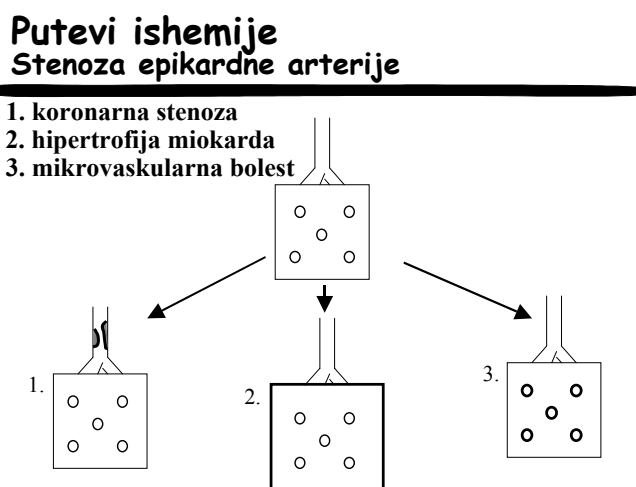


## 2. ETIOPATOGENEZA ISHEMIJSKE BOLEST SRCA

### 2.1. Patofiziologija nastanka miokardne ishemije

Miokardna ishemija nastaje kao rezultat pojave neravnoteže između potrebe miokarda za kiseonikom i snabdevanja miokarda kiseonikom putem koronarne cirkulacije.

Po Lucariniju i Picanu (1) miokardna ishemija može da nastane na tri načina: (1) zbog suženja epikardijalnog dela koronarne cirkulacije (2) hipertrofije miokarda koja nije praćena povećanjem cirkulacije i (3) zbog promena u mikrocirkulaciji (slika 2.1.). U patogenezi miokardne ishemije može da bude uključen samo jedan ili kombinacija dva, pa i sva tri mehanizma. Tako na primer, bolesnik sa aterosklerotičnim oboljenjem koronarne cirkulacije može da ima i hipertenzivnu hipertrofiju leve srčane komore, kao i mikrovaskularnu bolest zbog dijabetes mellitusa.

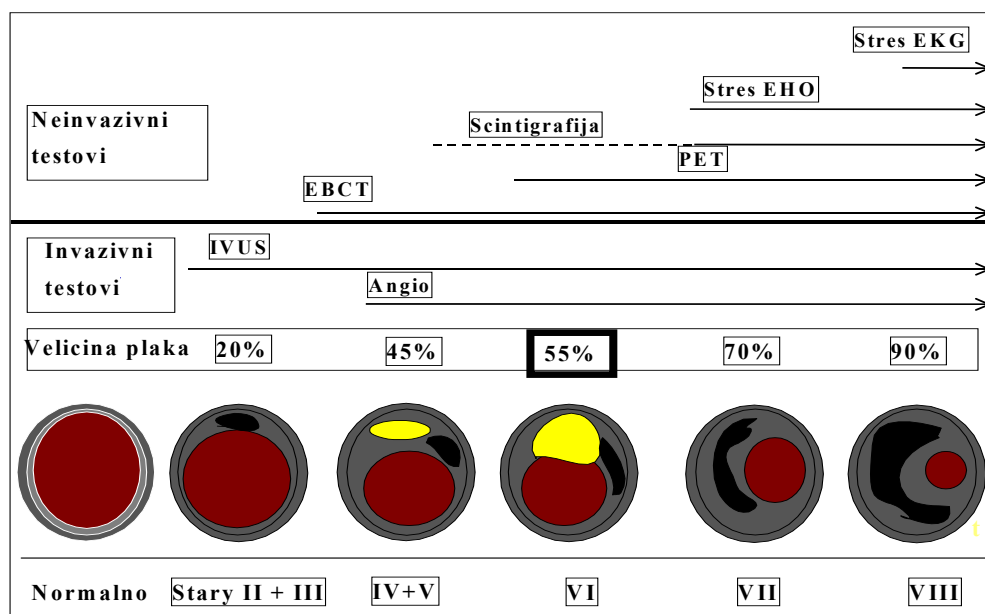


Slika 2.1. Mogući uzroci nastanka ishemije miokarda (Modifikovano iz Lucarini Picanu (1))

### 2.2. Patoanatomija i patofiziologija koronarne ateroskleroze

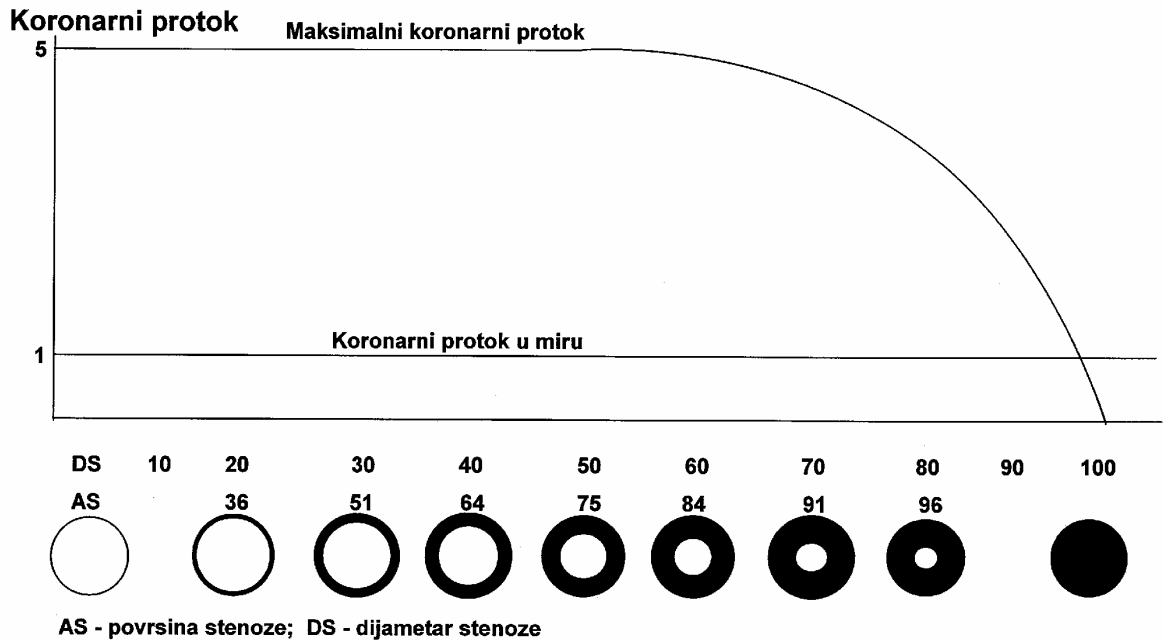
Postoje studije koje pokazuju da ateroskleroza počinje vrlo rano, već u drugoj deceniji života. Međutim, treba istaći da se proces ateroskleroze u svom početku širi put napolje tako da se ne ugrožava lumen krvnog suda. Sary (2, 3) je shematski proces razvoja ateroskleroze podelio na osam stadijuma (slika 2.2). Na slici 2.2 je prikazana i mogućnost dijagnostikovanja procesa ateroskleroze invazivnim i neinvazivnim dijagnostičkim metodama. Vidi se da ako je krvni sud normalan, ni jedna dijagnostička metoda ne može da otkrije aterosklerotički plak jer ga nema. Ako ga ipak neka dijagnostička metoda «otkrije» to je lažno pozitivan rezultat. Kako proces ateroskleroze nastaje, u tim prvim fazama, prva i jedina dijagnostička metoda koja to može da otkrije je intravaskularni ultrazvuk (IVUS). Sve ostale metode uključujući i koronarnu arteriografiju, «ne vide» tu fazu ateroskleroze, jer se u početnim stadijumima ne sužava lumen krvnog suda i to je lažno negativan rezultat. Plak se širi centrifugalno (4) povećavajući ceo poprečni presek suda (proces remodelovanja koronarne arterije). Međutim, kako proces dalje napreduje dolazi i do sužavanja lumena koronarnih arterija pa se to može otkriti koronarnom arteriografijom, a od neinvazivnih dijagnostičkih metoda ponekad EBCT

(emission beam computerised angiography) putem detektovanja kalcijumskim depozita u ateromatoznim pločicama ukoliko ih ima. Kada aterosklerotični plak dovede do skoro 50% suženja lumena (poprečnog preseka) koronarnog krvnog suda, tada mogu biti pozitivni neinvazivni testovi iz domena nuklearne medicine kao što su scintigrafija miokarda i PET (pozitron emission tomography). Tek kada više od tri četvrtine poprečnog preseka (lumena) krvnog suda bude suženo, to se može otkriti i testovima provokacije (fizičkim opterećenjem ili farmakološkim agensima) miokardne ishemije, i to nešto ranije ako se primenjuje ehokardiografski uz standardni elektrokardiografski monitoring. Objašnjenje za ovako kasno otkrivanje procesa ateroskleroze metodama provokacije miokardne ishemije se nalazi u činjenici da je sve do nastanka 75% luminalne stenozе krvnog suda očuvan maksimalni protok preko stenozе. Odnos između maksimalno mogućeg koronarnog protoka i neophodnog protoka u miru da zadovolji metaboličke potrebe miokarda za kiseonikom se naziva koronarna rezerva (5). Ona normalno iznosi 4-5 kao što je prikazano na slici 2.3 Za otkrivanje ateroskleroze metodama nuklearne kardiologije nije potrebno izazvati miokardnu ishemiju, već samo heterogenost protoka te su zato one pozitivne i kod postojanja nešto nižeg stepena stenozе u odnosu na metode koje se zasnivaju na postojanju izazavane miokardne ishemije.

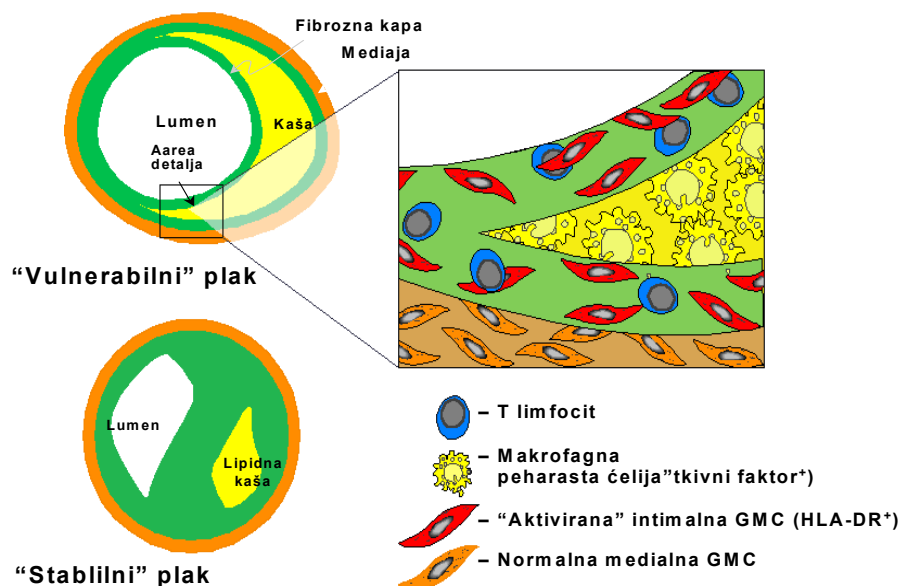


**Slika 2.2. Redosled događaja u procesu ateroskleroze i dijagnostika koronarne bolesti (modifikovano Erbel i sar)**

Ustanovljeno je da, iako ne postoji totalna korelacija između napredovanja procesa ateroskleroze u različitim arterijskim regijama, da je verovatnoća da neko ima koronarnu aterosklerozu veća ako se nalazi aterosklerozna na karotidnim ili perifernim arterijskim sudovima. Pošto su oni relativno lako dostupni ehokardiografskom pregledu, i to sa površine tela, a dobija se informacija koja je skoro istovetna kao kada bi se primenio intravaskularni ultrazvuk, ti krvni sudovi mogu poslužiti za procenu verovatnoće postojanja ateroskleroze i na koronarnoj cirkulaciji.



**Slika 2.3** Uticaj veličine koronarne stenozе na odnos izmedju maksimalnog mogućeg koronarnog protoka i protoka u miru (5)



Libby P. *Circulation*. 1995;91:2844-2850.

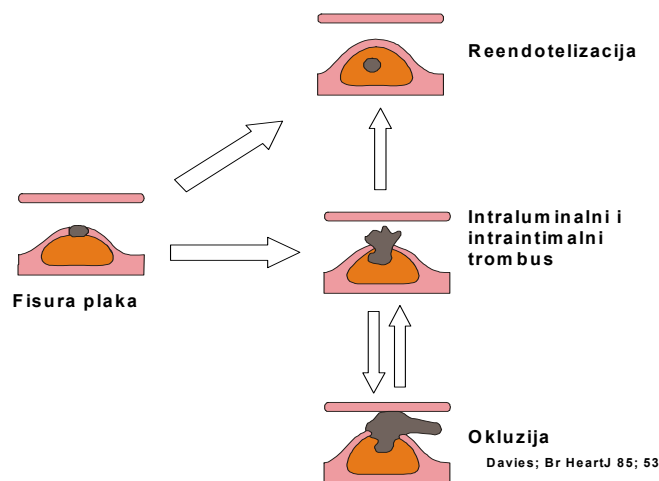
**Slika 2.4.** Vulnerabilni i stabilni ateroklerotični plak, Po Libby i sar (6)

Proces ateroskleroze koronarnih arterija je podmucao ne samo zato što se relativno kasno otkriva najčešće primenjivanim neinvazivnim dijagnostičkim metodama kao što su testovi fizičkim opterećenjem, već još i više što je ustanovljeno da je ruptura ili erozija ateroklerotičnog plaka češća na ateromima koji su manje opstruktivni, a po svojoj kompoziciji imaju tanju fibroznu kapu a veći lipidni bazen. Znači, pošto su daleko češći, a i tanja im je fibrozna kapa, veća je verovatnoća da dodje do rupture plaka i tromboze, odnosno do razvoja akutnog koronarnog sindroma na manjoj stenozu koja se praktično ne može otkriti

ni jednom neinvazivnom dijagnostičkom metodom. U poslednjih desetak godina to je jedan od velikih preokreta u našem razumevanju procesa ateroskleroze kao biološkog fenomena, jer smo nakon otkrića koronarne arteriografije dugo bili impresionirani geometrijskim značajem koronarne stenozе. Tako su na slici 2.4. prikazani jedan krvni sud sa plakom koji uzrokuje veće suženje, hemodinamski je značajan, ali na njemu je deblja fibrozna kapa, a manji lipidni bazen, a na drugom sudu je plak sa manjim suženjem ali tankom fibroznom kapom i većim lipidnim bazenom, a suženje na njemu nije značajno. Danas se smatra da je opasniji ovaj drugi oblik ateroskleroze i da je to nestabilan plak jer ima veći potencijal rupturе i nastajanje tromboze (6). Uz sve to postoji još jedna prognostički nepovoljna činjenica: kod mlađjih ljudi češće su rupturе ovih hemodinamski neznčajnih plakova, jer oni nisu ni imali dovoljno vremena da razvijу one koji produkuju značajne stenozе. Kod tih mlađjih ljudi kada dodje do fisurе plaka i tromboze na plaku vrlo brzo dolazi do nekroze miokarda ishranjenog od strane okludirane arterije, za razliku od starih ljudi gde kada prsne plak koji je godinama predstavljao značajnu stenozу nekroza miokarda koja nastupa zbog okluzije na takvom plaku je znatno sporija i može da traje 6-12 h. Predpostavlja se da je to zbog ishemijskog prekondicioniranja miokarda za koje su imali vremena stariji, ali ne i mlađji bolesnici. (7).

### 2.3 Etiopatogeneza i faktori rizika

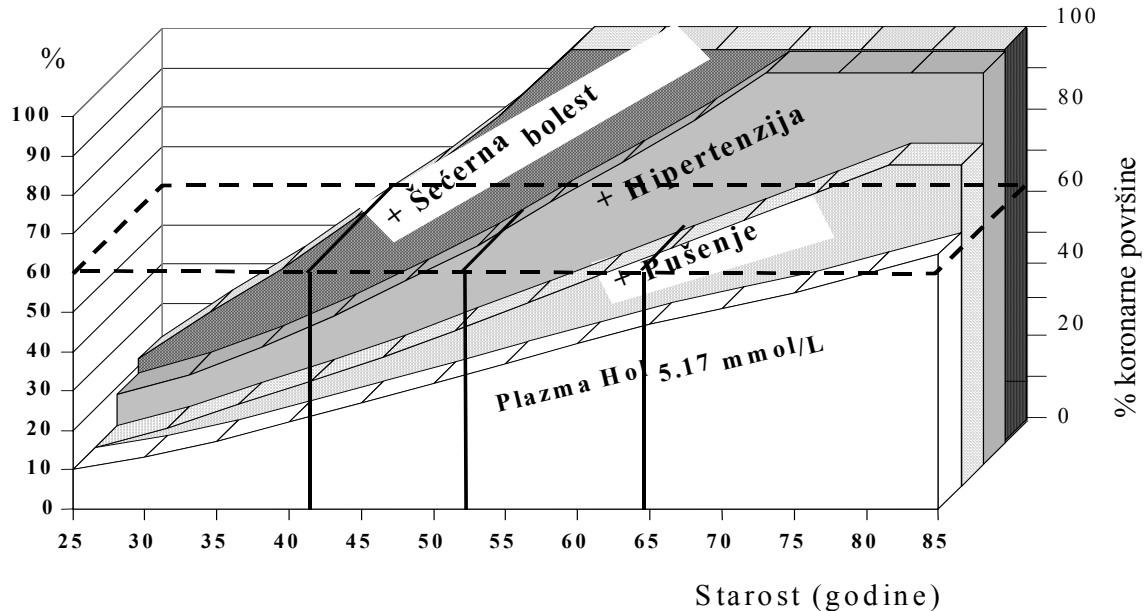
Danas medicinska nauka još nema potpun odgovor na pitanje zašto dolazi do procesa ateroskleroze, ali kada do nje jednom dodje, zna se da ona napreduje putem fisurе i erozija aterosklerotičnog plaka. Kada do fisurе dodje moguće su tri situacije (slika 2.5): može da dodje do stvaranja manjeg tromba, kasnije njegove lize i reendotelijalizacije uz izvesno povećanje stenozе, ali i zadebljanja fibrozne kape, što je ekvivalent kliničkoj slici stabilne angine; zatim do stvaranja većeg tromba koji je delom intraintimalan, a delom intraluminalan, ali bez totalne opstrukcije što je ekvivalent kliničkoj slici nestabilne angine; i do totalne okluzije koronarne arterije trombom što je ekvivalent akutnom infarktu miokarda (8).



Slika 2.5. Evolucija fisurе plaka (6)

Iako se ne zna zašto do procesa ateroskleroze dolazi, zna se da postoje faktori koji predisponiraju osobe koje ih imaju da je dobiju u ranijem životnom dobu. Ateroskleroza ipak pri današnjem stanju medicinske nauke predstavlja našu neminovnost. Na slici 2.6. je prikazano da će kod osoba koje nemaju ni jedan od faktora rizika za aterosklozozu u njihovoj 85. godini života 60% koronarne arterijske cirkulacije biti prekriveno ateromatoznim plakovima, ali ako su bili pušači to će doživeti u 65 g., a ako je postojala i hipertenzija u 52.

g., a uz to i šećerna bolest tu površinu mogu dostići već u 42 g (9). Cilj je lekara i bolesnika odnosno celokupnog društva da aterosklerozu odlože za što starije životno doba. Čuveni američki kardiolog Pol Dudley Wite je još 1970 g. rekao «da srčano oboljenje pre životnog doba od 80 g. nije moć prirode ili volja Boga, već naša greška», podrazumevajući pod «naša greška» i lekare i bolesnike, i društvo u celini.



Grundty SM *JAMA* 256 (20): 2849-2858, 1986

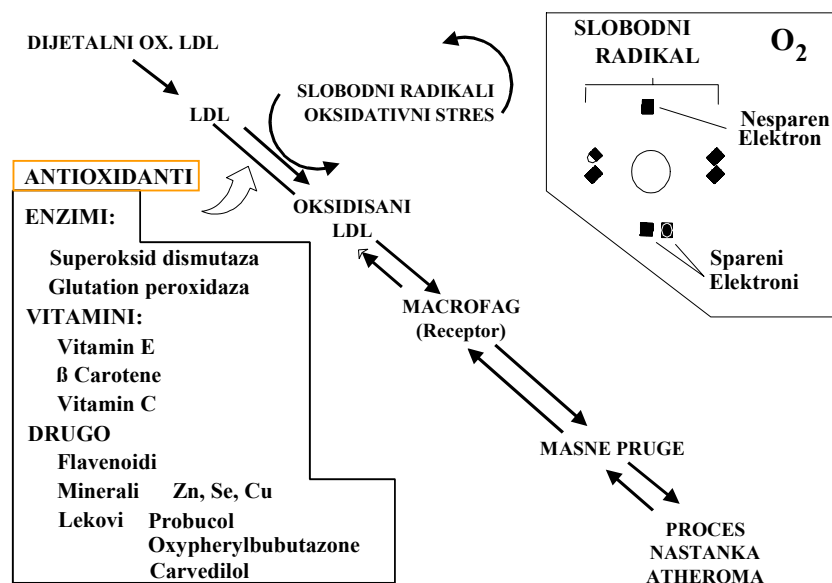
**Slika 2.6. Izračunati efekat faktora rizika za koronarnu bolest (9)**

### 2.3.1 Glavni nezavisni faktori rizika za ishemijsku bolest srca

Nastanak procesa ateroskleroze smo prvo objašnjavali prisutvom sledećih faktora rizika (10):

- pušenje cigareta
- povišen krvni pritisak
- povećani serumski totalni (i LDL) holesterol
- nizak HDL holesterol
- diabetes mellitus
- muškarci starosti >55 god i žene posle menopauze i starosti >65.god.
- starije životno doba

Proces aterogeneze po lipidnoj teoriji koja se u veliko dokazala i primenom antilipidne terapije, naročito statina, započinje sa oksidativnom modifikacijom LDL partikla i njihovom fagocitozom od makrofaga koji se pretvaraju u penaste ćelije. Penaste ćelije izazivaju reakciju glatkih mišićnih ćelija koje se sele iz medie u intimu i iz svog kontraktilnog prelaze u sekretorni oblik, odnosno stvaraju kolagen i elastin, a ovi čine potku fibroznoj kapi plaka. Vidi se iz slike 2.7. da je taj proces reverzibilan, i to utoliko više ukoliko se krene sa intervencijom na manjem stepenu razvoja ateroskleroze. Konceptualno, ateroskleroza e može usporiti bilo smanjenjem LDL-a, bilo smanjenjem prisustvaslobodnih kiseoničnih radikala, odnosno nesporenog elektrona, bilo vezivanjem tog nesporenog elektrona sa antioksidansima ukoliko slobodni kiseonični radikali već postoje. Antioksidansi, kao što je prikazano mogu biti i naši enzimski sistemi, vitamini, neki oligoelementi, kao i neki lekovi. Na žalost, iako bi konceptualno pristup sa antioksidantima trebalo da ima efekta, on se u velikim randomizovanim studijama nije dokazao (11, 12) Najviše dokaza u usporavanju i regresiji procesa ateroskleroze pruženo je u kliničkim studijama gde su upotrebljeni statini koji inače imaju predominantno dejstvo na snižavanje LDL čestice.



**Slika 2.7. Aterogeneza, slobodni kiseonični radikali i antioksidansi**

### 2.3.2 Novi faktori rizika za ishemijsku bolest srca

Pošto značajan broj bolesnika sa ishemijskom bolesti srca nije imao zastupljene tzv. glavne nezavisne faktore rizika pokušalo se u objašnjavanju nastanka ateroskleroze u takvim slučajevima sa uključivanjem i drugih faktora rizika.

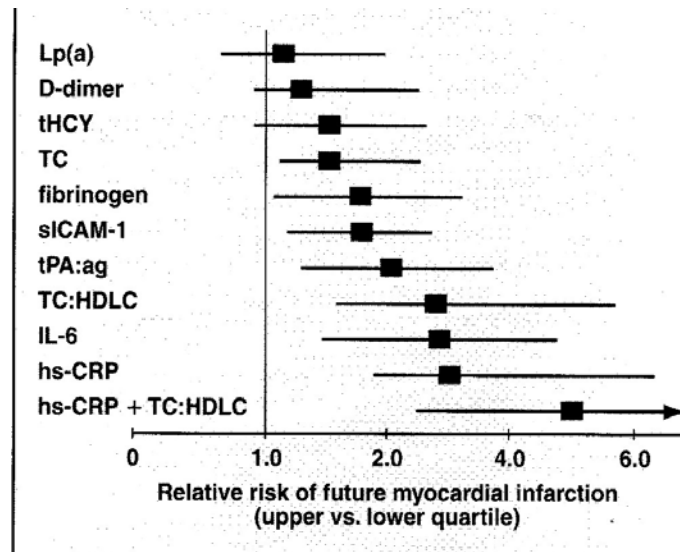
Predponirajući faktori rizika

- gojaznost
- abdominalna gojaznost
- mala fizička aktivnost, sedentarni način života
- pozitivna porodična istorija za ishemijsku bolest srca u ranijem životnom dobu (<55 kod muškaraca ; <65 godina kod žena)
- etničke karakteristike
- psihosocijalni faktori

Uslovni faktori rizika

- povišeni trigliceridi
- povišene male LDL cestice
- povišen homocistein
- povišen lipoprotein Lp (a)
- povišen fibrinogen
- povišeni inflamatorni markeri (C reaktivni protein)

Nalazi da je ateroskleroza češća kod bolesnika koji su bili izloženi pojedinim virusnim, bakterijskim i infekcijama sa drugim mikroorganizmima, je ponovo oživela tzv. infektivnu teoriju ateroskleroze. Nju podržavaju i nalazi povećanih inflamatornih markera kao što su CRP, IL-6, fibrinogen i drugi. Kombinacija (kao što se vidi na slici 2.8) glavnih nezavisnih faktora rizika (indeks totalnog holesterola i HDL-a) sa novim (hs-CRP) je nosio najveći relativni rizik za nastanak miokardnog infarkta (7). Do sada je završeno 9 studija sa upotrebom antibiotika u lečenju koronarne bolesti, a još nekoliko je u toku. Rezultati ovih studija su protivrečni, i za sada se antibiotici ne preporučuju kao terapija kod ishemijske bolesti srca.



**Slika 2.8. Relativni rizik za nastanak infarkta miokarda u odnosu na glavne nezavisne i nove faktore rizika i njihove kombinacije**

### Literatura

1. Lucarini AR, Picano E, Lattenzi F, Camici P, Marini C, Salvetti A, L'Abbate A. Dipiridamole echocardiography stress testing in hypertensive patients. Target and Tools. *Circulation* 1991; 83 (suppl III): III68-III74.
2. Sary HC: Evolution and progresion of atherosclerotic lesions in coronary arteries in children and zoung adučlts. *Atherosclerosis* 1980; 9 (Suppl 1): 19-32.
3. Sary HC: The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first fourthy years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl E): 3-19
4. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-1375.
5. Gould LK: *Coronary Artery Stenosis*. Elsevier 1991.
6. Libby P. The Molecular Basis of Acute Coroanry Syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850
7. Swan HJC, Ganz W: *Thrombolysis in acute myocardial infarction*. Uknjizi Sobel BE, Collen D, Grossbard EB. *Tissue plasminogen activator in thrombolytic therapy*. Marcel Dekker Inc. Basel New York 1987, str 57-84
8. Davies; *Br HeartJ* 85; 53
9. Grundy SM: Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 256 (20): 2849-2858, 1986
10. Ridker PM, Novel risk factors and markers for coronarz arterz disease. *Adv Inter Med*, 2000;;45:391-418
11. The HOPE Study Investigations: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, *N Engl J Med* 2000; 342:145-60
12. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial, *LANCET*, Vol 360, July 6, 2002; 7-22