

NESTABILNÝ ATEROSKLEROTICKÝ PLÁT A AKÚTNE KORONÁRNE SYNDRÓMY

GAVORNÍK P.

UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE AND ACUTE CORONARY SYNDROMES

Acute coronary syndromes (unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, sudden cardiac death) participate significantly in cardiovascular and general morbidities and mortalities. Their common pathogenetic mechanism resides in the disturbance of the integrity of atherosclerotic plaque by a fissure, rupture, or ulceration and the origin of unstable atherosclerotic plaque by the formation of thrombi, which together with vasoconstriction, causes a varying degree of the dynamic obstruction of the coronary artery. Thrombogenesis takes place in coincidence with the factors of vascular wall, rheologic, thrombotic (proaggregatory and procoagulatory), and antithrombotic (antiaggregatory and anticoagulatory-fibrinolytic) factors. The formation of unstable atherosclerotic plaque is a critical point of the dissociation of both stable and unstable myocardial ischaemiae.

The prevention and therapy of atherosclerosis must be complex, namely antiatherogenic, however most of all endothelium-protective, or cellulo-protective, antilipidogenic and antithrombotic. They cannot be alternative; one therapy will not substitute another. Regarding the importance of even residual thrombosis and thrombin, new antithrombotic substances are being intensively investigated. (*Fig. 1, Ref. 100.*)

Key words: atherosclerosis, atherogenesis early and late, unstable atherosclerotic plaque, dynamic obstruction of coronary artery, acute coronary syndrome.

Bratisl Lek Listy 1997; 98:351–359

Ateroskleróza koronárnych artérií sa etiopatogénou aj morfológicky podstatne neodlišuje od aterosklerotických zmien ostatného tepnového systému človeka. Je určite najčastejšou príčinou všetkých foriem ischemickej choroby srdca, vrátane tzv. akútnych koronárnych syndrómov, t.j. instabilnej angina pectoris, akútneho infarktu myokardu a náhlejšej srdcovej smrti (9, 40, 42).

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) definovala aterosklerózu ako „variabilnú kombináciu zmien v intime tepien, ktoré

Akútne koronárne syndrómy (nestabilná angina pectoris, akútny infarkt myokardu, náhla srdcová smrť) sa významnou mierou zúčastňujú na kardiovaskulárnej aj celkovej morbidite a mortalite. Ich spoločným patogenetickým mechanizmom je porušenie integrity aterosklerotického plátu fisúrou, ruptúrou, či ulceráciou a vznik nestabilného aterosklerotického plátu s tvorbou trombu, čo spolu s vazokonstrikciou spôsobí rôznu stupeň dynamickej obštrukcie koronárnej artérie. Pri trombogeneze sa uplatňujú faktory cievnej steny, reologické faktory, trombotické (proagregačné, prokoagulačné) a antitrombotické (antiagregačné a antikoagulačno-fibrinolytické) faktory. Vznik nestabilného aterosklerotického plátu je kritickým bodom disociácie stabilnej a nestabilnej ischemie myokardu.

Prevenčia a liečba aterosklerózy musí byť komplexne antiaterogénna, predovšetkým však endotelprotektívna, resp. celulárno-protektívna, antilipidogénna a antitrombogénna. Nesmie byť alternatívna: jedna nenahradí inú. Vzhľadom na dôležitosť aj reziduálnej trombózy a trombínu sa intenzívne skúmajú nové antitrombotické látky. (*Obr. 1, lit. 100.*)

Kľúčové slová: ateroskleróza, aterogenéza včasná a neskorá, nestabilný aterosklerotický plát, dynamická obštrukcia koronárnej artérie, akútne koronárne syndrómy.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 7/8, s. 351–359

pozostávajú z fokálnej akumulácie lipidov, krvi a krvných produktov, spojivového tkaniva i kalciových depozitov a ktoré sú spojené so zmenami v médií tepien“ (95).

Napriek tomu, že sa charakterizuje ako generalizované, systémové, obliterujúce ochorenie tepien, aterosklerotické zmeny (atheré — kašovitá hmota, skléros — tvrdý), sa nachádzajú najmä v predilekčných oblastiach (ohyby, krútenie, vetvenie tepien), ktoré sa funkčne aj štruktúrne odlišujú od oblastí tepnovej steny nenáchylných na vznik aterosklerotických lézií. Ateroskleróza má teda určitú fokálnu topografiu, čo poukazuje aj na význam hemodynamických faktorov v aterogeneze (81, 82).

Etiopatogenéza aterosklerózy zostáva do detailov stále neobjasnená, hoci sa problematike aterosklerózy v posledných desaťročiach venuje na celom svete obrovská pozornosť.

II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
The IInd Intern Clinic, Medical School, Comenius University, Bratislava
Address for correspondence: P. Gavorník, MD, PhD, Tehelná 23, 831 03 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.3590 670

Hypotézy a teórie o patogenéze aterosklerózy sa postupne vyvíjali zdôrazňovaním rôznych mechanizmov; za hlavné tri sa považujú:

1. Inkrustačná alebo trombogénna teória von Rokitsanskeho z roku 1852 (93), ktorú neskôr (roku 1946) modifikoval Duguid (29), považuje za kľúčový mechanizmus trombózy.

2. Insudačnú, infiltračnú alebo lipidovú (lipidogénnu) teóriu formuloval roku 1855 Virchow (91) a roku 1913 Aničkov a Chalатов (8), ktorí za podstatu procesu považujú infiltráciu tepnovej steny lipidmi.

3. Teória odpovede na poškodenie (response to injury), ktorú opakovane reformuloval (aj na základe ďalších hypotéz) Rose roku 1993 (76), vysvetľuje, že spúšťacím mechanizmom aterosklerózy je poškodenie endotelu (funkčná až organická celulárna porucha) a že k ateroskleróze vedú následné procesy.

V súčasnosti možno konštatovať, že tieto tri hlavné a ďalšie hypotézy možno integrovať do jednotnej multifaktoriálnej teórie (9, 41). Na základe epidemiologických, experimentálnych a klinických prác sa pri vzniku a vývoji aterosklerózy predpokladá súčinnosť viacerých rizikových faktorov a mechanizmov.

Rizikové faktory sa definujú ako „zvyky, črty a abnormality spojené so zvýšenou náchylnosťou k aterosklerotickému tepnovému procesu a s jeho predčasným vznikom“ (83). Rizikové faktory aterosklerózy, resp. ischemickej (koronárnej) choroby srdca sú veľmi početné (dokázaných a suspektných je už okolo 300), za hlavné sa však považujú poruchy metabolizmu tukov (dyslipoproteinémie), hypertenzia a fajčenie.

Včasná aterogenéza

Vo včasných, ale aj v neskorých fázach aterogenézy sa zúčastňujú prinajmenšom tieto faktory a mechanizmy (9, 41):

1. Vaskulárne poškodenie

Vaskulárne poškodenie je kritickým mechanizmom evolúcie, progresie, klinickej manifestácie a komplikácií aterosklerózy (31, 49, 76). Na základe mnohých experimentálnych a klinických údajov vypracovali Ip a spol. roku 1990 (58) patofyziologickú klasifikáciu vaskulárneho poškodenia, ktorá rozoznáva tri typy vaskulárneho poškodenia.

I. typ poškodenia — dysfunkcia endotelu je následkom funkčnej alterácie endotelových buniek, bez významných morfológických zmien. Vyvolaf ho môžu viaceré rizikové faktory. Spôsobuje abnormálny vazomotorický tonus so sklonom k vazokonstrikcii a zvýšenú priepustnosť pre lipidy a monocytov (76, 84).

II. typ poškodenia — je charakterizovaný denudáciou endotelu a poškodením intimy (bez lézie lamina elastica interna a média), buď s trombózou alebo bez trombózy. Je výsledkom najmä pôsobenia toxických látok z akumulovaných makrofágov. Uvoľnenie viacerých rastových faktorov podporuje fibromuskulárnu odpoveď.

III. typ poškodenia — je charakterizovaný denudáciou endotelu s poškodením intimy aj média. Vzniká porušením integrity aterosklerotickej lézie, spravidla fisuráciou, s následnou intraluminálnou trombózou — čo sa klinicky môže prejaviť akútnymi koronárnymi syndrómami. Pri tomto type poškodenia vzniká niekedy len (intra)murálna trombóza menšieho rozsahu, ktorej fibromuskulárna organizácia môže spôsobovať pomalú progresiu aterosklerózy — klinicky často asymptomatickú (58).

2. Akumulácia monocytov, tvorba makrofágov a cytolýza

Z prác experimentálnej aj spontánnej aterogenézy je známe, že monocytov prechádzajú cez endotel, akumulujú sa v subendotelovom priestore intimy, kde fagocytózou lipidov sa transformujú na makrofágy a penové bunky (76, 81, 82). Výskyt monocytov v intime sa považuje za jednu z najčastejších zmien aterosklerózy (58, 84).

Molekulové mechanizmy adhézie a migrácie monocytov do tepnovej steny nie sú presne známe, ale zúčastňujú sa na nich napríklad niektoré adhezívne glykoproteíny na povrchu monocytov a niektoré chemotaktické faktory, napríklad monocytový chemotaktický proteín-1 (MCP-1). Vzhľadom na mitogénny môžu makrofágy produkovať makrofágový rastový faktor (macrophage-derived growth factor — MDGF).

Za kritický membránový receptor zodpovedný za príjem LDL-cholesterolu v makrofágoch sa považuje najmä „scavenger“ receptor, ktorý nie je spätnoväzbový a konštantne prijíma modifikované, oxidované nízkodenzitné lipoproteíny (LDL) a lipoproteín a (Lp(a)) do makrofágov (9, 41, 78, 81, 82, 98). To vyvoláva alteráciu až deštrukciu (cytolýzu) týchto buniek s uvoľnením voľných kyslíkových radikálov, enzýmov (napríklad kolagenázy, elastázy) a ďalších látok, ktoré môžu spôsobiť II. a III. typ vaskulárneho poškodenia (58).

3. Akumulácia lipidov

Charakteristickým znakom včasnej aterosklerózy je ukládanie (depozícia) cholesterolu a jeho esterov v tepnovej stene (58, 84) ako následok dysbalancie influxu a efluxu cholesterolu. Vaskulárnu akumuláciu cholesterolu regulujú dva hlavné mechanizmy: prvý mechanizmus je aktívny a závisí od špecifických receptorov v membráne tepnových buniek, druhý je pasívny a nezávisí od receptorov (8, 9, 41, 57, 61, 86, 88, 91)

Na interakcii medzi plazmatickými lipoproteínmi a bunkami sa zúčastňuje niekoľko špecifických membránových receptorov: receptor LDL (apoB/E), receptor chylomikrónových zvyškov (apoE), receptor B-VLDL, receptor acetyl-LDL („scavenger“) a HDL-receptor (9). Je už dobre známe, že deficit aktivity LDL-receptorov, ako je to pri familiárnej hypercholesterolemii, je spojený s vysokými hladinami LDL v krvi a predčasným vznikom aterosklerózy. Zvýšenie plazmatickej hladiny LDL môže indukovať vaskulárne poškodenie I. typu (58) a pasívny alebo aktívny (od receptorov nezávislý) vstup do tepnovej steny, kde sa natívne alebo modifikované LDL inkorporujú do makrofágov a/alebo do extracelulárnej matrice (9, 41, 57, 76, 81, 82, 86). Monocyty/makrofágy prijímajú aktívne LDL cestou LDL-receptora len veľmi pomaly, bez tvorby depozit cholesterolu. Na druhej strane sa chemicky modifikované alebo oxidované LDL rýchlo prijímajú acetyl-LDL („scavenger“ receptormi aj B-VLDL-receptormi za vzniku penových buniek. Zistilo sa, že všetky hlavné bunky tepnovej steny môžu modifikovať natívne LDL do formy rozpoznateľnej „scavenger“ receptormi (9).

Excesívna akumulácia modifikovaných LDL vyvoláva potom kaskádu zmien spôsobujúcich II. a III. typ vaskulárneho poškodenia (58).

4. Trombocyty a rastové faktory

V oblasti vaskulárneho poškodenia nastáva adhézia až agregácia trombocytov s uvoľnením viacerých látok, vrátane trombocytového rastového faktora (platelet-derived growth factor — PDGF), čo je hlavný stimulátor migrácie, akumulácie a proliferácie

cie hladkých svalových buniek, resp. rastu aterosklerotických lézií, na čom sa zúčastňujú aj ďalšie rastové faktory a mechanizmy (14, 15, 41).

Význam trombocytov v trombogéze opisujeme ďalej.

5. Proliferácia hladkých svalových buniek

Hladké svalové bunky (myocyty) vyjadrujú rôzny fenotyp. V mladých vyvíjajúcich sa tepnách majú schopnosť proliferovať a syntetizovať („syntetický“ typ) veľké množstvo kolagénu, elastínu a glykoproteínov. V tepnách dospelého človeka je ich hlavnou funkciou regulácia tenzie tepnovej steny („kontraktilný“ účinok), môžu sa však modulovať naspäť do „syntetického“ typu, a tak sa zúčastňovať na aterogéze (9, 37, 41).

6. Syntéza extracelulárnej matrix

Zvýšenú syntézu fibrózneho tkaniva v tepnách pri ateroskleróze reguluje hladké svalstvo, ktoré je stimulované viacerými rastovými faktormi, napríklad trombocytovým rastovým faktorom — PDGF (platelet-derived growth factor), endotelovým rastovým faktorom — ECGF (endothelial-cell growth factor), fibroblastovým rastovým faktorom — FGF (fibroblast growth factor), makrofágovým rastovým faktorom — MDGF (macrophage-derived growth factor), rastovým faktorom hladkého svalstva — SDGF (smooth-muscle-cell-derived growth factor) atď. Tento proces potencuje aj nedostatok faktorov podobných heparínu — HLF (heparin-like factors), ktoré normálne produkuje intaktný endotel a ktoré inhibujú hyperpláziu a hypertrofiu buniek média. Fibrózne tkanivo aterosklerotických lézií sa skladá z bunkovo-fibrózneho, denzného a riedkeho fibrózneho väziva, ktoré obsahuje kolagén typu I, III s vysoko trombogénnymi vlastnosťami (9, 41).

Patologickoanatomické zmeny pri ateroskleróze sa tradične udávajú v troch základných stupňoch (štádiách):

1. *lipidové lézie* — sú ploché alebo mierne vyvýšené, mäkké ložiská (prúžky, škvrny, pláty) žltkastej farby podmienené zvýšeným obsahom lipidov;

2. *fibrózne (fibrolipidové, fibromuskulárne) lézie* — sú vyvýšené, tuhé, belavožltkasté alebo sivé ložiská (pláty) podmienené zmnžením väziva a proliferáciou buniek hladkého svalstva;

3. *komplikované lézie* — sú aterosklerotické pláty so zmenami nielen v intime, ale aj v médiu, s fisuráciou (ruptúrou), trombózou, nekrózou, hemorágiami, kalcifikáciami, prípadne ďalšími zmenami (85, 95).

Sekvenciu včasných histomorfologických zmien pri spontánnej ateroskleróze opísal roku 1989 Stary (84), ktorý rozlišuje päť typov včasných aterosklerotických lézií:

I. typ — makroskopicky je nezistiteľný; mikroskopicky sa v intime nachádza väčší počet makrofágov pochádzajúcich z krvných monocytov, v cytoplazme ktorých sa nachádzajú častice oxidovaných lipidov;

II. typ — makroskopicky zistiteľný farbením Sudanovou IV; mikroskopicky sú v intime už typické penové bunky. Lipidy sú teda prevažne intracelulárne, len minimálne množstvo je extracelulárne;

III. typ — makroskopicky mierne vyvýšené tukové prúžky; mikroskopicky sú dokázateľné extracelulárne disperzne rozložené ložiská lipidov;

IV. typ — extracelulárne uložené lipidy splyvajú v makroskopicky aj mikroskopicky viditeľné jadro — ateróm;

V. typ — fibrolipidová lézia skladajúca sa z lipidového jadra a fibrózneho krytu (čiapky). V niektorých prípadoch s menšou akumuláciou lipidov je lézia fibromuskulárna (84, 85).

Neskorá aterogéza — porušenie integrity aterosklerotickej lézie a vznik nestabilného plátu

Ukazuje sa, že niektoré aterosklerotické pláty sú aj niekoľko rokov „stabilné“ a podmieňujú stacionárnu (fixnú) alebo len pomaly progredujúcu stenózu koronárnych tepien.

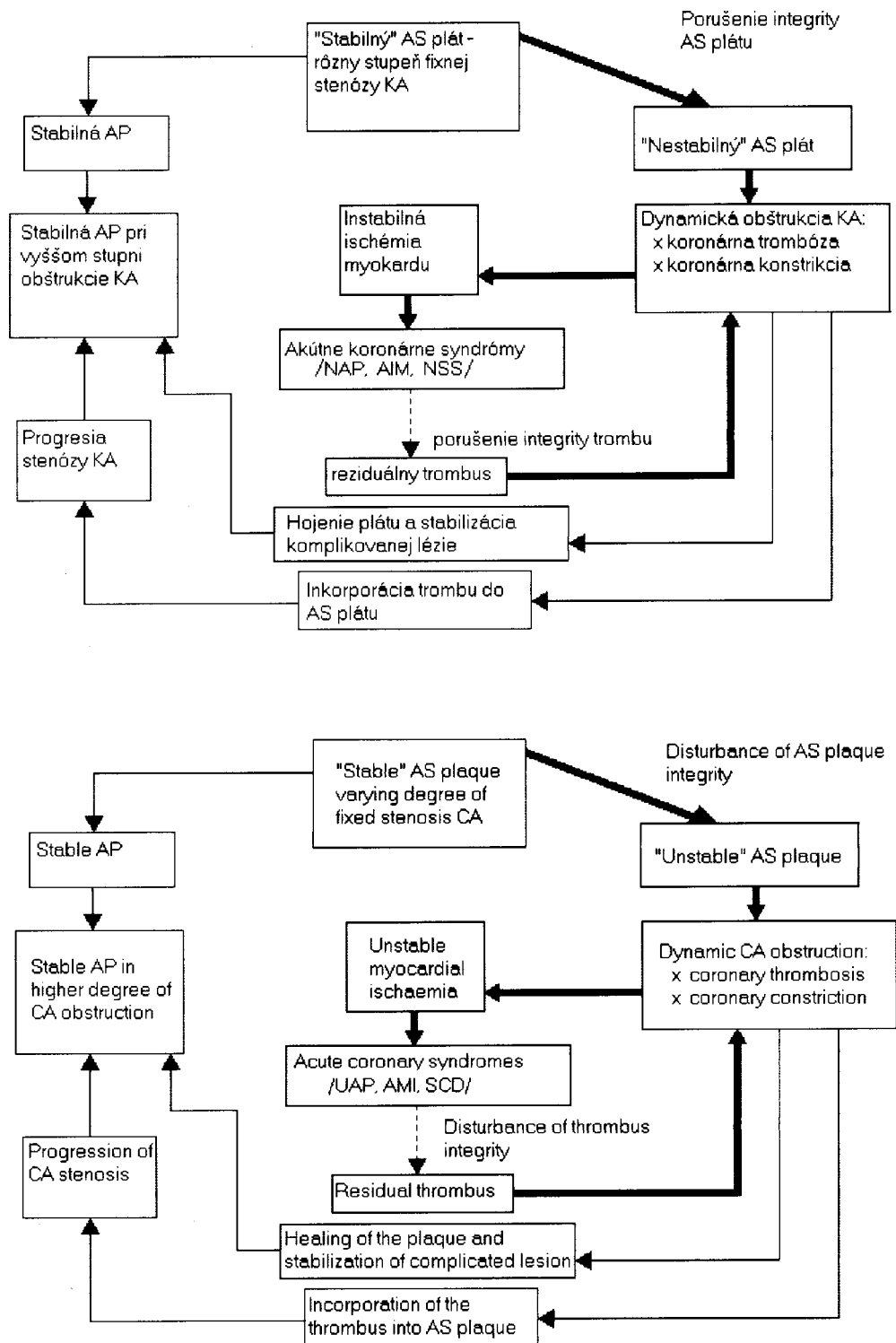
K lepšiemu pochopeniu neskoréj aterogézy koronárnych tepien a akútnych koronárnych syndrómov, ktoré sú prvým klinickým prejavom ischemickej choroby srdca až u 30 % chorých (79), prispeli v posledných rokoch okrem histomorfologických štúdií (2, 20, 22, 24, 25, 26, 32, 33, 34, 35, 40, 62, 89) aj poznatky získané z angiografických (koronarografických) štúdií (2, 4, 5, 16, 23, 24, 25, 38, 48, 56, 96), angioskopických vyšetrení (60, 80, 89) a z ďalších klinických aj experimentálnych štúdií.

Porušenie integrity aterosklerotického plátu (obr. 1) fisúrou (trhlinou, puklinou), disrupciou, či ruptúrou (prasknutím) alebo ulceráciou fibrózneho krytu ho mení na tzv. nestabilný aterosklerotický plát s tvorbou trombu, čo spolu s vazokonstrikciou spôsobí rôznu stupeň tzv. dynamickej (instabilnej) obštrukcie koronárnej tepny (6, 18, 19, 27, 28, 37, 42, 43, 59, 64, 65). Táto môže vyvolať instabilnú ischémiu myokardu, ktorá je ďalším základným patofyziologickým podkladom všetkých foriem akútneho koronárneho syndrómu (10, 79).

Fisúra (ruptúra) vzniká najčastejšie na okrajoch plátov v mieste spojenia (junkcie) excentricky vyčnievajúceho aterosklerotického plátu s normálnou stenou artérie alebo na vrchole krytu plátu, k čomu prispieva infiltrácia fibrózne „čiapky“ penovými bunkami a makrofágmi. Predilekčne vniká v mäkkých plátoch s veľkým obsahom amorfnej drviny a extracelulárnych lipidov a naopak nižším obsahom bunkovo-fibrózneho väziva a aj v bohato vaskularizovaných plátoch (25, 34).

Závažné a prekvapujúce bolo zistenie, že fisúrovať môžu často aj pláty spôsobujúce stenózu menšiu ako 50 %, teda tie, ktoré sa nepovažovali za kritické či významné. Ak následne vznikne úplná obštrukcia koronárnej tepny a akútny infarkt myokardu, tento dej sa nazýva „jump-up“ fenomén (3, 4, 5, 24, 25, 40, 73).

Mechanizmy porušenia integrity (fisurácie, ruptúry, ulcerácie) aterosklerotického plátu, resp. III. typu vaskulárneho poškodenia podľa Ipa a spol. (58) nie sú všetky ešte presne známe. Predpokladá sa vplyv zvýšeného povrchového napätia na aterosklerotickej lézii pri vysokých strihových silách pri turbulentnom prúdení v mieste závažnej stenózy, ďalej vplyv mechanického stresu pri vzostupe krvného tlaku (diurnálne zmeny, cvičenie), vazokonstrikcii, ohyboch a krútení tepien (20, 22). Aktivácia makrofágov s uvoľnením viacerých enzýmov a toxických látok môže erodovať aterosklerotický plát z vnútra (81, 82). Zvýšená neovaskularizácia plátov, ktorá vzniká proliferáciou vasa vasorum, môže mať význam pri fisurácii buď tým, že spôsobí krvácanie do plátu, alebo privádza celulárne a/alebo humorálne mediátory, ktoré prispievajú k fisurácii (2, 3, 22).



Obr. 1. Schematické znázornenie patogenézy nestabilného aterosklerotického plátu a akútnych koronárnych syndrómov. AS — aterosklerotický, KA — koronárna artéria, AP - angina pectoris, NAP — nestabilná angina pectoris, AIM - akútny infarkt myokardu, NSS — náhla srdcová smrť. Vysvetlenie v texte.

Fig. 1. Scheme of the pathogenesis of unstable atherosclerotic plaque and of acute coronary syndromes. AS — atherosclerotic, CA — coronary artery, AP - angina pectoris, UAP — unstable angina pectoris, AMI - acute myocardial infarction, SCD — sudden cardiac death. See text.

Za potenciálne faktory fisurácie sa považuje porušenie tromboticko-antitrombotickej rovnováhy, chemické a metabolické zmeny, napríklad prolongovaná hyperlipoproteinémia, zvýšené hladiny angiotenzínu, ketolátok (pri diabetes mellitus), imunokomplexy, fajčenie, bunky zápalovej fázy a ich humorálne produkty, zvýšená fragilita kolagénu typu I, III a iné (2, 3, 22, 72, 79, 90, 94).

Faktory a mechanizmy dynamickej obštrukcie koronárnej tepny pri nestabilnom aterosklerotickom pláte

Porucha integrity aterosklerotickej lézie môže náhle zmeniť geometriu stenózy koronárnej artérie, a tak mechanicky zväčšiť stupeň intraluminálnej obštrukcie. Ešte výraznejším následkom je spustenie dynamických mechanizmov artériovej obštrukcie, t.j. vazokonstrikcie a trombogenézy (79).

I. Abnormálny vazomotorický tonus (vazokonstrikcia, vazospazmus)

Endotel koronárnych artérií môže modulovať cievny tonus uvoľňovaním jednak vazodilatačných látok, napríklad endotelového relaxačného faktora (EDRF) a prostacyklínu (PGI₂), aj vazokonstrikčných látok, napríklad endotelínu (12, 73).

Pri ateroskleróze koronárnych artérií je vazomotorická odpoveď na endotel-dependentné vazodilatátory otupená alebo paradoxne zmenená na vazokonstrikciu (17, 30, 41). Už I. typ vaskulárneho poškodenia podľa Ipa a spol. (58), teda dysfunkcia endotelu, spôsobuje nedostatočné uvoľňovanie endotelového relaxačného faktora (EDRF) a/alebo nadmerné uvoľňovanie endotelínu, čo vyvoláva hyperreaktivitu hladkých svalových buniek koronárnych artérií. Aktivácia trombocytov a monocytov pri fisurácii aterosklerotického plátu (III. typ vaskulárneho poškodenia) s uvoľnením rôznych vazoaktívnych látok tiež vyvoláva, alebo potencuje vazokonstrikciu (58).

Klinické pozorovania, že endotel-independentné vazodilatátory, ako napríklad nitráty, znižujú výskyt epizód ischemie pri instabilnej ischemii myokardu, svedčia tiež o určitej úlohe koronárnej vazomotoriky v jej patogenéze. Obmedzený účinok týchto liekov v redukcii rizika náhleho srdcovej smrti a akútneho infarktu myokardu však nasvedčuje tomu, že iné mechanizmy sú dôležitejšie ako vazokonstrikcia (24, 25, 79).

II. Koronárna trombogenéza

Etiopatogenéza trombózy v koronárnych tepnách je veľmi zložitá, pretože trombogenéza je multifaktoriálnym procesom, pri ktorom sa zúčastňuje veľa nepriamych aj priamych predisponujúcich faktorov klasického Virchowovho trias (1. cievna stena, 2. reologické faktory, 3. stav hemokoagulácie), obdobne ako aj v iných cievnych oblastiach (12, 13, 14, 15, 22).

1. Faktory cievnej stený

Po porušení integrity aterosklerotického plátu ovplyvňujú trombogenézu viaceré vaskulárne faktory (6, 12, 20, 22, 27, 55):

a) hĺbka lézie: hlboká lézia pri III. type vaskulárneho poškodenia (58), zasahujúca pod lamina elastica interna, je na rozdiel od II. typu vaskulárneho poškodenia závažnejšia, lebo obnažuje väčšie množstvo trombogénneho materiálu, umožňuje vznik aj

intramurálneho trombu s následným zväčšením nestabilného aterosklerotického plátu, uplatnením sa strihových síl a vazokonstrikcie;

b) plocha a konfigurácia lézie: všeobecne platí, že čím rozsiahlejšia lézia, tým je možnosť vzniku trombózy väčšieho rozsahu;

c) typ kolagénu: kolagén typu I, III, ktorý sa vyskytuje v aterosklerotických plátoch a v médií, je vysokotrombogénny. Kolagén typu IV, V, ktorý sa vyskytuje v intíme, je takmer netrombogénny;

d) tkanivový tromboplastín: nachádza sa vo fibróznom kryte aterosklerotického plátu, viac v médií a najviac v adventícii. Stimuluje koaguláciu vonkajšou (extrinsic) cestou koagulačného systému;

e) lipidy: amorfná drvína a extracelulárne lipidy, obzvlášť ich oxidačné produkty v aterosklerotickom pláte, sú účinným stimulatorom koagulácie;

f) obsah trombínu v lézii: závisí hlavne od počtu predchádzajúcich epizód (recidív) vaskulárneho poškodenia II. a III. typu (58, 66). Trombín je najsilnejší fyziologický aktivátor trombocytov, ktoré potom uvoľňujú doštičkový faktor 4 s antiheparínovým účinkom (12, 13, 14, 15). Aj v koagulačnej kaskáde má trombín kľúčové postavenie. Konvertuje fibrinogén na fibrín, ktorý následne stabilizuje aktiváciou faktora XIII. Tvorbu trombínu stimuluje aktivačný protrombinázový komplex (Xa+Va+Ca²⁺) naviazaný na membránu trombocytov. Trombín aj aktivuje faktor V na Va, ktorý spolu s membránou trombocytu chráni faktor Xa pred inhibíciou komplexom heparín—antitrombín III. Takto trombín zvyšuje svoju vlastnú tvorbu (13, 35, 55);

g) dysfunkcia endotelu až deendotelizácia: je významným trombogénnym faktorom, pre zníženie až stratu antiadhezívnych, antiagregačných, vazodilatačných, antimitogénnych aj ďalších látok, napríklad EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor), prostacyklín PGI₂, EDRF (endothelium-derived relaxing factor), HLF (heparin-like factors) a iné (12, 31).

Takýmito mechanizmami sú potom stimulované aj bunky médiu, čo sa opísalo v predchádzajúcom texte.

2. Reologické faktory

K hlavným trombogénnym hemoreologickým faktorom patrí: zvýšená viskozita plazmy (predovšetkým, ak je podmienená hyperfibrinogémiou), zvýšený hematokrit, leukocytóza, zvýšená celulóza agregácia a znížená deformovateľnosť erytrocytov a leukocytov. Kritické zmenšenie priemeru koronárnej artérie aterosklerotickým plátom spôsobuje okrem iného aj zrýchlenie krvného toku. Pri stúpajúcej rýchlosti krvného prúdu sa zvyšuje tlak smerom dopredu (kinetická energia), ale podľa Bernoulliho princípu sa pritom znižuje laterálny tlak (tlaková energia) k nulovým, prípadne až negatívnym hodnotám. Tento negatívny laterálny tlak môže pôsobiť na nestabilný aterosklerotický plát podobne ako výveva, a tým vyvolávať ďalšiu progresiu tepnovej stenózy až do prípadnej obliterácie. Vysoká rýchlosť toku má aj iné následky: erytrocyty napríklad vytlačujú trombocyty na perifériu krvného prúdu k tepnovej stene, kde sa deponujú v miestach vaskulárneho poškodenia. K deponovaniu a aktivácii trombocytov prispievajú aj vysoké strihové rýchlosti, ktoré zvyšujú obsah povrchového ADP. Lokálne strihové rýchlosti zvyšujú aj vazokonstrikcia, zmena laminárneho prúdenia krvi na turbulentné atď. (6, 55). Stáza krvi,

ktorá vzniká hlavne za obštrukciou koronárnej artérie, je všeobecne dobre známy samostatný trombogénny reologický faktor vzniku a najmä narastania (progresie) trombozy.

3. Trombocyty a tromboticko-antitrombotický stav

Trombocyty majú v trombogenéze zásadný význam prostredníctvom procesov adhézie, agregácie a aktivácie koagulačnej kaskády.

Adhézia trombocytov je sprostredkovaná interakciou ich adhezívnych glykoproteínových receptorov (integrínov) s niektorými zložkami subendotélia buď priamo (glykoproteín Ia je receptorom pre kolagén), buď nepriamo — prostredníctvom von Willebrandovho faktora (kofaktor adhezívnosti trombocytov).

Von Willebrandov faktor sa na jednej strane viaže na kolagén (hlavne typu I a III) a nekolagénové zložky subendotélia (heparínu podobné látky a sulfonované glykolipidy), na druhej strane sa viaže na integríny trombocytov. Glykoproteín Ib je pre adhéziu esenciálny, najmä pri vysokých strihových silách a navyše je aj receptorom trombocytov pre trombín (13, 14). Glykoproteín IIb/IIIa je príležitostný adhezívny receptor, ktorý okrem von Willebrandovho faktora reaguje aj s inými adhezívnymi molekulami, ako sú fibrinogén, fibronektín, vitronektín (13, 14).

Agregácia trombocytov je sprostredkovaná väzbou fibrinogénu, von Willebrandovho faktora a fibronektínu s glykoproteínovými receptormi trombocytov typu IIb/IIIa. Pri vysokých strihových silách má von Willebrandov faktor pre agregáciu väčší význam ako fibrinogén (71).

Trombocytové agregáty (biele, včasné doštičkové tromby) môžu spontánne disagregovať alebo naopak (mikro)embolizovať (71). Tieto trombocytové mikroemboly sa vyskytujú asi u 50 % chorých s náhlou srdcovou smrťou. Zisťujú sa hlavne v malých artériách a arteriolách v distálnom riečisku koronárnych artérií, v ktorých proximálne vznikol nestabilný aterosklerotický plát; môžu limitovať tvorbu kolaterál, môžu byť spojené aj s roztrúsenými ložiskami nekrózy myokardu a pochopiteľne môžu byť aj spúšťačom fatálnych dysrýmií (14, 15, 26, 32, 33, 34, 35, 96).

Trombocyty, ktoré sa uvedenými procesmi aktivovali, podliehajú degranulácii (ADP, doštičkové faktory 1–4, sérotonín a iné) a v ich membráne sa zvýšene syntetizuje tromboxán TxA_2 (71). Tieto látky vyvolávajú vazokonstrikciu a mohutne podporujú trombogenézu. Membrána trombocytov uľahčuje interakcie koagulačných faktorov vo vnútornom (intrinsic) aj tzv. spoločnom koagulačnom systéme.

Dôkazom aktivácie trombocytov u chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami môže byť zvýšenie hladiny produktov ich aktivácie faktora 4, metabolitov tromboxánu a podobne (2, 3, 11, 20, 96).

Aktivácia hemokoagulačnej kaskády je finálnou fázou tvorby artériového trombu (13, 51, 52, 53, 54, 55, 66, 67, 68, 69, 70). Vytvorený fibrín stabilizuje včasný trombocytový trombus a vzniká konsolidovaný trombocytový (trombocytovo-fibrínový) trombus.

Vo vývoji koronárneho trombu sa rozširujú tri štádiá (27):

1. intrainimálny trombus (ohraničený na fisúru, či ruptúru aterosklerotického plátu);
2. intraluminálny neokluzívny trombus;
3. intraluminálny okluzívny trombus.

Z časového hľadiska môže byť trombus tranzitórny (napríklad pri nestabilnej angina pectoris), alebo perzistujúci (napríklad pri akútnom infarkte myokardu). Za takouto prekážkou prevláda separácia toku krvi s turbulentným prúdením a nízkymi strihovými silami a vzniká červený (stagnačný) trombu pozostávajúci prevažne z erytrocytov vo fibrínovej sieti (35). Niektoré tromby majú vrstevitú štruktúru, čo poukazuje na ich epizodický rast, ktorý môže byť modifikovaný fragmentáciou trombu a jeho periférnou embolizáciou (22, 26, 32, 33, 34, 35, 38, 40, 48, 96). Vzájomné zložité interakcie medzi cievnu stenou a krvou môžu spôsobovať spontánnu trombolýzu alebo retrombozu (47, 55).

Reziduálny trombus po endogénnej (ale aj exogénnej) trombolýze má veľký klinický význam, pretože je ešte trombogénnejším substrátom ako vaskulárne poškodenie pri instabilnom aterosklerotickom pláte (47, 55). Obsahuje totiž trombín viazaný na fibrín, ktorý má vyššiu koagulačnú aktivitu ako voľný plazmatický trombín (13, 55). Navyše spôsobuje perzistujúcu stenózu koronárnej artérie s nepriaznivými reologickými faktormi, ktoré sú opísané vyššie. Pri porušení integrity trombu (napríklad katetrizáciou, angioplastikou, trombolýzou a podobne) dochádza k expozícii vysoko trombogénneho substrátu s viazaným trombínom (55). Na jeho aspoň čiastočnú inhibíciu by bolo treba niekoľkonásobné zvýšenie dávky heparínu v porovnaní s dávkou potrebnou na inhibíciu voľného plazmatického trombínu (70), čo pochopiteľne v klinickej praxi nie je možné. Okrem toho trombínom sprostredkovanú aktiváciu trombocytov viazaných na fibrín nemožno blokovat kyselinou acetylsalicylovou (68). Tieto fakty môžu odôvodňovať relatívne vysoký výskyt (5–20 %) reoklúzie po trombolytickej liečbe akútneho infarktu myokardu.

Vazokonstrikcia uzatvára spravidla bludný tým, že vedie k stáze krvi a ďalšej trombogenéze (10) (obr. 1).

Nepriamym dôkazom koronárnej trombozy je zvýšenie hladiny niektorých látok v krvi, napríklad fibrinopeptidu A (FPA), monoméru a diméru fibrínu a iných. Pri znížení fibrinolytickej aktivity je napríklad znížená aktivita tkanivového plazminogénneho aktivátora (t-Pa) (11, 14, 15, 96).

Morfologická charakteristika nestabilného aterosklerotického plátu

Pri angioskopickom vyšetrení sa pri akútnych koronárných syndrómoch s nestabilným aterosklerotickým plátom zisťuje namiesto hladkého povrchu „stabilných“ plátov — hrboľatý, nerovný povrch; namiesto sivobielej farby dominuje žltá farba (sivožltá, sýtožltá, žltočervená, žltoružová) s bielym, červeným, či ružovým trombom (60, 80, 89).

Tradičné kvantitatívne angiografické ukazovatele závažnosti koronárnej aterosklerózy (počet koronárných artérií so signifikantnou stenózou, diameter stenózy v percentách, absolútna hodnota (v mm^2) minimálnej plochy prierezu koronárnej artérie v mieste najväčšej stenózy, dĺžka stenózy, prítomnosť, či neprítomnosť kolaterál atď.) neumožňujú spoľahlivo oddiferencovať nestabilný aterosklerotický plát a chorých so stabilnou formou ischemickej choroby srdca od akútnych koronárných syndrómov (2, 4, 5, 40)

Detailná kvalitatívna morfologická analýza aterosklerotického plátu pri koronarografii je prognosticky dôležitejšia ako kvantitatívne zhodnotenie. U chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami sa najčastejšie zisťuje excentrický, asymetrický plát (stenó-

za) s previsnutými alebo nepravidelnými okrajmi, intraluminálnymi prejasneniami alebo defektmi kontrastnej náplne. Menej často sú excentrické pláty symetrické a hladké (4, 5, 38, 48, 96). Excentrický aterosklerotický plát umožňuje tonické zmeny lúmenu s potenciálnym uplatnením sa koronarpazmu a vzniku „jump-up“ fenoménu (3, 4, 5, 24, 25, 40, 73), ktorý je už vyššie opísaný. Len zriedkavo sa pri akútnych koronárnych syndrónoch vyskytuje difúzny alebo koncentrický plát, pri ktorom je stenóza spravidla fixná, k čomu prispieva aj atrofia média (4, 5, 38, 48, 96).

Stručne ešte o patologickoanatomických (histomorfologických) zmenách pri jednotlivých akútnych koronárnych syndrónoch (62).

Pri nestabilnej angina pectoris sa zisťuje komplikovaná aterosklerotická lézia (85, 95), pri ktorej je takmer vždy viacanálový lúmen artérie, čo sa považuje za špecifický indikátor trombotického procesu v minulosti (27). Trombus je obvykle trombocytový, neokluzívny a tranzitórny.

Pri akútnom infarkte myokardu je komplikovaná aterosklerotická lézia bohatá na amorfnú drvinu s vysokým obsahom extracelulárnych lipidov. Trombus je takmer vždy červený (stagnačný), okluzívny a perzistujúci. Pri dobre vyvinutom kolaterálnom obehu, pri spontánnej trombolýze a reperfúzii a pri uvoľnení vazospazmu môže byť infarkt myokardu netransmurálny (non-Q). Preto aj morfológia môže byť podobná ako pri nestabilnej angina pectoris.

Náhla srdcová smrť môže vzniknúť počas krátkej i prolongovanej obštrukcie koronárnych artérií alebo pri embolizácii trombocytových agregátov z akútnych aterosklerotických lézií (podobajúcim sa léziám pri nestabilnej angina pectoris) do distálneho riečiska. Riziko fatálnych komorových dysrytmii je vyššie u osôb s anatomicko-elektrickým substrátom pre ich vznik alebo udržovanie (24, 25, 26, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 92, 97).

Instabilná ischemia myokardu

Ischemia myokardu je dynamickým procesom. Zníženie prietoku krvi v koronárnych artériách a zvýšené požiadavky myokardu na kyslík nie sú jej jedinými determinantami. Sú to len iníciaľne stimuly, ktoré už pred, počas aj po ischemii myokardu môžu ovplyvňovať viaceré metabolické, neurohumorálne, hemodynamické, protromboticko-antitrombotické a ďalšie faktory (21).

Najčastejšou príčinou postupného aj náhleho zníženia prietoku krvi v koronárnych artériách je ateroskleróza. K základným kompenzačným mechanizmom, ktoré umožňujú zachovávať adekvátny prietok krvi, patrí nielen kolaterálny cievny systém, ale aj kompenzačné rozširovanie prievitu aterosklerotických koronárnych artérií — arteriálna expanzia, ktorá sa tiež považuje za znak regresie aterosklerózy (50, 87).

Kritické zníženie prietoku krvi pri akútnych koronárnych syndrónoch je spôsobené hlavne náhlou zmenou morfológie samotného aterosklerotického plátu a komplexnými faktormi a mechanizmami dynamickej obštrukcie koronárnej artérie. Odpoveď na porušenie integrity aterosklerotického plátu pritom modulujú predovšetkým viaceré lokálne a/alebo systémové trombotické (proagregačné a prokoagulačné) a antitrombotické (antiagregačné a antikoagulačno-fibrinolytické) faktory a aktuálny vazomotorický tonus koronárnych artérií (2, 3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 17, 20, 22, 24, 25, 26, 32, 33, 34, 35, 41, 76, 79).

Zvýšené požiadavky myokardu na kyslík sú aj v dôsledku rýchlejšej frekvencie akcie srdca, vyššieho krvného tlaku, vyššieho plniaceho tlaku ľavej komory srdca a vyššej hladiny katecholamínov, čo pri ateroskleróze koronárnych artérií (od dysfunkcie endotelu až po komplikované lézie) môže viesť k ischemii myokardu. U zdravého človeka všetky tieto faktory spôsobujú zvýšenie koronárneho prietoku krvi.

U chorého človeka, ktorý má okrem aterosklerotických tepien aj zdravé tepny, zvýšenie prietoku krvi v normálnych (endotel-dependentných) tepnách a pokles prietoku v aterosklerotických (endotel-independentných) tepnách môže spôsobiť koronárny „steal“ syndróm (21).

Ischemia myokardu ďalej zvyšuje frekvenciu akcie srdca, plniaci tlak ľavej komory srdca a hladinu katecholamínov, čo spolu so zvýšením krvného tlaku vedie k zvyšovaniu požiadaviek na kyslík a zvyrazňuje nežiaduci circulus vitiosus (21, 42, 79).

Možno konštatovať, že porušenie integrity aterosklerotickej lézie a vznik nestabilného aterosklerotického plátu sú kritickým bodom disociácie stabilnej a instabilnej ischemie myokardu (10, 32, 35).

Lepšie poznanie patogenézy aterosklerózy a akútnych koronárnych syndrómov umožňuje optimalizáciu preventívnych a liečebných, konzervatívnych a radikálnych postupov, ktoré zabraňujú vzniku, progresii a ďalším komplikáciám a zlepšujú bezprostrednú aj dlhodobú prognózu chorých (1, 7, 11, 20, 44, 45, 75, 92, 100).

Prevenia a liečba aterosklerózy musí byť komplexne antiaterogénna (43), predovšetkým však endotelprotektívna, resp. celulóprotektívna (12, 43, 99), antilipidogénna (88, 94) a antitrombogénna (36, 46, 52, 53, 54, 63, 74). Nesmie byť alternatívna: jedna nenahradí inú.

Vzhľadom na obrovský význam trombózy pri akútnych koronárnych syndrónoch prebieha v súčasnosti intenzívny výskum hlavne priamych inhibítorov trombínu (hirudín, hirugén, hirulóg, argatrobán atď.), inhibítorov syntézy tromboxánu (nielen na úrovni cyklooxygenázy, ale predovšetkým tromboxánsyntázy), blokátorov trombinových receptorov, monoklonových protilátok, resp. syntetických peptidov, ktoré sa viažu na glykoproteínový receptor IIb/IIIa (antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa), monoklonových protilátok proti von Willebrandovmu faktoru a podobne (36, 46, 52, 53, 54, 63, 74). Tieto a ďalšie látky predstavujú nový patogeneticky zdôvodnený prístup k prevencii a liečbe artériovej trombózy, resp. nestabilného aterosklerotického plátu.

Literatúra

1. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology (American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures/Subcommittee to Develop). *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 16, 1990, č. 2, s. 249—292. **2. Alpert D.H., Hirsh P.D., Cowley M.J., Vertovec G.W.:** Angiographic demonstration of plaque fissure associated with acute coronary occlusion. *Amer. Heart J.*, 117, 1989, č. 1, s. 185—186. **3. Alpert J.S.:** The pathophysiology of acute myocardial infarction. *Cardiology*, 76, 1989, č. 2, s. 85—95. **4. Ambrose J.A., Winters S.L., Arora R.R., Eng A., Riccio A., Gorlin R., Fuster V.:** Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 7, 1986, č. 3, s. 472—478. **5. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D., Hjelmahl-Monsen**

- C.E., Leavy J., Weis M., Borricio S., Gorlin R., Fuster V.: Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 12, 1988, č. 1, s. 56–62. **6. Ambrose J.A.:** Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical resantation different? *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 19, 1992, s. 1653–1658. **7. Anderson H.V., King S.B.:** Modern approaches to the diagnosis of coronary disease. *Amer Heart J.*, 123, 1992, č. 5, s. 1312–1323. **8. Anit-skchow N., Chalатов S.:** Über experimentelle cholesterinase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zbl. Allg. Pathol. Anat.*, 24, 1913, č. 1 (cit. podľa 9). **9. Badimon J.J., Fuster V., Chesebro J.H., Badimon L.:** Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. *Circulation*, 87, 1993, č. 3, Suppl. II, s. II-3–II-16. **10. Bashour T.T., Myler R.K., Andrease G.E., Stertzer S.H., Clark D.A., Ryan C.J.M.:** Current concepts in unstable myocardial ischemia. *Amer. Heart J.*, 115, 1988, č. 4, s. 850–861. **11. Becker R.C., Gore J.M., Alpert J.S.:** Postinfarction unstable angina. Pathophysiologic basis for current treatment modalities. *Cardiology*, 76, 1989, č. 2, s. 144–157. **12. Becker R.C.:** Seminars in thrombosis, thrombolysis, and vascular biology. 1. The vascular endothelium. *Cardiology*, 78, 1991, č. 1, s. 13–22. **13. Becker R.C.:** Seminars in thrombosis, thrombolysis, and vascular biology. 2. Coagulation and thrombosis. *Cardiology*, 78, 1991, č. 3, s. 257–266. **14. Becker R.C.:** Seminars in thrombosis, thrombolysis, and vascular biology. 3. Platelet activity in cardiovascular disease. *Cardiology*, 79, 1991, č. 1, s. 49–63. **15. Becker R.C.:** Seminars in thrombosis, thrombolysis, and vascular biology. 4. Fibrinolysis. *Cardiology*, 79, 1991, č. 3, s. 188–210. **16. Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B., Brown J., Brown L., Cheitlin M.D., Concannon C.A., Cowan M., Edwards C., Fuster V., Goldman L., Green L.A., Grines C.L., Lytle B.W., McCauley K.M., Mushlin A.I., Rose G.C., Smith III E.E., Swain J.A., Topol E.J., Willerson J.T.:** Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation*, 90, 1994, č. 1, s. 613–622. **17. Brown B.G.:** Coronary vasospasm. Observations linking the clinical spectrum of ischemic heart disease to the dynamic pathology of coronary atherosclerosis. *Arch. Intern. Med.*, 141, 1981, č. 6, s. 716–722. **18. Brown B.G., Zhao X.Q., Sacco D.C., Albers J.J.:** Arteriographic view of treatment to achieve regression of coronary atherosclerosis and to prevent plaque disruption and clinical events. *Brit. Heart J.*, 69, 1993, Suppl., s. S48–S53. **19. Cagaň S., Dúbrava J., Spitzerová H., Filová J.:** Patogenéza ischemie myokardu a akútnych koronárných syndrómov. *Vnitřní Lék.*, 38, 1992, č. 12, s. 1145–1153. **20. Clark L.T.:** Atherogenesis and thrombosis: mechanisms, pathogenesis and therapeutic implications. *Amer. Heart J.*, 123, 1992, č. 4, s. 1106–1109. **21. Collins P., Fox K.M.:** Pathophysiology of angina. *Lancet*, 335, 1990, č. 8681, s. 94–96. **22. Constantinides P.:** Cause of thrombosis in human atherosclerotic coronary arteries. *Amer. J. Cardiol.*, 66, 1990, č. 16, s. 37G–40G. **23. Dacanay S., Kennedy H.L., Uretz E., Parrillo J.E., Klein L.W.:** Morphological and quantitative angiographic analyses of progression of coronary stenoses. A comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*, 90, 1994, č. 4, s. 1739–1746. **24. Davies M.J., Thomas A.C.:** Thrombosis and acute coronary — artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *New Engl. J. Med.*, 310, 1984, č. 18, s. 1137–1140. **25. Davies M.J., Thomas A.C., Shah P.K., Pichler M., Berman D.S., Singh B.N., Swan H.J.C.:** Plaque fissuring — the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Brit. Heart J.*, 53, 1985, č. 4, s. 363–373. **26. Davies M.J., Thomas A.C., Path M.R.C., Knapman P.A., Hangartner J.R.:** Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*, 73, 1986, č. 3, s. 418–427. **27. Davies M.J.:** A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*, 82, 1990, Suppl. II, s. 38–46. **28. De Servi S., Arbustini E., Marsico F., Bramucci E., Angoli L., Porcu E., Constante A.M., Kubica J., Boschetti E., Valentini P., Specchia G.:** Correlation between clinical and morphological findings in unstable angina. *Amer. J. Cardiol.*, 77, 1996, č. 1, s. 128–132. **29. Duguis J.B.:** Thrombosis as factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J. Pathol. Bacteriol.*, 58, 1946, s. 207–212 (cit. podľa 41). **30. Dzau V.J., Gibbons G.H., Cooke J.P., Amoigni N.:** Vascular biology and medicine in the 1990s: Scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation*, 87, 1993, č. 3, s. 705–719. **31. Fagin J.A., Forrester J.S.:** Growth factors, cytokines, and vascular injury. *Trends cardiovasc. Med.*, 2, 1992, s. 90–94. **32. Falk E.:** Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaque underlying fatal occlusive thrombi. *Brit. Heart J.*, 50, 1983, č. 2, s. 127–134. **33. Falk E.:** Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*, 71, 1985, č. 4, s. 699–708. **34. Falk E.:** Morphologic features of unstable atherosclerotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Amer. J. Cardiol.*, 63, 1989, č. 10, s. 114E–120E. **35. Falk E.:** Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Amer. J. Cardiol.*, 68, 1991, č. 12, s. 28B–35B. **36. Fiddler G.I., Lumberg P.:** Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptors blockers: a review. *Circulation*, 81, 1990, Suppl. I, s. 69–78. **37. Flugelman M.Y., Virmani R., Correa R., Yu Z.X., Farb A., Leon L.B., Elami A., Fu Y.M., Casscells W., Epstein S.E.:** Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. *Circulation*, 88, 1993, č. 6, s. 2493–2500. **38. Freeman M.L., Williams A.E., Chisholm R.J., Armstrong P.W.:** Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation*, 80, 1989, č. 1, s. 17–23. **39. Fukai T., Koynagi S., Takeshita A.:** Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: Study in patients with no significant coronary stenosis. *Amer. Heart J.*, 126, 1993, č. 6, s. 1305–1311. **40. Fuster V., Badimon L., Cohen M., Ambrose J.A., Badimon J.J., Chesebro J.H.:** Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*, 77, 1988, č. 6, s. 1213–1220. **41. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H.:** The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New Engl. J. Med.*, 326, 1992, č. 4/5, s. 242–250 a 310–318. **42. Gavorník P.:** Ateroskleróza a instabilná ischemia myokardu pri náhlejšej srdcovej smrti a ostatných akútnych koronárných syndrómov. *Neinvaz. Kardiol.*, 2, 1993, č. 3, s. 148–158. **43. Gavorník P.:** Prevencia aterosklerózy a ischemickej choroby dolných končatín. *Noninvas. Cardiol.*, 5, 1996, č. 4, s. 183–188. **44. Gerstenblith G.:** Treatment of unstable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.*, 70, 1992, č. 17, s. 32G–37G. **45. Gilman J.K., Naccarelli G.V.:** Sudden cardiac death. *Curr. Probl. Cardiol.*, 17, 1992, č. 11, s. 695–778. **46. Gilman J.K., Jalal S., Naccarelli G.V.:** Predicting and preventing sudden death from cardiac causes. *Circulation*, 90, 1994, č. 2, s. 1083–1092. **47. Glagov S.:** Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem. *Circulation*, 89, 1994, č. 6, s. 2888–2891. **48. Gotsman M., Rosenheck S., Nasar H., Welberg S., Sapoznikov D., Mosseri M., Weis A., Lotan Ch., Rozenman Y.:** Angiographic findings in the coronary arteries after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 70, 1992, č. 7, s. 715–723. **49. Heistad D.D., Armstrong M.L.:** Sick vessel syndrome. Can atherosclerotic arteries recover? *Circulation*, 89, 1994, č. 5, s. 2447–2450. **50. Hermiller J.B., Tenaglia A.N., Kisslo K.B., Phillips H.R., Bashore T.M., Stack R.S., Davidson Ch.J.:** In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Amer. J. Cardiol.*, 71, 1993, č. 8, s. 665–668. **51. Herren T., Stricker H., Haerberli A., Do D.D., Straub P.W.:** Fibrin formation and degradation in patients with arteriosclerotic disease. *Circulation*, 90, 1994, č. 6, s. 2679–2686. **52. Hirsh J., Fuster V.:** Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation*, 89, 1994, č. 3, s. 1449–1468. **53. Hirsh J., Fuster V.:** Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation*, 89, 1994, č. 3, s. 1469–1480. **54. Hull R.D.:** Anticoagulant treatment. *Int. Angiol.*, 14, 1995, č. 1, s. 32–44. **55. Chesebro J.H., Zoldhelyi P., Fuster V.:** Pathogenesis of thrombosis in unstable angina. *Amer. J. Cardiol.*, 68, 1991, s. 2B–10B. **56. Chahine R.A.,**

- Mallon S.M.:** Coronary thrombosis induced by coronary spasm without myocardial infarction. *Amer. Heart J.*, 117, 1989, č. 1, s. 186—188. **57. Chobanian A.V.:** Pathophysiology of atherosclerosis. *Amer. J. Cardiol.*, 70, 1992, č. 17, s. 3G—7G. **58. Ip J.H., Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Taubman M.B., Chesebro J.H.:** Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 15, 1990, č. 7, s. 1667—1687. **59. Kawai Ch.:** Pathogenesis of acute myocardial infarction. Novel regulatory systems of bioactive substances in the vessel wall. *Circulation*, 90, 1994, č. 2, s. 1033—1043. **60. Kimura B.J., Bhargava V., DeMaria A.N.:** Value and limitations of intravascular ultrasound imaging in characterizing coronary atherosclerotic plaque. *Amer. Heart J.*, 130, 1995, č. 2, s. 386—396. **61. Kostner G.M.:** Lipoprotein metabolism and atherosclerosis: implications for therapy. *Cardiology*, 78, 1991, č. 3, s. 194—201. **62. Kragel A.H., Gertz S.D., Roberts W.C.:** Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 18, 1991, s. 801—808. **63. Lefkowitz J., Topol E.J.:** Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation*, 90, 1994, č. 3, s. 1522—1536. **64. Libby P.:** Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 91, 1995, č. 11, s. 2844—2850. **65. MacIsaac A.I., Thomas J.D., Topol E.J.:** Toward the quiescent coronary plaque. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 22, 1993, č. 4, s. 1228—1241. **66. Maseri A.:** Pathogenetic components of acute ischemic syndromes. Focus on acute ischemic stimuli. *Circulation*, 81, 1990, Suppl. I, s. 1—3. **67. Maseri A. et al.:** Review of the role of platelets in acute coronary and cerebrovascular syndromes. *Circulation*, 81, 1990, Suppl. I, s. 22—23. **68. Maseri A. et al.:** Clinical development of thromboxane A₂ antagonists. *Circulation*, 81, 1990, Suppl. I, s. 79—80. **69. Maseri A. et al.:** Platelet adhesion and aggregation mechanisms: importance in acute cardiovascular syndromes and effects of thromboxane A₂ antagonism. General discussion. *Circulation*, 81, 1990, Suppl. I, s. 81—82. **70. Massel D.R., Hudoba M., Weitz J.L.:** Clot-bound thrombin is protected from heparin inhibition — a potential mechanism for retrothrombosis after lytic therapy. *Circulation*, 80, 1989, Suppl. II, s. 420. **71. Mustard J.F., Packham M.A., Kinlough-Rathborne R.L.:** Platelets, blood flow, and the vessel wall. *Circulation*, 81, 1990, Suppl. I, s. 24—27. **72. Navab M., Fogelman A.M., Berliner J.A., Territo M.C., Demer L.L., Frank J.S., Watson A.D., Edwards P.A., Lusis A.J.:** Pathogenesis of atherosclerosis. *Amer. J. Cardiol.*, 76, 1995, s. 18C—23C. **73. Nobuyoshi M., Tanaka M., Nosaka H., Kimura T., Yokoi H., Hamasaki N., Kim K., Shindo T., Kimura K.:** Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 18, 1991, č. 4, s. 904—910. **74. Okrucká A.:** Antitrombotická liečba pri akútnom infarkte myokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 97, 1996, č. 8, s. 482—486. **75. Rahimtoola S.H.:** A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*, 72, part II, 1985, č. 6, Suppl. V, s. V-123—V-135. **76. Ross R.:** Pathogenesis of atherosclerosis — an update. *New Engl. J. Med.*, 314, 1986, č. 8, s. 488—500. **77. Rozenman Y., Rosenheck S., Nasser H., Welber S., Sapoznikov D., Lotan C., Mosseri M., Weiss A.T., Gotsman M.S.:** Acute myocardial infarction — the angiographic picture: new insights into the pathogenesis of myocardial infarction. *Intern. J. Cardiol.*, 49, 1995, Suppl., s. S11—S16. **78. Scannu A.M.:** Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. *Trends cardiovasc. Med.*, 1, 1991, č. 6, s. 294—299. **79. Shah P.K., Forrester J.S.:** Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Amer. J. Cardiol.*, 68, 1991, č. 12, s. 16C—23C. **80. Sherman C.T., Litvack F., Grunfest W., Lee M., Hickey A., Chau A., Kass R., Blanche C., Matloff J., Morgenstern L., Ganz W.:** Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *New Engl. J. Med.*, 315, 1986, č. 15, s. 913—919. **81. Schwartz C.J., Valente A.J., Sprague E.A., Kelley J.L., Nerem R.M.:** The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin. Cardiol.*, 14, 1991, č. 1, s. 1—16. **82. Schwartz C.J., Valente A.J., Sprague E.A.:** A modern view of atherogenesis. *Amer. J. Cardiol.*, 71, 1993, č. 6, s. 9B—14B. **83. Stamler J.:** Epidemiology of coronary heart disease. *Med. Clin. N. Amer.*, 57, 1973, č. 1, s. 5—46. **84. Stary H.C.:** Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 9, 1989, Suppl. I, s. I-19—I-32. **85. Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S., Guyton J.R., Insull W., Rosenfeld M.E., Schaffer S.A., Schwartz C.J., Wagner W.D., Wissler R.W.:** A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89, 1994, č. 5, s. 2462—2478. **86. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L.:** Beyond cholesterol: modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl. J. Med.*, 320, 1989, č. 14, s. 915—921. **87. Stiel G.M., Stiel L.S.G., Schofer J., Donath K., Mathey D.G.:** Impact of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries on angiographic assessment of coronary artery disease. *Circulation*, 80, 1989, č. 6, s. 1603—1609. **88. Superko H.R., Krauss R.M.:** Coronary artery disease regression. Convincing evidence for benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation*, 90, 1994, č. 2, s. 1056—1069. **89. Thieme T., Wernecke K.D., Meyer R., Brandenstein E., Habedank D., Hinz A., Felix S.B., Baumann G., Kleber F.X.:** Angiographic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 28, 1996, č. 1, s. 1—6. **90. Van der Wal A.C., Becker A.E., Van der Loos Ch.M., Das P.K.:** Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, 89, 1994, č. 1, s. 36—44. **91. Virchow R.:** Phlogose und Thrombose in Gefässsystem, gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt am Mein, Meidinger & Sohn 1856, 458 s. (cit. podľa 41). **92. Vlay S.G.:** Sudden cardiac death. S. 117—134. In: Naccarelli G.V. (Ed.): *Cardiac arrhythmias: a practical approach*. New York, Mount Kosco, Futura Publ. Comp. 1991. **93. Von Rokitsansky C.:** A manual of pathological anatomy. Vol. 4. Day G.E. trans. London (Berlin), Sydenham Societa 1985, 261 s. (cit. podľa 41.) **94. Waters D.:** Plaque stabilization: a mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiography studies. *Progr. cardiovasc. Dis.*, 37, 1994, č. 3, s. 107—120. **95. World Health Organization:** Classification of atherosclerotic lesions: report of study group. *WHO Techn. Rep. Ser.*, 1958, č. 143, s. 1—20. **96. Willensky R.L., Bourdillon P.D.V., Vix V.A., Zeller J.A.:** Intracoronary artery thrombus formation in unstable angina: a clinical, biochemical and angiographic correlation. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 21, 1993, č. 3, s. 692—699. **97. Williams R.A.:** Introduction — cardiovascular thrombosis and cardiac arrhythmia: current and future management. *Amer. Heart J.*, 123, 1992, č. 4, s. 1105. **98. Wu H., Moulton K.S., Glass Ch.K.:** Macrophage scavenger receptors and atherosclerosis. *Trends cardiovasc. Med.*, 2, 1992, č. 6, s. 220—225. **99. Xu Ch., Glagov S., Zatina M.A., Zarina Ch.K.:** Hypertension sustains plaque progression despite reduction of hypercholesterolemia. *Hypertension*, 18, 1991, č. 2, s. 123—129. **100. Yeung A.C., Raby K.E., Ganz P., Selwyn A.P.:** New insights into the management of myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.*, 70, 1992, č. 17, s. 8G—13G.