

Radovan Starc<sup>1</sup>, Matjaž Bunc<sup>2</sup>

# Patofiziologija akutnih koronarnih sindromov

*Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** angina pectoris nestabilna, miokardni infarkt, smrt nenadna srčna, koronarna arterioskleroza, angioplastika transluminalna perkutana koronarna

Avtorja v članku obravnavata osnove patološkega in patofiziološkega procesa na venčni arteriji, ki privedejo do akutnega koronarnega sindroma.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** angina unstable, myocardial infarction, death sudden cardiac, coronary arteriosclerosis, angioplasty transluminal percutaneous coronary

The authors discuss the fundamentals of the pathological and pathophysiological processes in coronary arteries that lead to acute coronary syndrome.

41

---

<sup>1</sup> Prim. doc. dr. Radovan Starc, dr. med., spec. intrnist, Klinični oddelek za kardiologijo, SPS Interne klinike, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Doc. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Medicinska fakulteta v Ljubljani, Inštitut za patološko fiziologijo, Zaloška 4 in Klinični oddelek za kardiologijo, SPS Interne klinike, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

V akutni koronarni sindrom (AKS) spadajo trije različni klinični sindromi: nestabilna angina pectoris, akutni srčni infarkt in nenadna koronarna smrt (1). Skupna sta jim enaka ali zelo podobna patogenetski in patofiziološki mehanizem, ki temeljita na konceptu krhke (vulnerabilne) aterosklerotične lehe in nenadnega prehoda v aterotrombotično fazo bolezni. Praktična vrednost diagnoze AKS ob prvem stiku z bolnikom so ustrezna diagnoza, začetno zdravljenje in napoved poteka bolezni (razslojitev ali stratifikacija tveganja). AKS se ponavadi konča, pogosto po nekem naključju, z enim od omenjenih treh sindromov (1–6).

Namen prispevka je pojasniti predvsem temelje vulnerabilne lehe ter vzroke porušene ravnoteže in zapletov na njej, ki so ključni za razumevanje AKS.

## VZROKI ATEROSKLEROZE

Vzroki ateroskleroze dosedaj še niso pojasnjeni, zato govorimo le o dejavnikih tveganja za

aterosklerozo (18). Izraz dejavnik tveganja pomeni, da med posameznim dejavnikom in pojavom ateroskleroze obstaja statistična povezanost. Med splošno znane dejavnike tveganja za aterosklerozo prištevamo genetsko nagnjenost (predispozicijo), moški spol, starost, hiperlipoproteinemijo, arterijsko hipertenzijo, kajenje, sladkorno bolezen in mnoge druge (tabela 1). V zadnjem času se vedno bolj uveljavljajo psihološki dejavniki (19–22), hiperhomocistinemija (23) ter bakterijska in virusna vnetja (24).

## RAZVOJ ATEROSKLEROTIČNEGA PROCESA

Ateroskleroza spada med najpomembnejše vzroke obolevnosti in smrtnosti v razvitem svetu. Razvile so se številne hipoteze, med katerimi je že nekaj časa v ospredju in tudi najširše sprejeta teorija o »odgovoru na poškodbo«. Po tej hipotezi naj bi bila poškodba endotelijske celice prva stopnja v razvoju ateroskleroze (7–9). Poškodbo arterijske endotelijske celice lahko povzročijo dejavniki

Tabela 1. Rizikni dejavniki za razvoj ateroskleroze.

Rizikni dejavnik	Mehanizem
Spol (moški in ženske v menopavzi)	Pomanjkanje učinkov estrogena v smislu zniževanja LDL; estrogeni najverjetneje povečujejo število LDL receptorjev v jetrih.
Družinska anamneza ishemičnih srčnih in možganskih dogodkov	Najverjetneje mehanizem, v katerega je vpleteno več genov.
Primarna hiperlipidemija	Podedovana motnja s pomanjkanjem lipoproteinske lipaze (tip I), defektnim LDL receptorjem (tip IIa), nenormalnim lipoproteinom E (tip III), pomanjkanjem apoproteina C (tip V) ali pa vzrok ni poznan (tip II b in IV).
Sekundarna hiperlipidemija	Povišan nivo trigliceridov v krvi kot posledica uporabe diuretikov, beta blokatorjev, prekomernega vnosa alkohola.
Kajenje cigaret	Najverjetneje prek s CO povzročene poškodbe endotelijske celice.
Povišan arterijski pritisk	Povišan strižni stres s posledično poškodbo endotelija.
Obe obliki diabetesa	V jetrih je zmanjšano odstranjevanje LDL iz krvnega obtoka; povečana glikozilacija kolagena ter posledično povečano vezavo LDL v žilno steno.
Debelost (zlasti abdominalni tip)	Posredno; debelost je povezana z moteno toleranco za glukozo, povišanim arterijskim pritiskom in nivojem maščob v krvi (polimetabolni sindrom X).
Nefrotski sindrom	Povišana jetrna tvorba lipidov in lipoproteina (a).
Hypotiroidizem	Znižana tvorba LDL receptorjev v jetrih.
Visok nivo lipoproteina (a)	Ni poznan.
Povišan plazemski nivo homocisteina	Ni zanesljivo. Najverjetneje pa ob povišanem nivoju homocisteina nastane več H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> in drugih kisikovih reaktivnih molekul, ki so udeležene pri tvorbi oksidiranih LDL.

znotraj žilne stene (velike strižne sile in tlak, imunske poškodbe, presnovne poškodbe, infekcije, reaktivne kisikove spojine in drugi prosti radikali) kot tudi dejavniki zunaj žilne stene (sestava lipidov v plazmi, koagulabilnost krvi itd.) (10).

Pomembno vlogo v razvoju ateroskleroze imajo poleg endotelijske celice še levkociti (monociti/makrofagi) in gladkomišične celice (GMC) žilne stene (11, 12). Prav v omenjenih celicah naj bi bilo mesto oksidacije lipoproteinov z nizko gostoto (LDL) v oksidirane LDL (oLDL), kar naj bi bilo, glede na poznane patofiziološke učinke oLDL, ena pomembnejših metabolnih sprememb v razvoju ateroskleroze (13–16). Na začetku razvoja ateroskleroze sta odločilnega pomena dve celici: najprej endotelijska, za njo pa monocit (v tkivo prispeli monocit bomo v nadaljnjem imenovali makrofag). Ob začetni endotelijski disfunkciji je povečana adhezija monocitov in njihovo prodiranje v intimo ter sproščanje rastnih dejavnikov. Maščobne lehe sestavljajo sprva makrofagi, ki vsebujejo maščobne kapljice, pozneje tudi GMC žilne stene (17). Oboje celice so morfološko močno spremenjene zaradi obilice maščob, zato jih imenujejo penaste celice. Dolgo časa leže še pod nepretrgano plastjo endotelijskih celic. V razvoj ateroskleroze so vpleteni tudi trombociti, ki se lepijo na poškodovano plast endotelija. GMC žilne stene se razmnožujejo in migrirajo v intimo. Motena je presnova žilne stene: v intimi zaradi prizadetosti endotelijskih celic in v mediji zaradi spremenjenih lastnosti GMC. V GMC je poleg anabolnih funkcij (sinteza kolagena, elastičnih vlaken in topnega ter netopnega elastina, glukozaamino-glikanov – predvsem dermatansulfata) prisoten tudi živahen katabolizem (17). Poleg encimov aerobne in anaerobne glikolize so prisotne številne oksidaze, lizosomske hidrolaze, fibrinolitični encimi in encimi, pomembni za presnovo lipidov (15). Ko okvara napreduje, penaste celice razpadajo. Nastane aterom – nekoliko zdebeljena, žariščno omejena poškodba intime, ki jo sestavlja kašnat, mehko maščobno središče, obdano z rahlim vezivom. Nekroza penastih celic spodbuja razmnoževanje GMC in s tem nastajanje vezivnih vlaken (kolagen, elastin itd.). Nastajajo vezivne lehe. Vezivno leho sestav-

lja v večini medceličnina, ki je skoraj vsa izdelek GMC in sestoji iz kolagena, elastičnih vlaken in proteoglikanov. Krajevno zadebelitev intime sestavljajo torej pomnožene GMC, intra- in ekstracelularna maščoba, kolagen ter elastin.

Ateroskleroza je benigna, sistemska in počasi napredujoča bolezen, ki prizadane arterije po celem telesu. Proces aterogeneze predstavlja tvorbo ateromatozne lehe in se prične že v obdobju med 10 in 20 letom starosti v obliki t. i. maščobnih prog (angl. *fatty streaks*). Maščobne proge v naslednjih 20–40 letih napredujejo v fibrozno in nato aterosklerotično leho. Večina teh bolnikov nima simptomov, dokler se aterogenetska faza ne sprevrže v aterotrombotično fazo. Aterosklerotična leha je klinično nema (asimptomatska), dokler pomembno ne zožuje svetline koronarne arterije in dokler je leha stabilna.

Za stabilno leho je značilno, da je »arhitektonsko« in biološko stabilna. To pomeni, da je fibrozna kapa aterosklerotične lehe čvrsta, z gostim ekstracelularnim tkivom in malo vnetnimi celicami. Prav tako je sredica lehe čvrsta in trde konsistence, medtem ko je v makrofagih v sredici lehe malo tkivnega faktorja. Osredotočenje na stopnjo zožitve je pripeljalo do napačnega aksioma klinične kardiologije, ki je trdil: hujše stopnje je zožitev, večje bo tveganje za AKS. Patoanatomske in angiografske raziskave so to osrednjo dogmo klinične kardiologije že zdavnaj ovrgle. Danes vemo, da zapore koronarnih arterij v dveh tretjinah primerov nastanejo iz blagih do zmernih zožitev in le tretjina iz hudih zožitev! To domnevo je posredno potrdila tudi italijanska raziskava (GISSI), ki je razkrila, da je preostala zožitev po uspešnem trombolitičnem zdravljenju pogosto nepomembna ali vsaj ni visoke stopnje.

Krhko (vulnerabilno) leho opredeljujemo kot leho, ki je nagnjena k prekinitvi kape. Tipična vulnerabilna leha je ekscentrična, sestavljena je iz fibrozne kape (angl. *fibrous cap*) in maščobne sredice (angl. *lipid core*). Kapa vulnerabilne aterosklerotične lehe jetanka, pokrita je s slojem neprekinjenega endotelija, gostota izvenceličnega matriksa (kolagena in elastina) je zmanjšana, medtem ko je število vnetnih celic ob robu kape pove-

čano. Med celicami prevladujejo predvsem fagociti in limfociti T. Ob robu kape in na bazi lehe se razrašča novo žilje. Za sredico krhke lehe je značilno, da zajema okrog 50 % preseka lehe, da je po konsistenci mehka in vsebuje malo veziva. V njej je dosti kristalov holesterola, fagocitov prenapoljenih s holesterolem (penaste celice, angl. *foam cells*). Znotraj krhke lehe je moč ugotoviti povečano ekspresijo in aktivnost metaloproteaz, ki jih pod vplivom oksidativnega stresa sproščajo makofagi (15, 25, 26). Na aktivnost metaloproteaz, ki sodelujejo v žilnem pregrajevanju (remodeling), vplivajo hemodinamski dejavniki in vnetje (15, 27–29). Na mestu poškodbe žilne stene pa imata pomembno vlogo v aktivaciji metaloproteaz aktivirana proteolitična encima trombin in plazmin. Med pomembne vzpodbujevalce metaloproteaz spadajo tudi oksidirani lipoproteini z majhno gostoto (oLDL). Oksidirani LDL povzročajo tudi vnetne reakcije. Posledici vnetja sta protrombotični učinek ter citokinski vnetni odgovor. Posredniki vnetja aktivirajo tudi apoptozo, to je proces programirane celične smrti, ki je priznan mehanizem smrti penastih celic. Odmrte celice sproščajo učinkovine, kot npr. tkivni faktor z močnim protrombotičnim učinkom in druge toksične učinkovine. Razen opisanega sterilnega vnetja, je vnetje lahko posledica okužbe z bakterijami ali virusi. Primeri bakterijske okužbe sta okužbi z bakterijama *Chlamydia pneumoniae* in *Helicobacter pylori*, ki lahko potekata v sami lehi ali kot oddaljeni okužbi. Pri vnetju s klamidijami se sproščajo protrombotični dejavniki, kot tudi vnetni posredniki citokini, oksidirani LDL, interlevkini in zaviralci aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1). Primer virusne okužbe v lehi je okužba s citomegalovirusom (24).

Ključni dogodek, ki sproži prehod vulnerabilne lehe v aterotrombotično fazo, je prekinitev kape lehe (30–32). Prekinitev kape je lahko posledica razpoke, raztrganine (ruptura, disrupcija) ali pa erozije lehe. Dokler je kapa lehe nepoškodovana, se krhka leha obnaša kot stabilna leha. Prekinitev kape je posledica delovanja zunanjih in notranjih dejavnikov (10). Notranji dejavniki »spodjedajo« kapo in maščobno sredico kot notranji sovražnik. Med notranje dejavnike spadajo utrujenost kape, mehka konsistenca

maščobne sredice, oblika sredice, razgradnja izvenceličnega matriksa, vnetje in apoptoza (32, 33). Med zunanje dejavnike, ki so soudeleženi pri prekinitvi krhke lehe, prištevamo hemodinamske spremembe, biomehane vplive in biokemične vplive (30, 31). Med hemodinamskimi spremembami so pomembni vpadni kot krvi na leho, spremembe tlaka in pretoka, turbulenca in zvišan arterijski tlak. Med biomehane vplivi omenimo strižne sile in zvijanje arterije ob vsaki sistoli, kar v angleškem jeziku poznamo kot pojav »*twisting and bending*«. Med biokemične vplive prištevamo učinkovine iz krvi, ki razgrajujejo kapo lehe.

## LOKALNE POSLEDICE ATEROTROMBOZE

Poškodba, razpoka ali raztrganina tanke fibrozne kape, ki ponavadi počasi ob njenem robu, (»rame« lehe) predstavlja ključni trenutek prehoda krhke lehe v aterotrombotično fazo (10, 25, 26, 31). Pri tem se v steni tvori beli trombotični strdek, ki je splošno značilen za akutne arterijske dogodke. Poslabšanje lahko nastopi v nekaj sekundah ali minutah. Na hitrost in obseg tvorbe strdka na mestu prekinjene lehe vplivajo sistemski in lokalni dejavniki.

Med sistemske dejavnike, ki ustvarjajo trombotično okolje po prekinitvi lehe, spadajo hiperholesterolemija, povečana aktivnost simpatiko-adrenergičnega sistema, hiperfibrinogenemija, zmanjšana fibrinolitična sposobnost krvi, aktivirani trombociti, kemotaktični dejavniki in morda okužba. Simpatiko-adrenergično aktivnost povečajo razburjenje, stres, kajenje in simpatikomimetične učinkovine (efedrin, psevdofedrin) ali droge s takim učinkom metilendioksi-metamfetamin (ecstasy) in kokain. Vsa ta stanja in droge lahko sprožijo AKS. Med sistemske dejavnike lahko prištevamo tudi znižana koronarni pretok in sistemski tlak. Splošno znano je, kar potrjujejo tudi vsakodnevne izkušnje, da je tvorba strdkov iz različnih vzrokov povečana v kardiogenem šoku.

Med lokalne dejavnike, ki vplivajo na povečano tvorbo strdkov, prištevamo: stopnjo in obliko zožitve, sestavo lehe kot tudi vazokonstrikcijo. Stopnja zožitve je povezana

z velikostjo koronarnega pretoka, medtem ko oblika zožitve vpliva na povečano nagnjenost k strjevanju preko turbulence krvi. Sestava lehe je pomembna, ker odloča o nagnjenosti k strjevanju. *In vitro* raziskava je namreč pokazala, da ima holesterol šestkrat večji protrombotični učinek kot npr. kolagen ali druga tkiva (media, adventicija)! Torej, več je holesterolskih kristalov v sredici, intenzivnejša bo tvorba strdka. Vazospazem in vazokonstrikcija sta posledica učinkov, ki jih povzročajo trombociti (serotonin, tromboksan  $A_2$ ), trombin in endotelij. Razgaljeni endotelij namreč ne tvori NO, ki je zadolžen za širjenje arterij (7).

Ocenjuje se, da je razpoka krhke lehe vzrok za 60–70% primerov AKS, medtem ko se erozija, kot vzrok aterosklerotičnega procesa, pojavlja v okoli 30%. Erozijo kot vzrok AKS najdemo predvsem pri mladih ženskah in kadilcih.

Nenadna zožitev ali zamašitev (zaprtje) epikardialne KA je torej posledica vpliva treh dejavnikov, in sicer obstoječe aterosklerotične lehe, novonastalega strdka in sproženega vazospazma venčne arterije.

## ZANIMIVA ATEROGENEZA

Asimptomatski ali subklinični razpok lehe je zelo pogost pojav. Aterotrombotični proces v teh primerih ni take stopnje, da bi zaprl ali pomembno zožil venčne arterije. Zato razpok lehe v teh subkliničnih primerih ne povzroča AKS, povzroča pa hitro napredovanje ateroskleroze. Vloga »vulkanskih eksplozij« v skokovitem napredovanju ateroskleroze je zelo pomembna. Ocenjuje se, da je več kot 70% vseh pomembnih zožitev (leh) enkrat že doživelo razpoko lehe (34). Ta podatek hkrati pomeni, da ateroskleroza ni linearen, postopen in predvidljiv proces.

Patologi in tudi klinične raziskave so dokazale še eno zanimivost iz življenjskega cikla aterosklerotične lehe. Leha raste in se tekom razvoja širi najprej navzven, torej v stran od svetline. Ta proces poznamo pod izrazom remodeliranje arterije (15, 27). V tej fazi se lahko leha zadržuje leta ali celo desetletja in ne oži svetline, torej angiografsko ni vidna, lahko pa jo odkrijemo z znotrajžilnim ultrazvokom. Šele ko velikost lehe (angl. *plaque burden*) naraste do polovice površine svetline, začne leha štrleti v svetlino. Koronarografsko lahko leho opazimo šele v tej »zreli« fazi njenega življenjskega ciklusa. Zato koronarografija, ki še vedno predstavlja metodo zlatega standarda za ocenjevanje stopnje zožitev svetlin, ni idealna metoda za odkrivanje in opredeljevanje tipov aterosklerotičnih leh. Če nas zanimajo velikost in obseg ter kakovost lehe, moramo uporabiti znotrajžilni ultrazvok (35). To je invazivna metoda in je praviloma metoda, ki je koronarni angioplastiki pridružena. Leho lahko v živo prikažemo tudi z angioskopijo, ki je v principu podobna metoda kot gastroduodenoskopija. Iz mnogih razlogov metoda ni prikladna za AKS.

S koronarografijo ne moremo razlikovati med stabilno in krho leho! Ugotovimo lahko le, da leha štrli v svetlino. Obstajajo nekateri angiografski znaki, ki govorijo v prid krhki lehi kot so na primer ekscentričnost zožitve, neravna površina, »grda« leha na pogled. Včasih je prisotna disekcija, vidna sta krater lehe ali celo angiografski defekt, ki nakazuje možnost strdka. Kljub omenjenim pomanjkljivostim je koronarografija še vedno nenadomestljiva metoda. Nekateri podatke, ki jih ne pridobimo s koronarografijo, izvemo iz anamneze (na primer: nenaden razvoj bolezni govori v prid aterotromboze), EKG, označevalcev nekroze srčne mišice.

## NAPOVEDOVANJE VULNERABILNE LEHE

Napovedovanje vulnerabilne lehe z gotovostjo zaenkrat ni mogoče. Venčne arterije se za razliko od vratnih nahajajo globoko v prsnem košu, tako da ultrazvočne metode ne pridejo v poštev. Vrednost koronarografije in znotrajžilnega ultrazvoka smo že opisali. Upanje v zadnjem času vzbujajo metode, ki temeljijo na merjenju povišane temperature krhke »vroče« lehe. Zvišana temperatura je pokazatelj vnetja lehe. Vulnerabilnost lehe in napredovanje aterosklerotičnega procesa so skušali ovrednoti na različne načine; npr. z posebno obliko slikanja s računalniško tomografijo (eBCT; 36–39), jedersko magnetno resonanco (NMR) ter z določanjem različnih bioloških molekul (40–43).

## DISTALNI UČINKI ATEROTROMBOZE

Med distalne učinke aterotrombotične lehe spadajo vazokonstrikcija in distalni embolizmi. Distalni embolizmi so lahko veliki ali v obliki številnih majhnih embolij (44).

V primeru vazokonstrikcije gre v nasprotju z vazospazmom, kjer obstaja zoženje krajšega segmenta epikardialne koronarne arterije v področju aterotrombotične lehe, za difuzno zoženje koronarne arterije. Difuzno zoženje koronarnih arterij je posledica prevlade vazokonstriktivnih mehanizmov nad vazodilatatornimi. Vazokonstrikcija je posledica sproščanja vazoaktivnih učinkovin iz trombocitov in endotelij, kot tudi učinka trombina. Embolizacija distalnih delov koronarnih arterij nastane, ker se krvni strdek ali njegovi deli odtrgajo z mesta nastanka in odletijo navzdol v manjše veje. Embolizacije ponavadi niso obsežne. Seveda pa v praksi naletimo tudi na primere, ko je tvorba strdkov tako hitra in močna, da je ne moremo zaustaviti kljub ustreznim mehaničnim posegom (angioplastika, žilna opornica), ki razrešijo področje zožitve in tvorbe strdkov, ali uporabi ustreznih zdravil (aspirina, heparina ali abciximaba) (45–47). V primeru velikih strdkov se velika epikardialna arterija zapre, čeravno v arteriji ni zožitev. V nekaterih primerih pride tudi do obsežnih mikroe-mbolizacij, ki zamašijo manjše veje. Odtok krvi je zato zelo upočasnen ali se celo ustavi, tako da govorimo o pojavu brez pretoka (angl. *no reflow phenomenon*). Če tega ne uspemo razrešiti, je stanje podobno zapori velike epikardialne arterije. To je primer, ko je koronarna angioplastika uspela, saj sta zapora ali zožitev epikardialne koronarne arterije razrešeni, vendar normalni koronarni pretok in prekrvitev srčne mišice nista vzpostavljena. Odkar imamo na razpolago žilne opornice in učinkovita antiagregacijska zdravila, je teh zapletov bistveno manj.

## PERKUTANI KORONARNI POSEGI IN AKUTNI KORONARNI SINDROMI

Pod izrazom perkutani koronarni posegi (PCI) razumemo uporabo koronarne angio-

plastike, balonskih katetrov, žilnih opornic in rotablacijo, kot tudi uporabo učinkovitih zdravil (44, 48–51).

Koronarna angioplastika (PTCA) je metoda zdravljenja zožene venčne arterije z balonskim katetrom, ki ga na mestu zožitve v venčni arteriji razpihnemo in razpneemo z nadtlakom (44, 50). Namen tega postopka je, da z mehanično silo raztrgamo in stisnemo aterosklerotično leho in pri tem razširimo svetlino venčne arterije. Gre torej za dokaj primitiven postopek, ki lahko povzroči dolgo razpoko ali raztrganino, ki sega v steno venčne arterije do adventicije, medtem ko lahko po dolžini obsega tudi 10–20 mm ali več. Razpoka po koronarni angioplastiki je torej bistveno večja, kot je spontana razpoka, ki nastane pri krhki lehi, kjer so razpoke velikosti na primer 1 × 1 mm. Kljub vsem nevarnostim in zapletom, ki spremljajo PTCA, imajo prav bolniki, ki so najbolj ogroženi, od PTCA največjo korist. Obnovljen koronarni pretok namreč v veliki meri odtehta tveganje nastanka tromboze, disekcije ali spazmov na mestu širjenja venčne arterije z balonom. Tveganje zapletov je ob današnjem zdravljenju manjše, kot je bilo pred uporabo abciximaba in žilnih opornic.

## KLINIČNA RAZDELITEV IN ALGORITEM ODLOČANJA

Bolnike, pri katerih ob sprejemu prepoznamo AKS, razvrstimo v dve veliki skupini. V prvo skupino spadajo bolniki z elevacijo spojnice ST v EKG ali novonastalim popolnim levokračnim blokom. Pri teh bolnikih gre za zaporo epikardialne koronarne arterije, ki je posledica akutne tromboze (1, 50, 52). Takoj moramo pričeti z zdravljenjem – v bolnišničnih pogojih s primarno koronarno angioplastiko (50–54), če je dostopno ali s trombolitičnim ter seveda drugim pridruženim zdravljenjem. V drugo skupino spadajo bolniki z AKS, ki imajo ob sprejemu normalen EKG, spuščeno spojnico ST ali obrnjene valove T. Ta skupina bolnikov je po vzrokih precej raznolika, saj so vzrok AKS pri njih lahko aterosklerotični proces, tromboza, vazospazem, mnogi drugi redki mehanizmi kot tudi povečana poraba kisika v srčni mišici. Bolnike iz te skupine pričnemo zdraviti z zdravili

proti vazospazmom, proti ishemiji srčne mišice in proti strjevanju krvi (antiagregacijska in antitrombinska zdravila) (45–47), ni pa treba takoj pričeti s trombolitičnim zdravljenjem niti takoj izvršiti urgentne koronarografije. V intenzivni koronarni enoti spremljamo bolnikove težave, klinično stanje, EKG, encime razpada srčne mišice, ultrazvok srca. Na temelju teh pregledov bolnike z AKS iz te skupine razslojimo (stratificiramo) v skupino bolnikov z velikim, srednjim in majhnim tveganjem. V primeru, da je tveganje za bolnika veliko, je potrebno pri njem čimprej opraviti koronarografijo (1, 51).

## ZAKLJUČEK

AKS je posledica mašenja epikardialne venčne arterije. Zapora venčne arterije je v večini primerov posledica razpoke slabotne kape krhke aterosklerotične lehe in krvnega strdka, ki je v tej aterotrombotični fazi bolezn

nastal. Aterotrombotičnemu procesu se lahko priključi še vazospazem. Pri manjšem številu bolnikov nastane zapora venčne arterije zaradi erozije površine aterosklerotične lehe, česar rezultat je tvorba strdka in zaprtje venčne arterije. Drugi vzroki se pojavljajo v zanemarljivem odstotku. Med njih spada hitra »spontana« prolifercija vezivnega tkiva v lehi ali proliferacija neointime po posegu na venčni arteriji (po balonski koronarni angioplastiki ali vstavitvi znotrajžilne opornice), disekcija lehe in krvavitev v leho.

Naravna poteka vulnerabilne in stabilne aterosklerotične lehe se bistveno razlikujeta. Prognoza krhke lehe ni predvidljiva in je slabša kot pri stabilni lehi. Koronarna angioplastika v področju aterotrombotične zapore je bolj tvegana kot angioplastika stabilne lehe pri stabilni angini pectoris. Navkljub povečanemu tveganju imajo ravno bolniki z AKS od posegov (PCI) največjo korist.

## LITERATURA

1. Brauwald E (chair) and 14 Committee members. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Card* 2000; 36: 970–1062.
2. Scarpa E, Battler A and Hasdai D. Role of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Unstable Angina: *Current Perspectives. Cardiology in Review* 2000; 8: 348–53.
3. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–69.
4. Brauwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410–8.
5. Théroux P and Fuster V. Acute Coronary Syndromes. Unstable Angina and Non-Q-wave Myocardial Infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195–1206.
6. Brauwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613–22.
7. Tiefenbacher CP. Tetrahydrobiopterin: a critical cofactor for eNOS and a strategy in the treatment of endothelial dysfunction? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2484–H2488.
8. Anderson TJ et al: Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75:71B.
9. Hayden MR, Reidy M. Many roads lead to atheroma. *Nat Med* 1995; 1:22.
10. Aschermann M and Ferguson JJ. Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes: Current Perspectives. In: Advisory Board, eds. *Acute Coronary Syndrome. 1<sup>st</sup> ed.* London: Remedica; 2000; 83–90.
11. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *New Engl J Med* 1997; 336: 1312–4.
12. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V and Fallon JT. Macrophage Infiltration in Acute Coronary Syndromes. Implications for Plaque Rupture. *Circulation* 1994; 90: 775–8.
13. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JF. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512.
14. Myant NB: Cholesterol metabolism, LDL, and the LDL Receptor. *Academic Press; 1990: 28–32.*
15. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002 Feb 22; 90: 251–62.
16. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation.* 2002 Feb 19; 105: 886–92.
17. Schwartz SM. Perspectives series. Cell adhesion in vascular biology: smooth muscle migration in atherosclerosis and restenosis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2814–2816.

18. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
19. Marušič A. Psychological factors associated with coronary heart disease. *Ir J Psych Med* 2000; 17: 135-9.
20. Marušič A, Gudjonsson GH, Eysenck HJ, Starc R. Biological and psychosocial risk factors in ischaemic heart disease: Empirical findings and a biopsychosocial model. *Person Individ Differences* 1999; 26: 285-304.
21. Marušič A. Biopsihosocialni prepleti dejavnikov tveganja za ishemično bolezen srca. (magistrska naloga). Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 1993.
22. Marušič A. Some relationships between standard biological and suggested psychosocial risk factors, and different types of coronary heart disease (doktorsko delo). London: University of London, Institute of Psychology, 1993.
23. Walsh GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042.
24. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 116.
25. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR and Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
26. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J and Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *New Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
27. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
28. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89: 201-210.
29. Forough R, Koyama N, Hasenstab D, Lea H, Clowes M, Nikkari ST, Clowes AW. Overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 inhibits vascular smooth muscle cell functions in vitro and in vivo. *Circ Res* 1996; 79: 812-820.
30. Davies MJ. Acute Coronary Thrombosis – the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl L): 3-7.
31. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Mannan P, Smialek J and Virmani R. Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core. A Frequent cause of Coronary Thrombosis in Sudden Coronary Death. *Circulation* 1996; 93 (7): 1354-63.
32. Galis Z. Molecular mechanisms of plaque weakening and disruption. In: Brown D, ed. Cardiovascular Plaque Rupture. *New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002: 79-121.*
33. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V and Fallon JT. Macrophage Infiltration in Acute Coronary Syndromes. Implications for Plaque Rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
34. Moreno P. Pathophysiology of Atherothrombosis. In: Faculty Board, eds. *Atherothrombosis – The Global Approach for a Global Disease. Monograph of the International Expert Meeting on Atherothrombosis.* Phoenix: Sanofi and Bristol-Myers Squibb. 1998; 1-4.
35. Starc R. Advantages and Disadvantages of coronary arteriography by trans-catheter endovascular interventions. Zbornik del 29. Plečnikovoga sestanka, Ljubljana 1998: 187-9.
36. Smith SC, Amsterdam E, Balady GJ, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000; 101: e12-e15
37. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VG. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126-140.
38. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996; 93: 1951-1953.
39. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high risk adults. *Circulation* 1999; 2633-2638.
40. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150.
41. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
42. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1966.
43. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.
44. Starc R. Zožitev koronarnih arterij v luči fiziologije, patofiziologije in koronarne angioplastike. *Med Razgl* 1994; 33: Suppl 1: 179-89.
45. Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: Evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1699-712.



46. Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1103-15.
47. PRISM-PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
48. Grines CL. Primary angioplasty - the strategy of choice. *N Engl J Med* 1996; 1313-6.
49. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63.
50. Starc R. Primarna koronarna angioplastika - mehanični način odpiranja zaprtih venčnih arterij pri akutnem srčnem infarktu. *Med Razgl* 1999; 38: 383-8.
51. Task Force Members: Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia and Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
52. Antman EM; Cohen M; Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-STelevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
53. Noč M, Remškar M, Horvat M. Predbolnišnična obravnava bolnikov z akutnim koronarnim sindromom. 40. Tavčarjevi dnevi, Portorož 6-7. November 1998, 2-8.
54. Noč M, Zorman D. Urgentna koronarografija in perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) v intenzivni medicini. Šola intenzivne medicine. Novo mesto, 26-29. november 2000; 115-22.

Prispelo 17. 1. 2001