

## Η Εξελικτική Αντίληψη περί Φαρμακευτικής Αγωγής στη Σταθερή Στεφανιαία Νόσο: Από τα Νιτρώδη στους Αναστολείς της Ιντερλευκίνης-1

ΕΥΑ Δ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΑΚΗ

Καρδιολόγος

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Χρόνια στεφανιαία νόσος, Σταθερή σπληνάκη, Φαρμακευτική αγωγή, Αγγειοδιασταλτικά, Φλεγμονή, Φλεγμονόσωμα, Αναστολείς φλεγμονοσώματος, Αναστολείς IL-1

Εύα Δ. Παπαδημητράκη

Καρδιολόγος MD, PhD

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ομηρείας 1, Ιεράπετρα  
176 74 Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ: +30 28420 89717  
Κιν: +30 28420 89717  
Email: evapapadimitraki@hotmail.com

**Η** θεραπευτική της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) έχει διέλθει πολλά και διαφορετικά στάδια. Την αμιγώς συμπτωματική αντιμετώπιση της ισχαιμίας με φάρμακα όπως τα νιτρώδη – τα οποία αναφέρονται στην ιατρική βιβλιογραφία ήδη από τα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα- ακολούθησε η ευρεία εφαρμογή της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και πολύ αργότερα της αγγειοπλαστικής και της τοποθέτησης ενδοπροθέσεων, που πέραν της συμπτωματικής αντιμετώπισης οδηγούσαν σε αύξηση της επιβίωσης και βελτίωση της πρόγνωσης των στεφανιαίων ασθενών.<sup>1</sup> Μείζονα ρόλο στην επίτευξη και διατήρηση των καλών αποτελεσμάτων των παρεμβατικών θεραπειών διαδραμάτισε η ευρεία χρήση των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων.

Την εποχή του «αντανακλαστικού της διάνοιξης της αρτηρίας» -που χρονολογείται κυρίως τις δεκαετίες 1980-1990- ακολούθησε η συνειδητοποίηση μέσα από καλά σχεδιασμένες μελέτες, ότι η επαναιμάτωση δεν αποτελεί πάντα την ενδεδειγμένη θεραπεία της ΣΝ καθώς μπορεί να μην υπερέχει της φαρμακευτικής αγωγής, παρά μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Στο πνεύμα αυτό, οι ευρωπαϊκές οδηγίες για την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου του 2014, ορίζουν ότι αυτή θα πρέπει να επιχειρείται σε περιπτώσεις εμφράγματος ή αστάθειας, νόσου στελέχους, τριαγγειακής ΣΝ ή νόσου του προσθίου κατιόντα με τεκμηριωμένη αιμοδυναμική σημαντικότητα- και επί αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής.<sup>2</sup>

Αυτή η «ισοδυναμία» ή και κατά περίπτωση η «υπεροχή» της φαρμακευτικής αγωγής έναντι της παρεμβατικής θεραπείας δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την πρόοδο της φαρμακολογίας, αλλά κυρίως χωρίς την βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΣΝ που προηγείται και την τροφοδοτεί. Στο πλαίσιο αυτό έχει σήμερα συνειδητοποιηθεί ότι η στεφανιαία νόσος δεν αποτελεί ένα ακραιφνώς «υδραυλικό φαινόμενο», αλλά μία πολυπαραγοντική πάθηση με ποικίλες συνιστώσες, ανάμεσα στις οποίες η φλεγμονή έχει εξέχοντα ρόλο. Στο μέλλον οι θεραπείες που θα διαθέτουμε για τη διαχείριση των ασθενών αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν εκτός από τους παραδοσιακούς αντιαιμοπεταλιακούς, αγγειοδιασταλτικούς και υπολιπιδαιμικούς παράγοντες, και φάρμακα που έως τώρα χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ή και αυτοάνοσων νοσημάτων και έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις μελέτες της ΣΝ όπου έχουν δοκιμαστεί.

### Σταθερή στεφανιαία νόσος: Ορισμοί, παθοφυσιολογία και ενδείξεις χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής

Η σταθερή ΣΝ μπορεί να παρουσιάζεται ως ένα από τα ακόλουθα:

1. Σταθερή σπληνάκη ή ισοδύναμο
2. Ιστορικό συμπτωμάτων τα οποία έχουν εξαλειφθεί με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή/και με επαναιμάτωση

3. Πρόσφατη έναρξη συμπτωμάτων σε ασθενείς που κρίνεται ότι είναι κλινικά σταθεροί (αρνητική δοκιμασία τροπονίνης)
4. Απουσία συμπτωμάτων με παθολογικές διαγνωστικές δοκιμασίες

Το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της σταθερής ΣΝ περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα εξής:

1. Προκαλούμενη από αθηρωματική πλάκα στένωση στα επικαρδιακά αγγεία (>50% στο στέλεχος, >70% σε μείζονες επικαρδιακούς κλάδους)
2. Εστιακό ή διάχυτο σπασμό σε υγιή ή νοσούντα αγγεία
3. Διαταραχή στη μικροκυκλοφορία
4. Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συνεπεία νέκρωσης ή παρουσίας λαθροβιούντος/ισχαιμούντος μυοκαρδίου

Από τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας του 2013 για τη σταθερή ΣΝ,<sup>3</sup> η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής προτείνεται για τις ακόλουθες περιπτώσεις:

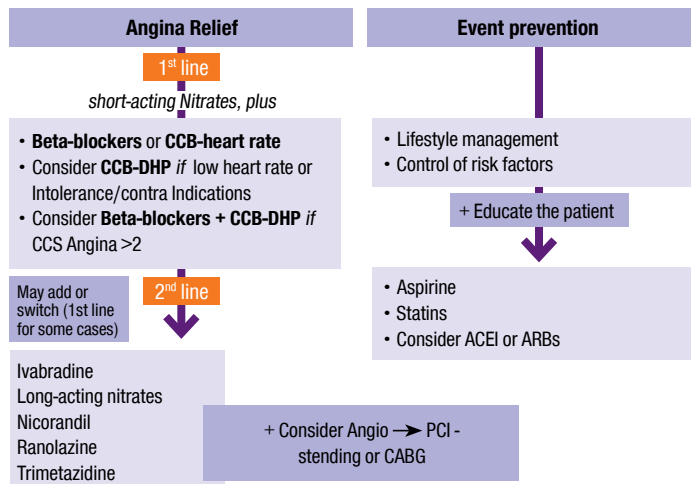
- A. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΣΝ και χαμηλό κίνδυνο για μείζονα συμβάματα (<1%)
- B. Σε επιλεγμένους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (1%-3%) όπως αυτός υπολογίζεται μέσα από τη συναξιολόγηση κλινικών δεδομένων, μη επεμβατικών δοκιμασιών για την ανίχνευση ισχαιμίας ή και στεφανιογραφικών ευρημάτων
- Γ. Σε επαναιματωθέντες ασθενείς

Ο στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας στη σταθερή ΣΝ είναι διπλός και περιλαμβάνει αφενός την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και αφετέρου τη βελτίωση της πρόγνωσης μέσω και της πρόληψης επιπλοκών όπως είναι η μη προσαρμοστική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, η αρρυθμιογένεση και η καρδιακή ανεπάρκεια.

### Κλασικά φάρμακα

Ως πρώτης εκλογής φάρμακα προτείνονται τα νιτρώδη βραχείας δράσης (ένδειξη IB) και οι β-αναστολείς ή/και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (ένδειξη IA, Ευρωπαϊκές οδηγίες 2013 για τη σταθερή ΣΝ). Παράγοντες δεύτερης εκλογής που συνδυάζονται με τους προηγούμενους, είναι τα νιτρώδη μακράς δράσης, η ιβαμπραδίνη, η ρανολαζίνη και η νικορανδίλη (δεν διατίθεται στην Ελλάδα) [Εικόνα 1].

Τα νιτρώδη μειώνουν το καρδιακό έργο και τη ζήτηση οξυγόνου μέσω ελάττωσης του προφόρτιου αλλά και του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας ενώ επίσης επαναδιανέμουν την αιματική ροή στο ίσχαιμο υπενδοκάρδιο, μέσω ελάττωσης των τελοδιαστολικών πιέσεων, διαστολής των επικαρδιακών αγγείων και βελτίωσης της παράπλευρης



**Εικόνα 1:** Φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο  
 \*ACE: angiotensin converting enzyme inhibitor, CABG: coronary artery bypass graft, CCB: calcium channel blocker, CCS: Canadian cardiovascular society, DHP: dihydropyridine, PCI: percutaneous coronary intervention Montalescot G, et al. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003 Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας<sup>3</sup>

κυκλοφορίας.<sup>4,5</sup> Ενδεχομένως να έχουν ρόλο και στην αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Τα νιτρώδη οδηγούν σε μείωση των συμπτωμάτων χωρίς να προσφέρουν όφελος επιβίωσης και ενώ τα σκευάσματα βραχείας δράσεως (υπογλώσσια νιτρογλυκερίνη ή δινιτρικός ισοσορβίτης) θεωρούνται πρώτης γραμμής και προτείνονται για χρήση «κατ'επίκληση», τα νιτρώδη μακράς δράσεως (δινιτρικός ισοσορβίτης p.o., μονονιτρικός ισοσορβίτης p.o. και διαδερμική νιτρογλυκερίνη) είναι φάρμακα δεύτερης εκλογής καθώς μπορεί να συνδέονται με προβλήματα όπως το φαινόμενο της «ανοχής» ή η πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.<sup>6,7</sup> Τα νιτρώδη θεωρούνται παράγοντες πρώτης εκλογής στη διαχείριση ασθενών με αγγειοσπαστική στηθάγχη.

Οι β-αναστολείς δρουν μέσω ελάττωσης του γινομένου (καρδιακής συχνότητας x αρτηριακής πίεσης), επιβράδυνσης της αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο και της μείωσης της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα να μειώνουν το μυοκαρδιακό έργο και τα συμπτώματα, αλλά και να βελτιώνουν την επιβίωση των στεφανιαίων ασθενών. Έτσι, όπως και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου βελτιώνουν τον ισχαιμικό ουδό και την ικανότητα για άσκηση, ενώ έχει φανεί ότι οδηγούν σε κατά 30% μείωση των μείζονων καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα.<sup>8</sup> Επιπλέον, βελτιώνουν την πρόγνωση και σε στεφανιαίους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (μετοπρολόλη, καρβεντιλόλη, βισοπρολόλη, νεμπιβολόλη).

Οι β αναστολείς έχουν λάβει ένδειξη Ia στους συμπτωματικούς ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και IIa στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με

μεγάλες περιοχές ισχαιμίας (>10% του μυοκαρδίου) σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2013. Το μέγιστο όφελος στην επιβίωση σε εμφραγματίες παρουσιάζεται κατά τον πρώτο χρόνο μετά το έμφραγμα, ωστόσο η ενδεδειγμένη διάρκεια χορήγησης β-αναστολέων σε ασθενείς με έμφραγμα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια είναι ακόμα υπό μελέτη.<sup>9</sup> Οι οδηγίες της Αμερικανικής καρδιολογικής εταιρείας προτείνουν τη χορήγηση Β αναστολέων για 3 χρόνια σε εμφραγματίες και επ'όριστο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κλάσμα εξώθησης <40%.<sup>10</sup> Οι β-αναστολείς θα πρέπει να χορηγούνται με στόχο την επίτευξη καρδιακής συχνότητας 55-60 bpm σε ηρεμία και αντενδείκνυται στην αγγειοσπαστική στηθάγχη. Οι ευρέως χρησιμοποιούμενοι σήμερα β-αναστολείς είναι οι καρδιοεκλεκτικοί βισοπρολόλη, ατενολόλη, μετοπρολόλη, νεπιβολόλη και ατενολόλη και ο μη καρδιοεκλεκτικός καρβεντιλόλη. Από αυτούς, η βισοπρολόλη, η ατενολόλη και η μετοπρολόλη είναι 2<sup>nc</sup> γενιάς ενώ νεπιβολόλη και η καρβεντιλόλη 3<sup>nc</sup> γενιάς που προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή μέσω είτε αναστολής των α1 υποδοχέων (καρβεντιλόλη) είτε σύνθεσης NO -μονοξειδίου του αζώτου- (νεπιβολόλη). Η ιδιότητα αυτή των β-αναστολέων τους καθιστά κατάλληλους για τη χορήγηση σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια όπου η χρήση άλλων παραγόντων μπορεί να είναι προβληματική.<sup>11</sup> [Πίνακας 1]

Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορεί

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Συνοπτική παρουσίαση των ιδιοτήτων των β-αναστολέων

	Καρδιοεκλεκτικοί	Μη καρδιοεκλεκτικοί
Με ΕΣΔ	Ακεβουτολόλη*++	Καρτεολόλη++ Πενβουτολόλη+ Πινδολόλη*+++
Χωρίς ΕΣΔ	Ατενολόλη Βηταξολόλη Βισοπρολόλη Μετοπρολόλη*	Καρβεντιλόλη** Σταλόλη Λαβεταλόλη ** Τιμολόλη* Ναδολόλη Προπρανολόλη*#

ΕΣΔ: εγγενής συμπαθομυμική δράση, \*\*ιδιότητες α-αναστολέα  
+Ηπια ΕΣΔ ++Μέτρια ΕΣΔ +++Σημαντική ΕΣΔ \*Λιποδιαλυτός  
#Μεμβρανικός σταθεροποιητής

1ης γενιάς: Μη εκλεκτικοί αναστολείς β1-β2 υποδοχέων:  
προπρανολόλη, ναδολόλη, τιμολόλη

2ης γενιάς: β1>>>β2 συγγένεια: ατενολόλη, βισοπρολόλη,  
μετοπρολόλη

3ης γενιάς: 1. Εκλεκτικοί β1 αναστολείς: σελιπρολόλη, νεπιβολόλη  
2. Μη εκλεκτικοί: βουκινδολόλη, καρβεντιλόλη,  
λαβεταλόλη

Όλοι οι β-αναστολείς 3ης γενιάς προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή είτε λόγω αναστολής των υποδοχέων α1 (βουκινδολόλη, καρβεντιλόλη, λαβεταλόλη), είτε λόγω διέγερσης των υποδοχέων β2 (σελιπρολόλη ή τέλος μέσω προαγωγής της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) [νεπιβολόλη].

να χορηγηθούν μεμονωμένα (βενζοδιαζεπίνες, διυδροπυριδίνες, φαινυλαλκυλαμίνες) ή σε συνδυασμό (μόνο οι διυδροπυριδίνες) με τους β-αναστολείς και ενδέχεται να υπερέχουν των τελευταίων στην επαγόμενη από άσκηση ισχαιμία. Ίσως να προκρίνονται έναντι των β-αναστολέων σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης, περιφερικής αγγειοπάθειας ή ΣΔ πρόσφατης έναρξης.

Από τα φάρμακα δεύτερης γενιάς, ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στην ιβαμπραδίνη και τη ρανολαζίνη. Η ιβαμπραδίνη είναι ένας αναστολέας του ρεύματος I<sub>1</sub> του φλεβοκόμβου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβραδύνει την καρδιακή συχνότητα σε συνδυασμό με β-αναστολείς ή μεμονωμένα όταν αυτοί δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Αντενδείκνυται επί ηπατικής νόσου ενώ πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα άνω των 75 ετών και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η μελέτη BEAUTIFUL ήταν αυτή που καθιέρωσε το φάρμακο δείχνοντας λιγότερα εμφράγματα και ανάγκη για επαναγγείωση σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>12</sup> Πιο πρόσφατα στο πλαίσιο της μελέτης SIGNIFY το φάρμακο δοκιμάστηκε σε δόσεις έως 10 mgx2 ημερησίως σε στεφανιαίους ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια όπου δεν έδειξε συνολικά όφελος. Μάλιστα, ίσως να ήταν επιβλαβές σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στηθάγχη (CCS>2).<sup>13</sup> Μία ερμηνεία για τα μη αναμενόμενα αυτά αποτελέσματα ήταν ότι στους ασθενείς χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις φαρμάκου. Από την άλλη, ενδεχομένως η υψηλή καρδιακή συχνότητα – για την καταστολή της οποίας απαιτήθηκαν αυτές οι δόσεις- να αποτελεί από μόνη της δείκτη δυσμενούς έκβασης περισσότερο από ό,τι τροποποιήσιμη βιολογική παράμετρο. Η χρήση της ιβαμπραδίνης αντενδείκνυται επί σοβαρής ηπατικής νόσου, ενώ πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα άνω των 75 ετών και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η ρανολαζίνη είναι ένας αναστολέας του όψιμου ρεύματος Νατρίου που τελικώς οδηγεί σε μείωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και ελάττωση της διαστολικής τάσης (αντιστηθαγική δράση) ενώ επιπλέον έχει και μεταβολικές δράσεις. Η χρήση της μειώνει τη συχνότητα της στηθάγχης και την ανάγκη για χρήση νιτροδών, και βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση χωρίς να επηρεάζει τη θνητότητα ή να μειώνει τα εμφράγματα.<sup>14</sup> Έχει πλεονέκτημα σε ασθενείς με διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης αφού έχει φανεί ότι η χρήση της ελαττώνει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HBA1c).<sup>15,16</sup> Η ρανολαζίνη αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική νόσο και παρατείνει το QT διάστημα ενώ οι αντιαρρυθμικές της δράσεις είναι υπό διερεύνηση.

Άλλοι αντιστηθαγικοί παράγοντες με πιο περιορισμένη χρήση είναι η τριμεταζιδίνη και η αλ-

λοπουρινόλη ενώ στη θεραπευτική φαρέτρα της αντιμετώπισης της σταθερής στεφανιαίας νόσου μπαίνουν επιπλέον οι στατίνες (με στόχο για την LDL χοληστερόλη κάτω από 70 mg/dl), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή εναλλακτικά των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης εφόσον συνυπάρχουν αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης ή νεφρική νόσος, ή εάν το κλάσμα εξώθησης είναι μικρότερο του 40% αλλά και οι αναστολείς των αλατοκορτικοειδών σε εμφραγματίες με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40% ή με ΣΔ. Τέλος ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην αντιμετώπιση των συν-νοσηροτήτων όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο ΣΔ αλλά και το κάπνισμα. Για την ΑΥ προτείνεται τιμή στόχος < 140/90 mmHg και < 140/85 mmHg για τους διαβητικούς. Για το ΣΔ η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πρέπει να διατηρείται χαμηλότερη από 7% και ίσως 6,6-6,9% σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Το κάπνισμα πρέπει να διακόπτεται ενίστε και με την επικουρική χρήση υποκατάστατων νικοτίνης ή φαρμακευτικών παραγόντων. Η κατάθλιψη είναι σημαντικό πρόβλημα καθώς η ίδια μπορεί να κινητοποιεί τη διαδικασία της «μεταβολικής φλεγμονής» (βλ παρακάτω) και πρέπει να θεραπεύεται. Η σερατραλίνη και η σιταλοπράμη θεωρούνται ασφαλή αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε στεφανιαίους ασθενείς.<sup>17</sup>

Ο ρόλος του εμβολιασμού έναντι του ιού της γρίπης είναι σημαντικός και δεν πρέπει να υποτιμάται στους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο. Ήδη από το 2004 η μελέτη FLUVACS έδειξε ότι ο ετήσιος εμβολιασμός οδηγεί σε μείωση της θνητότητας και των ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα ή υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.<sup>18</sup> Προφανώς η κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που συνεπάγεται η νόσηση επάγει τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση που μέσω της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου αλλά και άλλων μηχανισμών οδηγεί στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας και την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Στο πνεύμα αυτό η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας προτείνουν τον ετήσιο εμβολιασμό με απενεργοποιημένο ιό της γρίπης ως μέτρο που μπορεί να ελαττώσει τη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο (σύσταση IB).<sup>19</sup>

## Στεφανιαία νόσος: ο ρόλος της φλεγμονής

Η αντίληψη ότι η αθηρωματική πλάκα προκαλείται από την παθητική συσσώρευση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα είναι πλέον παρωχημένη. Όπως υποδηλώθηκε ήδη, η φλεγμονή φαίνεται να έχει

σημαίνοντα ρόλο στην έναρξη της παθοφυσιολογικής διαδικασίας, την εξέλιξη αλλά και την αποσταθεροποίηση τελικώς της αθηρωματικής πλάκας. Στο πλαίσιο αυτό, νεώτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν σε αυτή καθ' εαυτή τη φλεγμονή, ως μέσο αντιμετώπισης της νόσου.

Η υπόθεση ότι η φλεγμονή έχει σημαντικό ρόλο στη στεφανιαία νόσο στοιχειοθετείται και από πολλά κλινικά δεδομένα. Έτσι παθολογικά αυξημένες τιμές της πρωτεΐνης οξείας φάσεως υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) σχετίζονται με την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και εγκατεστημένης στεφανιαίας νόσου. Στο πνεύμα αυτό, η μελέτη Jupiter ήταν η πρώτη που είχε δείξει την αποτελεσματικότητα των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με χαμηλή LDL αλλά υψηλή τιμή hs-CRP, αναδεικνύοντας τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών. Από την άλλη μεριά, γενετικοί πολυμορφισμοί που αφορούν σε γονίδια που εμπλέκονται στη φλεγμονή έχουν συσχετιστεί με τη στεφανιαία νόσο –χαρακτηριστικά αναφέρονται πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα CD40L.<sup>20</sup> Τέλος, ασθενείς με αυτοάνοσα/συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα παρουσιάζουν τεκμηριωμένα αυξημένη επίπτωση ΣΝ που δεν εξηγείται επί τη βάση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου φτάνει το 6-15% στους ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και το 13% στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η καταστολή της συστηματικής φλεγμονής που είναι θεραπευτικός στόχος και επιτυγχάνεται με τη χρήση αντιφλεγμονωδών παραγόντων συνεπάγεται και ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου για τους ασθενείς αυτούς.<sup>21,22</sup>

## Η παθοφυσιολογία της φλεγμονής

Η ανοσολογική απόκριση χωρίζεται σε δύο σκέλη, με διαφορετικό εξελικτικό υπόβαθρο και διαφορετικές αλλά αλληλοσυμπληρούμενες λειτουργίες. Πρόκειται για τη μη ειδική –κατά άλλους «εγγενή», (innate immunity)- ανοσία και την ειδική ανοσία, κυτταρική και χυμική (adaptive immunity). Η πρώτη αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού απέναντι σε παθογόνα, κινητοποιείται πρώιμα, στερείται ειδικότητας και δεν αναγνωρίζει ειδικά αντιγόνα, αλλά μοριακές δομές που μπορεί να εμφανίζονται σε ποικίλα παθογόνα αλλά και σε στοιχεία του «εαυτού». Εν πολλοίς απαρτίζεται από υποδοχείς όπως οι Toll-like receptors (TLRs) και οι NOD-like receptors (NLRs), κύτταρα όπως τα μα-

κροφάγα, τα πολυμορφοπύρρηνα, τα μαστοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα, αλλά και κυτταροκίνες όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α. Η ειδική ανοσία, μεταγενέστερη εξελικτικά, αποτελείται από τα T- και τα B-λεμφοκύτταρα, τα οποία κινητοποιούνται όψιμα, έχουν ειδικότητα έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων και εξαρτώνται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και από τη μη ειδική ανοσία.

Φλεγμονώδης απόκριση συμβαίνει όταν η ομοιοστασία του οργανισμού διαταράσσεται συνεπεία λοίμωξης ή ιστικής βλάβης. Σε τέτοια σενάρια έχουμε τη μέγιστη κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος για τη σχηματοποίηση της κλασικής φλεγμονώδους απόκρισης. Ωστόσο, μικρότερου μεγέθους κινητοποίηση των ανοσολογικών μηχανισμών και επομένως φλεγμονώδη φαινόμενα ηπιότερης έντασης συμβαίνει όταν τοπικά διαταραχθεί η λειτουργία των ιστών ή αυτοί υποβληθούν σε οποιαδήποτε μηχανική ή χημική καταπόνηση. Πρόκειται για την «παραφλεγμονή» (parainflammation), η οποία σε χρόνια μορφή ενέχεται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας στεφανιαίας νόσου, του σακχαρώδους διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>23</sup>

## Ο ρόλος της μη ειδικής ανοσίας - Το φλεγμονόσωμα

Η αθηρωματική πλάκα αποτελείται από ένα στρώμα λιπιδίων το οποίο εντοπίζεται μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα και συνυπάρχει με φλεγμονώδη κύτταρα ενώ καλύπτεται από μία ινώδη πλάκα άλλοτε άλλου πάχους που είναι δυνατόν να επασβεστώνεται. Η δημιουργία αλλά και η επέκταση της αθηρωματικής πλάκας σχετίζεται με την κινητοποίηση τόσο της μη ειδικής (εγγενούς, innate immunity) όσο και της ειδικής ανοσίας (adaptive immunity).

Αρχικά τα σωματίδια LDL δεσμεύονται από υποδοχείς της μη ειδικής ανοσίας όπως οι SRA-1, SRA-2, MARCO, οι NLRs και οι TLRs οι οποίοι αναγνωρίζουν αντιγονικούς επιτόπους της οξειδωμένης LDL. Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει στους υποδοχείς TLRs και NLRs οι οποίοι υπό κανονικές συνθήκες αναγνωρίζουν μοριακές δομές παθογόνων και κινητοποιούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι αυτών. Οι εν λόγω υποδοχείς ανευρίσκονται είτε στα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα είτε πάνω σε μακροφάγα και κύτταρα φλεγμονής, και έχουν την ιδιότητα να επάγουν την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες της φλεγμονής όπως οι κυτταροκίνες IL-1, IL-18 και ο TNF-α. Μάλιστα, οι NLRs μπορούν να οργανώνονται πάνω σε ειδικές μοριακές «πλατφόρμες» που ονομάζονται φλεγμονόσωμα («inflammasomes»)<sup>24,25</sup>

Το πλέον μελετημένο φλεγμονόσωμα είναι το NLRP-3. Αυτό φαίνεται να έχει ιδιαίτερο ρόλο στην

αθηρωμάτωση, καθώς μπορεί να κινητοποιείται από κρυστάλλους χοληστερόλης και πρωτεΐνες οξειδίας φάσεως. Μάλιστα έχει φανεί ότι η ενεργοποίησή του είναι απαραίτητη για την αθηρογένεση.<sup>26</sup> Επίσης εμπλέκεται στο μεταβολικό σύνδρομο και το σακχαρώδη διαβήτη, αφού αναγνωρίζει αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και θραύσματα γενετικού υλικού, πυροδοτώντας την έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως της IL-1) και συνδράμοντας στην καταστροφή των παγκρεατικών και άλλων κυττάρων.<sup>27,28</sup> Τέλος, σε πειραματικά πρότυπα μυοκαρδιακής βλάβης, το φλεγμονόσωμα επάγει τη μη προσαρμοστική καρδιακή αναδιαμόρφωση μετά από έμφραγμα.<sup>29</sup> Ενδεικτικές δράσεις της IL-1 που συνδέονται με την αθηρωμάτωση είναι η αναστολή της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου, η αύξηση της ενδοθηλίνης και μορίων προσκόλλησης, η ενεργοποίηση των μακροφάγων αλλά και η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου.

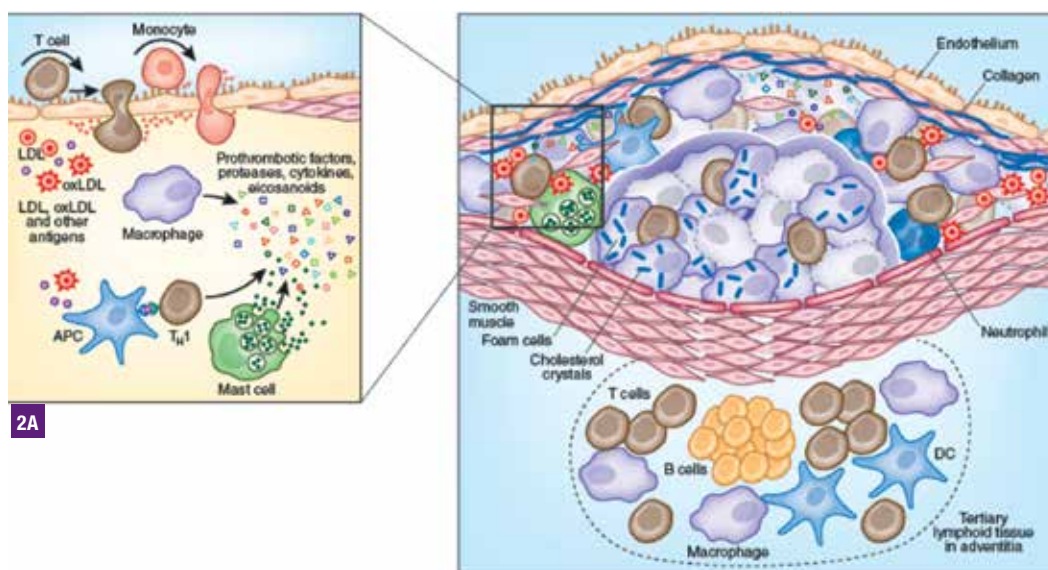
Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αντίστροφα συνεπάγεται ενίσχυση της φλεγμονής και της θρομβογονικότητας, αγγειοσύσπαση και κυτταρική υπερτροφία. Θεωρείται ότι το ενδοθήλιο ενεργοποιείται αρκετά πρώιμα όταν δυσμενείς αιμοδυναμικές συνθήκες – πχ στροβιλώδης ροή σε σημεία διασμών ή υψηλή διατμητική τάση όπως επί αρτηριακής υπέρτασης – αλλά και η ίδια η παρουσία οξειδωμένης LDL πυροδοτούν την έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM, VCAM) και χημειοκινών που προσελκύουν και δεσμεύουν περισσότερα μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα ενώ επάγουν και τη διαφοροποίηση των πρώτων σε μακροφάγα οδηγώντας στη συσσώρευση αφρωδών κυττάρων.

## Ο ρόλος της ειδικής ανοσίας

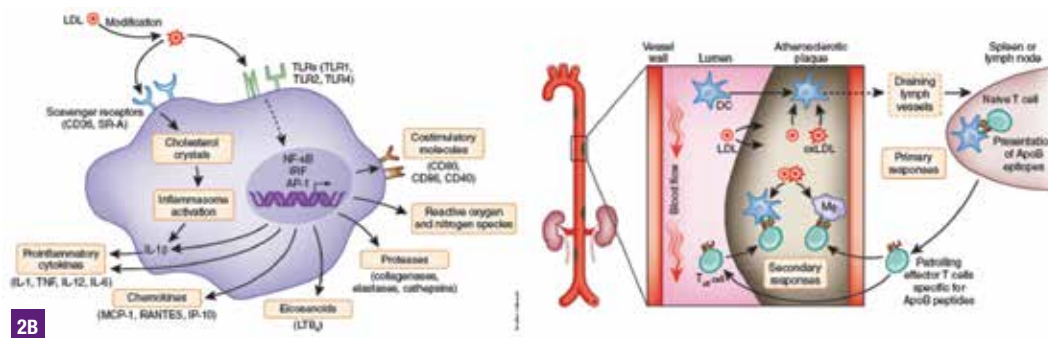
Ενώ υπό κανονικές συνθήκες τα δενδριτικά κύτταρα επάγουν την «ανοχή», δηλαδή «εκπαιδεύουν» τα κύτταρα της ειδικής ανοσίας (T- και B-λεμφοκύτταρα) να μην επιτίθενται σε ενδογενή μόρια, φαίνεται ότι πρωτεΐνες που απελευθερώνονται κατά την εξέλιξη της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης όπως οι HSPs και η οξειδωμένη LDL προάγουν μέσω της παραγωγής IL-12 από τα δενδριτικά κύτταρα, τη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων. Έτσι, σε ένα μεταγενέστερο του αρχικού στάδιο, τα T-λεμφοκύτταρα που εντοπίζονται στην αθηρωματική πλάκα παράγουν IFN-γ, IL-10 και TNF-α ευοδώνοντας τη νεοαγγείωση, την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας και τη θρομβογονικότητα και συμβάλλοντας έτσι στην εξέλιξη της νόσου.<sup>30</sup> [Εικόνα 2]

## LDL και HDL χοληστερόλη. Η θεωρία της «μεταβολικής φλεγμονής» (metabolic inflammation)

Η συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή συγκέντρωση



2A



2B

**Εικόνα 2:** Σχηματική αναπαράσταση της φλεγμονώδους απόκρισης στη στεφανιαία νόσο

**2A:** Τα ανοσολογικά στοιχεία της αθηρωματικής πλάκας. Το αθήρωμα αποτελείται από έναν πυρήνα λιπιδίων που καλύπτεται από ινώδη πλάκα αποτελούμενη από λεία μυϊκά κύτταρα και κολλαγόνο. Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος συγκεντρώνονται στην υπενδοθηλιακή σπαιβάδα. Διάφοροι τύποι κυττάρων του ανοσοποιητικού συμμετέχουν στο σχηματισμό του αθηρώματος, μεταξύ αυτών μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και δενδρική κύτταρα.

\*APC: antigen presenting cell

**2B:** Στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας συμμετέχουν τόσο η ειδική όσο και η μη ειδική ανοσία. Αριστερά: η ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας. Η συλλογή από τους υποδοχείς «scavenger» οξειδωμένης LDL οδηγεί στην ενδοκυττάρια συσσώρευση της και στην ενεργοποίηση του φλεγμονώσους. Η LDL επίσης ενεργοποιεί τους υποδοχείς TLRs επάγοντας το σηματοδοτικό μονοπάτι που καταλήγει στην έκφραση μεταγραφικών παραγόντων όπως είναι ο NF-κΒ, και στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών, οξειδωμένων και άλλων μορίων.

Δεξιά: η κινητοποίηση της ειδικής ανοσίας. Τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα. Δενδρική κύτταρα μεταναστεύουν από το περιφερικό αίμα στις αρτηρίες, αναγνωρίζουν αντιγονικούς επιτόπους όπως η apoB100 της LDL και μεταφέρονται σε επικώριους λεμφαδένες όπου αναλαμβάνουν την αντιγονική παρουσίαση σε δραστικά T-λεμφοκύτταρα (T-effector cells), τα οποία με τη σειρά τους μπαίνουν στην κυκλοφορία. Όταν αυτά βρεθούν μέσα στην αθηρωματική πλάκα, επανενεργοποιούνται από τα ίδια αντιγόνα που αυτή τη φορά παρουσιάζονται από τα τοπικά μακροφάγα, και διαιωνίζουν τη φλεγμονή.

\*LDL: low density lipoprotein, oxLDL: oxidized LDL, APC: antigen presenting cell, TH1: T helper 1, DC: dendritic cell, TLR: toll-like receptor, CD: cluster of differentiation, NF-κB: nuclear factor kappa beta, AP: activated protein, IRF: interferon regulating factor, SR-A: scavenger receptor A, IL: interleukin, TNF: tumour necrosis factor, MCP-1: monocyte chemoattractant protein, RANTES: regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted, IP: interferon induced protein, LTB4: leukotriene B4, Mφ: macrophage  
Hansson GK, Hermansson A. *Nature Immunol* 2011; 12: 204-212. Αναδημοσίευση κατόπιν αδειάς<sup>25</sup>

αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών (δηλαδή συγκεκριμένων μορφών LDL, μεταγευματικών κυλομικρών και τριγλυκεριδίων νηστείας) και την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου είναι καλά τεκμηριωμένα. Η παρουσία οξειδωμένης LDL χοληστερόλης στον έσω αρτηρια-

κό χιτώνα και κατά κύριο λόγο σε περιοχές που υφίστανται αυξημένη αιμοδυναμική φόρτιση πυροδοτεί την έκφραση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μορίων προσκόλλησης όπως το VCAM και το RANTES που εν συνεχεία επιτρέπουν την προσέλκυση και προ-

σκόλληση περισσότερων λευκοκυττάρων αλλά και την παραγωγή από αυτά κυτταροκινών που επαυξάνουν και διαιωνίζουν τη φλεγμονή. Τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια σχετίζονται με αυξημένες συγκεντρώσεις χημειοκινών και κυτταροκινών όπως ο TNF- $\alpha$ , η IL-6 και τα διαλυτά μόρια s-ICAM και s-VCAM, γεγονός που καταδεικνύει την προφλεγμονώδη δράση τους.<sup>31</sup>

Η HDL χοληστερόλη δρα προστατευτικά στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου και τα επίπεδά της σχετίζονται κατά αντιστρόφως ανάλογο τρόπο με το αθηρωματικό φορτίο. Πέραν της μεταφοράς χοληστερόλης από την περιφέρεια στο ήπαρ, η HDL χοληστερόλη έχει αρκετές ακόμα θετικές δράσεις που πρόσφατα έχουν περιγραφεί και την έχουν καταστήσει πειραματικό φαρμακευτικό στόχο στη θεραπευτική της στεφανιαίας νόσου. Έτσι μεταξύ άλλων, η HDL χοληστερόλη έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις καθώς μπορεί να αναστέλλει την έκφραση μορίων προσκολλητικότητας από το ενδοθήλιο και συνεπώς τη δέσμευση στον έσω αρτηριακό χιτώνα μονοκυττάρων και άλλων κυττάρων φλεγμονής. Επιπλέον παρεμβάλλεται στο σηματοδοτικό μονοπάτι που διαμεσολαβεί την έκφραση παραγόντων φλεγμονής, μέσω καταστολής της έκφρασης γονιδίων όπως ο NF- $\kappa$ B και η ERK. Επιπλέον, κυρίως μέσω του μορίου Lp-PLA<sub>2</sub>, είναι ικανή να αναστέλλει την οξειδωση των σωματιδίων LDL καθιστώντας τα έτσι λιγότερο αθηρογόνα. Τέλος, επαυξάνει την ενζυμική δράση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου εμπόδιζοντας την αγγειοδιαστολή, ενώ ταυτόχρονα εμπνέει τη διήθηση από λεία μυϊκά κύτταρα και την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας.<sup>32</sup>

Διαταραχές στο μεταβολικό profile είναι δυνατόν να οδηγούν σε μία κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που αφορά σε ποικίλα όργανα (πχ ήπαρ και λιπώδης ιστός στο μεταβολικό σύνδρομο, πάγκρεας στο σακχαρώδη διαβήτη) και στο αρτηριακό τοίχωμα. Σε αυτή τη «μεταβολική φλεγμονή» σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το φλεγμονόσωμα. Το τελευταίο σύμφωνα με νεώτερα πειραματικά δεδομένα, φαίνεται να εμπλέκεται και στη διαδικασία της μη προσαρμοστικής αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας μετά το έμφραγμα. Έτσι, η ίδια η μυοκαρδιακή βλάβη οδηγεί στην απελευθέρωση «μορίων βλάβης» (damage associated molecular patterns, DAMPs), που είναι ικανά να κινητοποιούν το φλεγμονόσωμα και τους TLRs με συνέπεια την τοπική παραγωγή κυτταροκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων που επαυξάνουν την απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων και ευοδώνουν την κυτταρική υπερτροφία και την διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων.

## Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της στεφανιαίας νόσου. Αναδυόμενες και πειραματικές θεραπείες

Με δεδομένο ότι η στεφανιαία νόσος είναι πρωτίστως μία φλεγμονώδης διαδικασία, θεωρήθηκε πιθανόν ότι η χρήση αντιφλεγμονωδών παραγόντων θα μπορούσε να σταματήσει την εξέλιξη της και να δράσει θεραπευτικά. Εξάλλου, προσφάτως έχει δοθεί έμφαση στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις φαρμάκων που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται στους στεφανιαίους ασθενείς: οι στατίνες έχουν την ιδιότητα να μειώνουν το φλεγμονώδες φορτίο μέσω καταστολής της έκφρασης μορίων ιστοσυμβατότητας και της απελευθέρωσης κυτταροκινών.<sup>33-36</sup> Οι  $\beta$ -αναστολείς – ιδιαίτερα η καρβεντιλόλη – μπορεί να αναστέλλουν την ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B και κατά συνέπεια τις δράσεις των περιφερικών T-λεμφοκυττάρων.<sup>37</sup> Οι αναστολείς των αλατοκορτικοειδών που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της μη προσαρμοστικής αναδιαμόρφωσης και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε εμφραγματίες με χαμηλά κλάσματα ή σακχαρώδη διαβήτη, έχουν επίσης σημαντικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις.<sup>38</sup> Αλλά και η κλοπιδογρέλη φαίνεται να αναστέλλει το σύστημα CD40-CD40L που εκφράζεται σε φλεγμονώδη, ενδοθηλιακά κύτταρα και αιμοπετάλια και είναι μείζονος σημασίας για την ενεργοποίησή τους,<sup>39,40</sup> η δε χορήγησή της οδηγεί σε μείωση του CRP και του TNF- $\alpha$  ως δεικτών συστηματικής φλεγμονής. Τέλος, οι νεώτεροι αναστολείς του P2Y<sub>12</sub> έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις καθώς αναστέλλουν αποτελεσματικά την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που διαμεσολαβείται από τα αιμοπετάλια.<sup>41</sup>

Η σημαντική εμπειρία που υπάρχει με τις θεραπείες των αυτοάνοσων και αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων έχει τροφοδοτήσει την έρευνα της καρδιαγγειακής ιατρικής με φαρμακευτικούς παράγοντες που δοκιμάζονται στη στεφανιαία νόσο με θετικά μέχρι στιγμής αποτελέσματα.

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας αντιμεταβολίτης που σε χαμηλές δόσεις χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ρευματοειδούς και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Σε ασθενείς με αυτά τα νοσήματα έχει φανεί ότι ελαττώνει τα εμφράγματα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα κατά 18% και 22% αντίστοιχα. Μεταξύ άλλων δράσεων, φαίνεται ότι αφενός επαυξάνει την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης (ενισχύοντας τη δράση της HDL) και αφετέρου διεγείρει την απελευθέρωση αδενοσίνης, κάτι που οδηγεί στην καταστολή της φλεγμονής.<sup>42</sup> Η μελέτη CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) είναι

Πίνακας 2. Αναδυόμενες και πειραματικές θεραπείες που στοχεύουν στη φλεγμονή

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΡΑΣΗ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ	ΜΕΛΕΤΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΦΑΣΗΣ III
<b>Canakinumab</b>	Αναστολή δράσης IL-1	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι IL-1β	Ελάτωση IL-6 και CRP σε ασθενείς με ΣΔ ή ΜΣ	Ναι	CANTOS [45, 46] (σε εξέλιξη)
<b>Anakinra</b>	Αναστολή δράσης IL-1	Ανταγωνιστής Υποδοχέα της IL-1	Αναστολή μη προσαρμοστικής αναδιαμόρφωσης σε εμφραγματίες (VCU-ART) αλλά αύξηση συμβαμάτων σε MRC-ILA-HEART	Ναι	MRC-ILA Heart [47,48] (ολοκληρώθηκε)
<b>Μεθοτρεξάτη</b>	Αντι-μεταβολίτης	Αντιφλεγμονώδες, ενίσχυση αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης	Μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ρευματοειδείς	Ναι	CIRT [42-44] (σε εξέλιξη)
<b>Κολκικίνη</b>	Αλκαλοειδές	Αναστολή συσσώρευσης PMNs και φλεγμονοσώματος	Μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε χρόνια ΣΝ*	Ναι	LoDoCo [50] (ολοκληρωμένη)
<b>Tocilizumab</b>	Αναστολή IL-6	Ανταγωνιστής υποδοχέα της IL-6	Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας σε ασθενείς με PA, αρνητική επίδραση σε λιπιδαιμικό προφίλ	Ναι	ENTRACTE [52, 53, (σε ρευματοειδείς NCT01331837] με ΣΝ ή παράγοντες κινδύνου, σε εξέλιξη)
<b>Etanercept</b>	Αναστολή TNF-α	Συνδέτης του TNF-α	Αύξηση HDL, ελάτωση πάχους του έσω αρτηριακού χιτώνα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα	Ναι	ENTRACTE [NCT01331837] (σε ρευματοειδείς με ΣΝ ή παράγοντες κινδύνου, σε εξέλιξη)
<b>VIA 2291 (Atreleuton)</b>	Ελάτωση παραγωγής λευκοτριένης E4	Αναστολέας 5 λιποξυγενάσης	Ελάτωση αθηρωματικού φορτίου και σχηματισμού νέων πλακών	Ναι	Όχι [58]
<b>DG031</b>	Ελάτωση παραγωγής λευκοτριένης B4	Αναστολέας ενεργοποίησης της λιποξυγενάσης	Ελάτωση βιοδεικτών που σχετίζονται με ΣΝ	Ναι, δεν μελετήθηκαν κλινικά συμβάματα	Όχι [59]
<b>Daraplatib</b>	Αναστολέας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης	Αναστολέας LpPLA2	Μείωση CRP και IL-6 χωρίς ελάτωση μειζόνων συμβαμάτων σε μελέτη φάσης III	Ναι	STABILITY [54] (ολοκληρώθηκε)
<b>Dalcetrabib</b>	Αναστολέας CETP	Μιμητικό μόριο HDL συμπλέγματος	Ελάτωση αρτηριακής φλεγμονής (PET/CT scan)	Ναι, δεν μελετήθηκαν κλινικά συμβάματα	Όχι [60]
<b>Torcetrabib</b>	Αναστολέας CETP	Μιμητικό μόριο HDL συμπλέγματος	Αύξηση HDL αλλά αυξημένη θνητότητα λόγω δυσμενούς επίδρασης σε ΑΠ και αρτηριακή φλεγμονή	Ναι	Όχι [61]
<b>Anacetrapib</b>	Αναστολέας CETP	Μιμητικό μόριο HDL συμπλέγματος	Αύξηση HDL και ελάτωση αθηρωμάτωσης σε ποντίκια σε συνέργεια με απορβασατίνη	Όχι	Όχι [62]
<b>Inclacumab</b>	Αναστολέας P-selectin	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι P-selectin	Ελάτωση CRP και μυοκαρδιακής βλάβης σε non-STEMI με αγγειοπλαστική	Ναι	SELECT ACS [55] (ολοκληρώθηκε) SELECT CABG (σε εξέλιξη)
<b>Losmapidod</b>	Αναστολέας p38 MAPK	Ενζυμικός αναστολέας p38MAPK	Ελάτωση BNP και CRP σε ασθενείς με non-STEMI	Ναι	LATITUDE [56,57] (σε εξέλιξη)
<b>MLN1212</b>	Ανταγωνιστής CCR-2	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CCR-2	Ελάτωση hs-CRP σε ασθενείς με ΣΝ	Ναι, δεν μελετήθηκαν κλινικά συμβάματα	Όχι [63]
<b>Μυκοφαινολικό οξύ</b>	Ανοσοτροποποιητικός παράγοντας	Αναστολή της αφυδρογονάσης μονοφωσφορικής ινσίνης	Υποστροφή αθηρωματικής πλάκας μέσω ελάτωσης IL-17 σε ποντίκια	Όχι	Όχι [64]
<b>Εμβολιασμός</b>	Πρόκληση ανοχής έναντι δυννητικών αντιγόνων	Εμβολιασμός με δενδρική κύτταρα που έχουν «φορτωθεί» με αντιγόνα όπως LDL, HSP, apo-B100	Ποικίλα αποτελέσματα	Όχι	Όχι [65]

\*20% των ασθενών διέκοψαν λόγω γαστρεντερικών διαταραχών  
 IL-1: interleukin-1, IL-6: interleukin-6, CRP: c-reactive protein, PMNs: ουδετερόφιλα πολυμορφονήρινα, TNF-α: tumor necrosis factor alpha, LpPLA: lipoprotein associated phospholipase 2, CETP: cholesteryl ester transfer protein, PET: positron emission tomography, CT: computed tomography, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, HDL: high density lipoprotein, p38MAPK: p38 mitogen activated protein kinase, BNP: brain natriuretic peptide, hs-CRP: high sensitivity CRP, CCR-2: C-C chemokine receptor 2, HSP: heat shock protein, apoB100: apolipoprotein B100, LDL: low density lipoprotein, IL-17: interleukin-17  
 ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΜΣ: μεταβολικό σύνδρομο, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΑΠ: αρτηριακή πίεση



μία μελέτη φάσης III που εξετάζει την επίπτωση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΣΝ και ΣΔ/ΜΣ που λαμβάνουν 15-20 mg μεθοτρεξάτης εβδομαδιαίως.<sup>43</sup> Επιπλέον, μία άλλη μελέτη, η TETHYS έχει σχεδιαστεί για να μελετήσει την χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα με ανάσπαση.<sup>44</sup>

Το canakinumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που απενεργοποιεί την IL-1β ως αναστολέας του φλεγμονοσώματος και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της PA. Χορηγείται υποδορίως, έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (4-8 εβδομάδες) και παρατεταμένη αντιφλεγμονώδη δράση. Η χρήση του μελετήθηκε σε ασθενείς με ΣΔ ή ΜΣ και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, στους οποίους ελάττωσε το φλεγμονώδες φορτίο.<sup>45</sup> Στη μελέτη CANTOS (Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study), που έχει μπει σε φάση III, μελετάται η επίδρασή του σε εμφραγματίες με εμμένουσα φλεγμονή (αυξημένη CRP).<sup>46</sup>

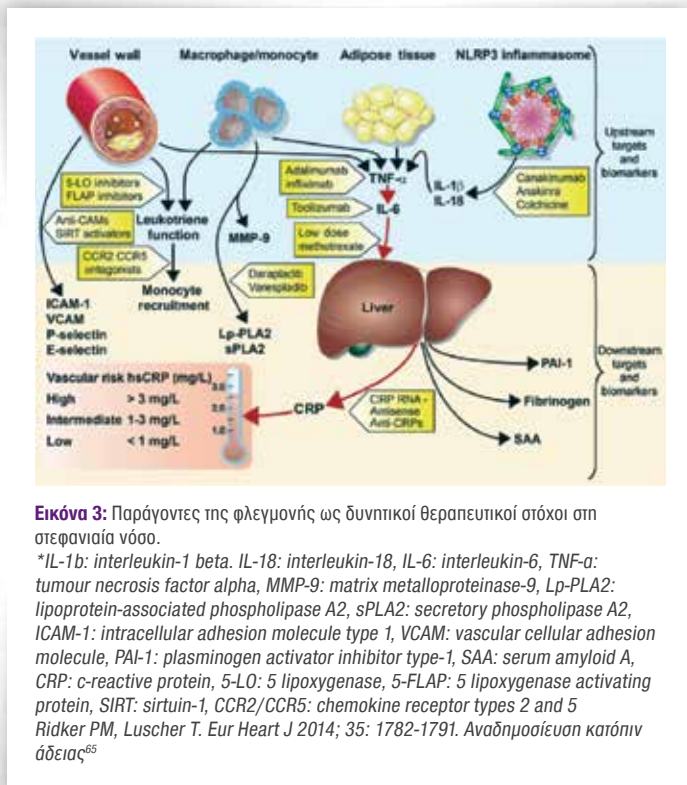
Το Anakinra είναι ένας αναστολέας των υποδοχών τύπου I της IL-1 που εξουδετερώνει τη βιολογική δράση της κυτταροκίνης. Στη μελέτη VCU-ART-2, που ήταν πιλοτική, φάνηκε να ελαττώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση αλλά και να προλαμβάνει τη μη προσαρμοστική καρδιακή αναδιαμόρφωση σε ασθενείς με έμφραγμα.<sup>47</sup> Η μελέτη MRC-ILA Heart, έδειξε παροδική ελάττωση της φλεγμονής σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που έλαβαν το

anakinra σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ωστόσο αυτοί παρουσίασαν αυξημένο αριθμό μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον ένα χρόνο.<sup>48</sup> Επειδή η συγκεκριμένη μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για να εξετάσει τη θνητότητα ή τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, η αύξηση των τελευταίων στο έτος χρήζει κριτικής αξιολόγησης και περαιτέρω διερεύνησης. Εξάλλου το Anakinra φαίνεται να βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία, τη στεφανιαία εφεδρεία αλλά και την απόδοση της αριστεράς κοιλίας όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και χρόνια στεφανιαία νόσο.<sup>49</sup>

Η κολχικίνη είναι ένα παλιό και φθινό φάρμακο με αποδεκτές παρενέργειες. Και η δική της αντιφλεγμονώδη δράση στοχεύει κυρίως στο σκέλος της μη ειδικής ανοσίας, καθώς μεταξύ άλλων, αναστέλλει τη συσσώρευση πολυμορφοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο, την παραγωγή IL-1 και τη δράση του TNF-α. Η χορήγηση της σε χαμηλές δόσεις οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε μία σχετικά μικρή μελέτη ασθενών με χρόνια ΣΝ, στην οποία όμως υπήρξε 20% αποχώρηση των θεραπευομένων λόγω γαστρεντερικών διαταραχών.<sup>50</sup>

Η IL-6 είναι μία ακόμα κυτταροκίνη που φαίνεται να έχει ουσιαστικό ρόλο στην εκδήλωση ΣΝ και στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας και συγκεκριμένος πολυμορφισμός που αφορά τον υποδοχέα της προσφέρει προστασία από την αθηρωμάτωση.<sup>51</sup> Το tocilizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-6, το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της PA. Αν και δεν έχει μελετηθεί σε αμιγώς στεφανιαίους ασθενείς, έχει φανεί ότι η χορήγηση του βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία στους ρευματοειδείς,<sup>52</sup> ωστόσο επιδρά δυσμενώς στο λιπιδαιμικό τους προφίλ, χωρίς να είναι γνωστό το κατά πόσον αυτό μεταφράζεται σε δυσμενή κλινικά επακόλουθα.<sup>53</sup> Η μελέτη ENTRACTE μελετά την επίπτωση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με PA που λαμβάνουν tocilizumab συγκριτικά με εκείνους που λαμβάνουν τον αναστολέα του TNF-α etanercept [NCT01331837]. Από την άλλη μεριά, η αναστολή της LP-PLA2 φωσφολιπάσης – η δράση της οποίας επάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών λιπιδίων- με darapladib οδήγησε και στη μείωση της CRP και της IL-6 όταν χορηγήθηκε σε στεφανιαίους ασθενείς, επιβεβαιώνοντας τη στενή σύνδεση μεταξύ του μεταβολικού status και του φλεγμονώδους φορτίου του οργανισμού. Ωστόσο, στη μελέτη STABILITY, το darapladib δεν μείωσε τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε χρόνιους στεφανιαίους ασθενείς μετά από μακροχρόνια χορήγηση.<sup>54</sup>

Στον κατάλογο των αντιφλεγμονωδών παραγόντων που έχουν δώσει θετικά δεδομένα στη ΣΝ αξίζει να αναφερθούν ο αναστολέας της P-selectin



inclacumab που μείωσε τη μυοκαρδιακή βλάβη σε ασθενείς με έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική (SELECT ACS trial), αλλά και ο αναστολέας της p38 MAPK losmapidod που ελάττωσε το φλεγμονώδες φορτίο (CRP) και τη μυοκαρδιακή επιβάρυνση (BNP) επίσης σε ασθενείς με έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST,<sup>55-56</sup> και η δράση του οποίου τώρα μελετάται και σε ασθενείς με έμφραγμα με ανάσπαση του ST στη μελέτη LATITUDE-TIMI 60.<sup>57</sup>

Ένα από τα μείζονα μειονεκτήματά των παραπάνω φαρμάκων είναι ότι η συστηματική τους χορήγηση ενδέχεται να αυξάνει την επίπτωση λοιμώξεων ή αιμορραγιών. Η νανοτεχνολογία έχει τροφοδοτήσει τη φαρμακοβιομηχανία με ειδικά συστήματα μεταφοράς, που μπορούν να επιτύχουν την ειδική στόχευση του φαρμάκου στις περιοχές της αθηρωματικής πλάκας, εξαλείφοντας έτσι τους όποιους κινδύνους ενέχει η συστηματική χορήγησή τους. Στο πλαίσιο αυτό, σε μελέτη φάσης II δοκιμάζεται σήμερα η λιποσωμική πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με προχωρημένη αθηροσκλήρωση [NCT01601106].

Πειραματικές προσεγγίσεις που έχουν δώσει σημαντικά αποτελέσματα είναι η χορήγηση μυκοφαινολικού οξέος που απέτρεψε την αθηρωμάτωση σε ζωικά πρότυπα αθηρωμάτωσης, αλλά και ο εμβολιασμός με δένδριτικά κύτταρα που έχουν «φορτωθεί» με αντιγονικούς επιτόπους δυνητικών αντιγόνων της ΣΝ όπως η LDL, η apoB100 και η HSP, έτσι ώστε να επάγουν την ανοχή, δηλαδή τη «μη αντίδραση» του ανοσοποιητικού συστήματος στα μόρια αυτά.

Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι μολονότι οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες έχουν δείξει ένα σχετικά καλό προφίλ παρενεργειών στους ρευματολογικούς ασθενείς στους οποίους κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούνται, δεν υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν απόλυτα τη μακροχρόνια ασφάλειά τους. Επίσης, ως επί το πλείστον, πρόκειται για θεραπείες ιδιαίτερα υψηλού κόστους, οι οποίες πρέπει να καταδείξουν πολύ σημαντικές θετικές δράσεις και υπεροχή έναντι των ευρέως σήμερα χρησιμοποιούμενων θεραπειών προτού καθιερωθούν στην κλινική πράξη. Η ανάγνωση των μελετών τους πρέπει να είναι ιδιαίτερα κριτική και η συνεισφορά των επιστημόνων της ανοσολογίας θα είναι αναγκαία για την πρόσφορη και ασφαλή χρήση τους.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται οι σημαντικότερες μελέτες που αφορούν τη χρήση αντιφλεγμονωδών παραγόντων στη ΣΝ.

Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται σχηματικά οι παράγοντες της φλεγμονής ως δυνητικοί θεραπευτικοί στόχοι.

*Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.*

## Βιβλιογραφία

- Berlin R. Historical aspects of nitrate therapy. *Drugs* 1987; 33: S41-4
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003
- Brown BG, Bolson E, Petersen RB, Pierce CD, Dodge HT. The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation* 1981; 64: 1089
- Torfgard C, Ahlner J. Mechanisms of action of nitrates. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1994; 8: 701-717
- Munzel T, Steven S, Daiber A. Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. *Vasc Pharmacol* 2014; 63: 105-113
- Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, et al. Efficacy and safety of extended release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1249-1256
- Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7
- Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after myocardial infarction with normal systolic function: When is it "ok" to discontinue? *Curr Cardiovasc Rev* 2012; 7: 77-84
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNASCAL/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Society Task Force on Practice Guidelines and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1929-1949
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with ischemic heart disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized double-blind placebo controlled trial *Lancet* 2008; 372: 807-816
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable

- coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-1099
14. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-82
  15. Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic angina according to baseline hemoglobin A1c. *Am Heart J* 2014; 168: 457-465
  16. Eckel RH, Henry RR, Yue P, Dhalla A, Wong P, Jochelson P, et al. Effect of ranolazine monotherapy on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1189-96
  17. Summers KM, Martin KE, Watson K. S Impact and clinical management of depression in patients with coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 304-322
  18. Garfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous interventions (FLUVACS study) *Eur Heart J* 2004; 25:25-31
  19. Davis M, Taubert K, Brown AD, Mensah GA, Dunbar LS, Krumboltz HM. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease. A science advisory from the American Heart Association/ American College of Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1549-1553
  20. Wang C, Yan J, Yang P, Rongzben D, Chen G. The relationship between CD40 gene polymorphism and unstable coronary plaques. *Clin Cardiology* 2010; 33: e55-60
  21. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(7): 399-408
  22. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R 151
  23. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-435).
  24. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481-278-286
  25. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunol* 2009; 27: 165-197
  26. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and are activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464: 1357-1362
  27. Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti T-D, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metabolism* 2012; 15: 10-18
  28. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals *Nature* 2010; 464: 1357-1361
  29. Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, Seropian IM, van Tassel BW, Salloum FN, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 19725-30
  30. Papadimitraki ED, Boumpas DT. Inflammation and atherosclerosis. Introduction to translational cardiovascular research by D.V. Cokkinos (ed) 2015; p:217-238
  31. Hansson GH, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunol* 2011; 12: 204-212
  32. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and atherosclerosis *Circ J* 2010; 74: 2263-2270.
  33. Murphy SA, Canon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2358-2362
  34. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy: LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38
  35. Segura G, Ruilope LM. Rosuvastatin: c-reactive protein, LDL cholesterol and the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 374: 26
  36. Yousouf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High sensitivity c-reactive protein and coronary artery disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 20013; 62: 397-408
  37. Yang SP, Ho LJ, Lin YL, Cheng SM, Tsao TP, Chang DM, et al. Carvedilol, a new antioxidative b-blocker blocks in vitro human peripheral blood T-cell activation by downregulating NF-κB activity. *Cardiovascular Res* 2003; 59: 776-787
  38. Yagi S, Akaike M, Aihara K, Fukuda D, Ishida M, Ise T et al. Pharmacology of aldosterone and the effects of mineralocorticoid receptor blockade on cardiovascular systems. *Acta Cardiol Sin* 2013; 29: 201-207
  39. Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos A, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system. *J Am Coll Cardiol* 2009
  40. Azar RR, Kassab R, Zoghbi A, Aboujaoude S, El-Osta H, Ghorra P, et al. Effects of clopidogrel on soluble CD40-ligand and on high sensitivity c-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006; 151: 521e1-4
  41. Schrottmaier WC, Kral JB, Badrnya S, Assinger A. Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet mediated activation of neutrophils and monocytes. *Thromb Haemost* 2015; 114: 478-89
  42. Coomes E, et al. *Hindawi Pub Corp* 2011
  43. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, Paynter N, Macfayden J, Zaharris E, Gupta M, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Am Heart J* 2013; 166:199-207
  44. Moreira DM, Lueneberg ME, da Silva RL, Fattah T, Mascia Gottschall CA. Rationale and design of the

- TETHYS trial: the effects of methotreate therapy on myocardial infarction with ST-segment elevation. *Cardiology* 2013; 126: 167-170
45. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin-1 inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo controlled trial. *Circulation* 2012;126: 2739-2748
  46. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin 1b inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 697-605
  47. Abbate A, Kontos M, Grizzard JD, Giuseppe G, Blondl-Zokai L, Van Tassel BW, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] pilot study. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1394-1400
  48. Bax J, Gersh BJ, Hindricks G, Landmesser U, Ruschizka F, Wijns W. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart study. *Eur Heart J* 2015; 36: 377-384
  49. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsombri P, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 619-628
  50. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 404-410
  51. Lim G. Coronary artery disease: IL-6 signaling linked with CHD. *Nature Rev Cardiol* 2012; 9: 313-317
  52. Protergerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulou K, Papamichael C, Sfikakis P. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011; 219: 734-736
  53. Strang AC, Bisioendial RJ, Kootte RS, Schulte DM, Dallinga-Thie GM, Levels GH, et al. Proatherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2013; 229:174-181
  54. STABILITY investigators. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 370:1702-1711
  55. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SS, Duchatelle V, Petroni T, Gregoire JC, et al. Effects of the p-selectin antagonist inlacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non ST elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2048-2065
  56. Newby LK, Marber MS, Melloni C, Sarov-Blat L, Aberle LH, Aylward PE, et al. Losmapidod, a novel p38 mitogen activated protein kinase inhibitor, in non ST elevation myocardial infarction.: a randomized phase 2 trial. *Lancet* 2012; 384: 1086
  57. O Donogue ML, Glaser R, Aylward PE, Cavender MA, Crisp A, Fox KA, et al. Rationale and design of the losmapidod to inhibit p38 MAP kinase as a therapeutic target and modify outcomes after an acute coronary syndrome trial. *Am Heart J* 2015; 169: 622-630
  58. Tardif JC, Lallier PL, Ibrahim R, Gregoire JC, Nozza A, Cossette M et al. Treatment with lipoxigenase 5 inhibitor VIA 2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Imag* 2010; 3: 298-307
  59. Kakonarson H, Thorvaldsson S, Helgadóttir A, Gudbjardsson D, Zink F, Andresdóttir M et al. Effects of a 5-lipoxygenase activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 2245-2256
  60. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burguess T et al. Safety and efficacy of dalcetribab on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomized clinical trial. *LANCET* 2011; 378: 1547-59
  61. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1304-1316
  62. Kühnast S, van der Tuin SJ, van der Hoorn JW, van Klinken JB, Simic B, Pieterman E, et al. Anacetrapib reduces progression of atherosclerosis mainly by reducing non-HDL cholesterol, improves lesion stability and adds to the beneficial effects of atorvastatin. *Eur Heart J* 2015; 36: 39-48
  63. Gilbert J, Lekstrom-Himes J, Donaldson D, Lee Y, Hu M, Xu J et al. Effect of CC chemokine receptor 2 CCR2 blockade on serum C-reactive protein in individuals in atherosclerotic risk with a single nucleotide polymorphism of the monocyte chemoattractant protein 1 promoter region. *Am J Cardiol* 2011; 107: 906-911
  64. Von Vietinghoff S, Koltsova EK, Mestas J, Diehl CJ, Witztum JL, Ley K. Mycophenolate mofetil decreases lesion size by regression of aortic T-lymphocyte and interleukin-17-mediate macrophage accumulation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2194-2204
  65. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Medicine* 2011; 17: 141-142
  66. Rodker PM, Luscher T. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1782-1795