszintet és a vérnyomást. Anacetrapib és evacetrapib adásával nagy betegszámú klinikai vizsgálatok vannak folyamatban (REVEAL – 30 ezer beteg anacetrapib/placebo, ACCELERATE – 11 ezer beteg evacetrapib/placebo).

**NIKOTINSAV**

A hosszú hatású nikotinsav (niacin) jótékony hatásának mutatkozott sok klinikai vizsgálat szerint. Így az ateroszklerózis folyamatának csökkenését is több vizsgálat igazolta, amiben nagy szerepe volt a HDL-koleszterinszintet emelő hatásnak. Ugyanakkor a közelmúltban lezárult két nagy betegszámú vizsgálat, az AIM-HIGH és a HPS2-THRIVE nem tudta igazolni a statin mellé adott niacin kedvező hatását a kardiovasz-

kuláris eseményekre, ezzel a szer széles körű alkalmazása mögül hiányzik a bizonyíték-háttér (32, 33).

**FOSZFOLIPÁZ-GÁTLÓK**

Kedvező hatásúnak látszik a darapladib alkalmazása is. Ennek a plakkstabilizáló hatású, a plakkban található érspecifikus gyulladásszerű enzim, az Lp-PLA2 (Lipoprotein-associated Phospholipase A2) szintjét csökkentő szernek a hatását két folyamatban lévő nagy betegszámú vizsgálat hivatott igazolni.

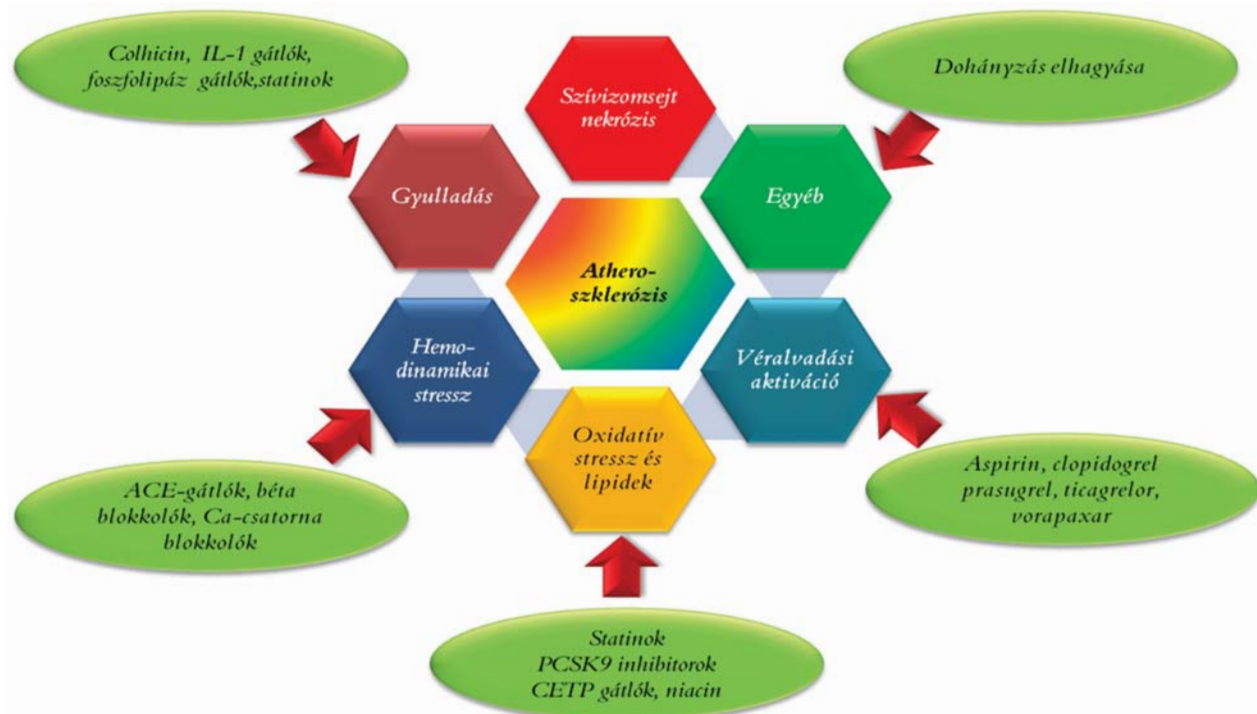
**COLCHICIN**

A plakkruptúra patofiziológiai kialakulásában a gyulladással alapvető szerepe van, ezért a statin terápian túli, a gyulladás csökkentésére irányuló kezelések jó hatásúak lehetnek. *Nidorf és munkatársai* kis adagú, napi 0,5 mg colchicin adásával 532 stabil anginás betegben szignifikánsan csökkenteni tudták az ACS számát (34), de ahhoz, hogy ez a megfigyelés a klinikai gyakorlat része legyen, még nagy betegszámú vizsgálatokra van szükség.

**AZ IL-1 GÁTLÁSA**

Az interleukin-1 $\beta$  hatását gátló canakinumab, egy humán monoklonális ellenanyag alkalmazásával is megafiziológiai kialakulásában a gyulladással alapvető szerepe van, ezért a statin terápian túli, a gyulladás csökkentésére irányuló kezelések jó hatásúak lehetnek. *Nidorf és munkatársai* kis adagú, napi 0,5 mg colchicin adásával 532 stabil anginás betegben szignifikánsan csökkenteni tudták az ACS számát (34), de ahhoz, hogy ez a megfigyelés a klinikai gyakorlat része legyen, még nagy betegszámú vizsgálatokra van szükség.

**5. ábra. Az ateroszklerózis kialakulásának multifaktoriális jellege miatt a terápiának több támadásponton kell hatnia**



vizsgálat a canakinumab hatásának igazolása mellett a ateroszklerózis gyulladásos elméletének tesztelésére is alkalmas.

A terápia a plakk kialakulásának multifaktoriális jellege miatt tehát szintén több támadásponton kell történnjen, kombinálva e szerek jótékony hatásait az érlemezésedés kialakulásának és progressziójának, illetve a plakk instabillá válásának hatékony gátlása érdekében (5. ábra).

## Következtetések

Az érlemezésedéses plakk kialakulása, annak instabillá válása tehát egy hosszú, többlépcsős folyamat, amely-

ben számtalan tényező játszik szerepet. A plakk hirtelen kialakuló repedése vagy eróziója során kialakult thrombus okozta akut koronária szindróma kockázatának becslése ezért nehéz feladat, biomarkerek sorának és képalkotó eszközöknek az együttes alkalmazásával is számos alkalommal sikertelen (4. ábra). Ugyanilyen gondot okoz az instabil plakk kialakulásának és ruptúrájának a megelőzése gyógyszeres terápiával. Az instabil plakk kialakulásában szerepet játszó folyamatok ismerete újabb terápiás lehetőségek kifejlesztését teszi szükségessé, melyek segítségével tovább javíthatók a kardiovaszkuláris megbetegedésben szenvedők életkilátásai.

## Irodalom

1. Becker D, Merkely B. Akut coronariaszindróma – 2012. *Orv Hetil* 2012; 153: 2009–2015.
2. Az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása. *Metabolizmus* 2012; 10 (Suppl A): 2–79.
3. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2004–2013.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
5. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs. medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 312–319.
6. Wijnjs W, Kollh P, Danchin N, et al. A myocardium revaszkularizációs ajánlása. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) és az Európai Szív- és Mellkassébeszeti Társaság (EACTS) myocardium revaszkularizációs ajánlása; készült az Európai Percutan Cardiovascularis Intervenciók Munkacsoport (EAPCI) együttműködésével. *Card Hung* 2011; 41: E2–E57.
7. <https://ischaemiatrial.org/>
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
9. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–2087.
10. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1–11.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045–2051.
12. Ylä-Herttua S, Bentzon JF, Daemen M, et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3251–3258.
13. Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis – a review of the experimental evidence. *Atherosclerosis* 2013; 227: 9–17.
14. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg* 1985; 201: 115–31.
15. Cui X, Zhang X, Guan X, et al. Shear stress augments the endothelial cell differentiation marker expression in late EPCs by upregulating integrins. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 419–425.
16. Mooren OL, Galletta BJ, Cooper JA. Roles for actin assembly in endocytosis. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 661–686.
17. Vittorio O, Jacchetti E, Pacini S, Cecchini M. Endothelial differentiation of mesenchymal stromal cells: when traditional biology meets mechanotransduction. *Integr Biol (Camb)* 2013; 5: 291–299.
18. Stone PH, Saito S, Takahashi S, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012; 126: 172–81.
19. Folsom AR. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013; 23(3): 158–162.
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
21. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 49–57.
22. Yun KH, Mintz GS, Farhat N, et al. Relation between angiographic lesion severity, vulnerable plaque morphology and future adverse cardiac events (from the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree study). *Am J Cardiol* 2012; 110: 471–477.
23. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
24. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
25. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
26. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1670–1680.
27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
28. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
29. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 2007; 147: 10–18.
30. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
31. Márk L, Reiber I, Paragh Gy. PCSK9 gátlás – új LDL-koleszterinszint-csökkentő hatás a statinok és az ezetimib után. *Metabolizmus* 2012; 10: 293–296.
32. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–2267.
33. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 13: 1279–1291.
34. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 404–410.
35. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. CANTOS Pilot Investigative Group. Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2739–2748.