Atherosklerose – eine tickende Zeitbombe

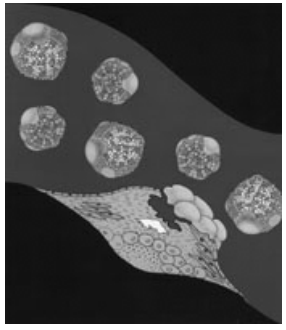
Apothekerin Kathrin Sichardt
Universität Leipzig, Institut für Pharmazie
✉ sichardt@uni-leipzig.de
☎ 0341/9736986

Atherosklerose – Definition der WHO

Variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia

- typischer Alterungsprozess
- frühzeitige Manifestation durch:
  - Diabetes mellitus
  - Hyperotonie
  - Hyperlipidämie
  - Adipositas

} **Metabolisches Syndrom**



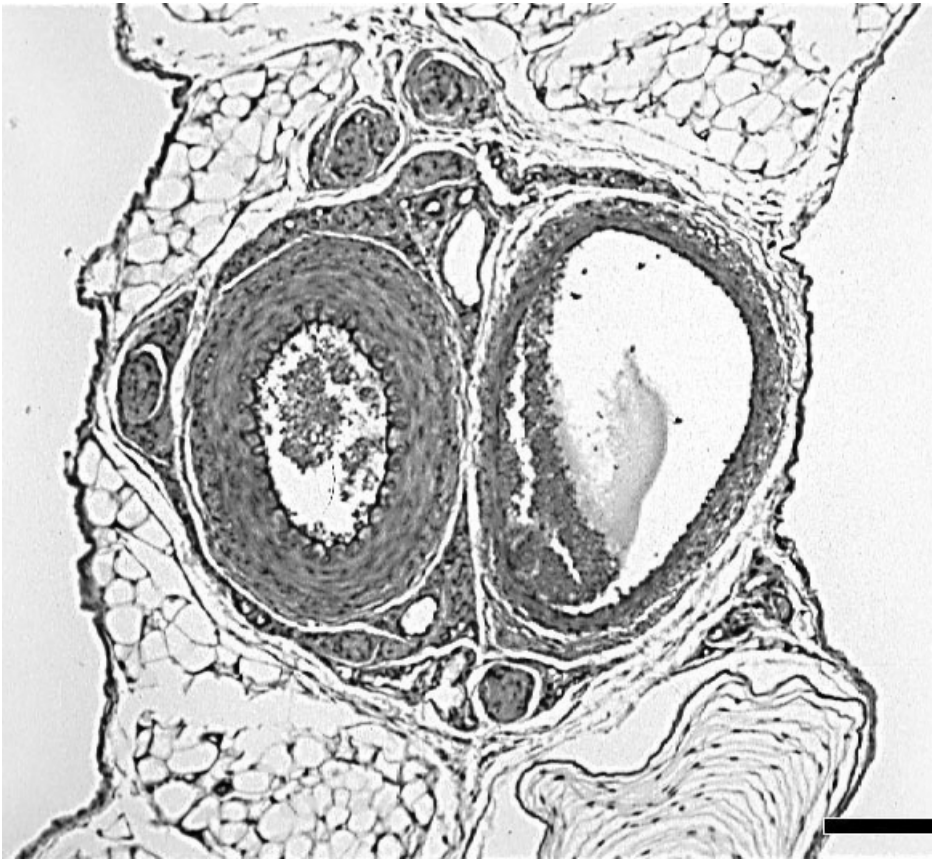
Atherosklerose – unbemerkter Begleiter

- Veränderungen finden ohne Beeinträchtigung des Wohlbefindens über langen Zeitraum statt

  - KHK
  - Angina pectoris
  - Apoplex
  - PAVK

  } Herzinfarkt

Gefäßaufbau



- **Intima**

  Endothelzellen von kollagenen und elastischen Fasern umgeben

- **Media**

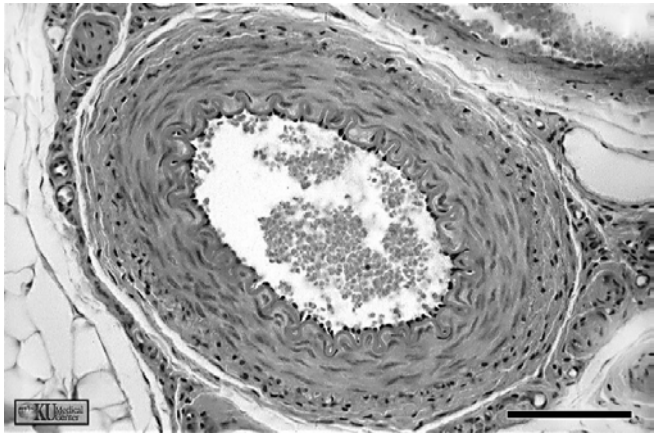
  Bindegewebe und glatte Muskulatur

- **Adventitia**

  elastische und kollagen Fasern, Verbindung glatter Muskulatur mit Gefäßumgebung

Schlüsselrolle – Endothel

- physikalische Barriere – selektive, permeable Membran
- im gesunden Zustand nicht thrombogen



<u>vielfältige Funktionen</u>

- Erkennung und Umsetzung von aus dem Blutkompartiment stammenden zellulären Signalen
- Quelle und Ziel von Mediatoren biologischer Reaktionen
- Sensor und Integrator des lokalen pathophysiologischen Milieus
- Regulation des vaskulären Tonus
- Regulation des vaskulären Wachstums und von Remodelling-Prozessen
- Inflammatorische und immunologische Reaktionen

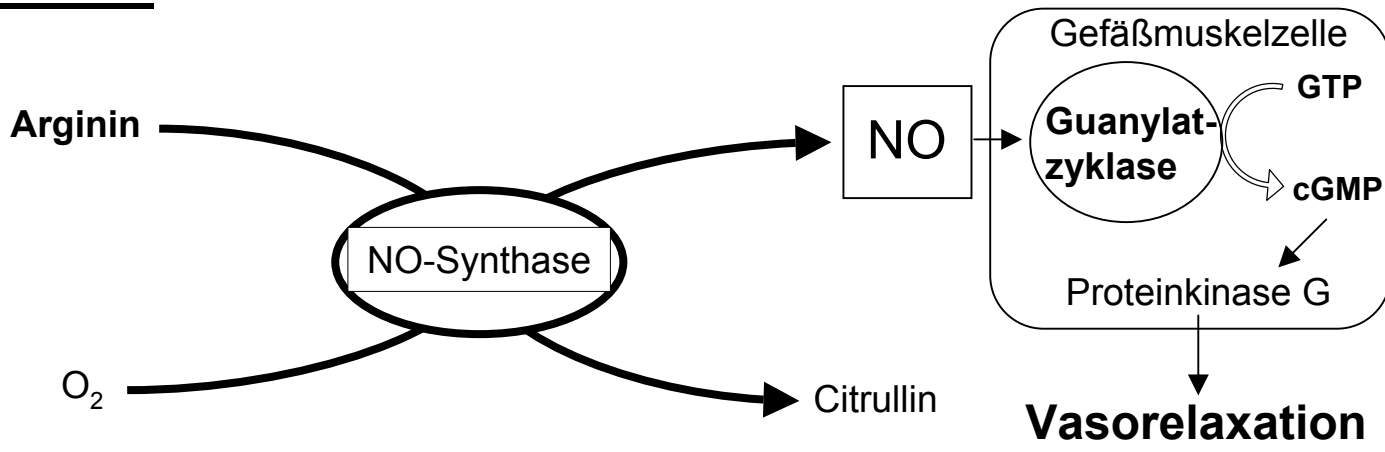
Schlüsselrolle – Endothel

pathophysiologische Gleichgewichte, die reguliert werden:

antithrombotische Eigenschaften	⇄	prothrombotische Eigenschaften
Vasorelaxation		Vasokonstriktion
antiinflammatorische Eigenschaften		proinflammatorische Eigenschaften
Wachstumsinhibition		Wachstumsförderung

Schlüsselrolle – Endothel

- **<u>Stickstoffmonoxid</u>**

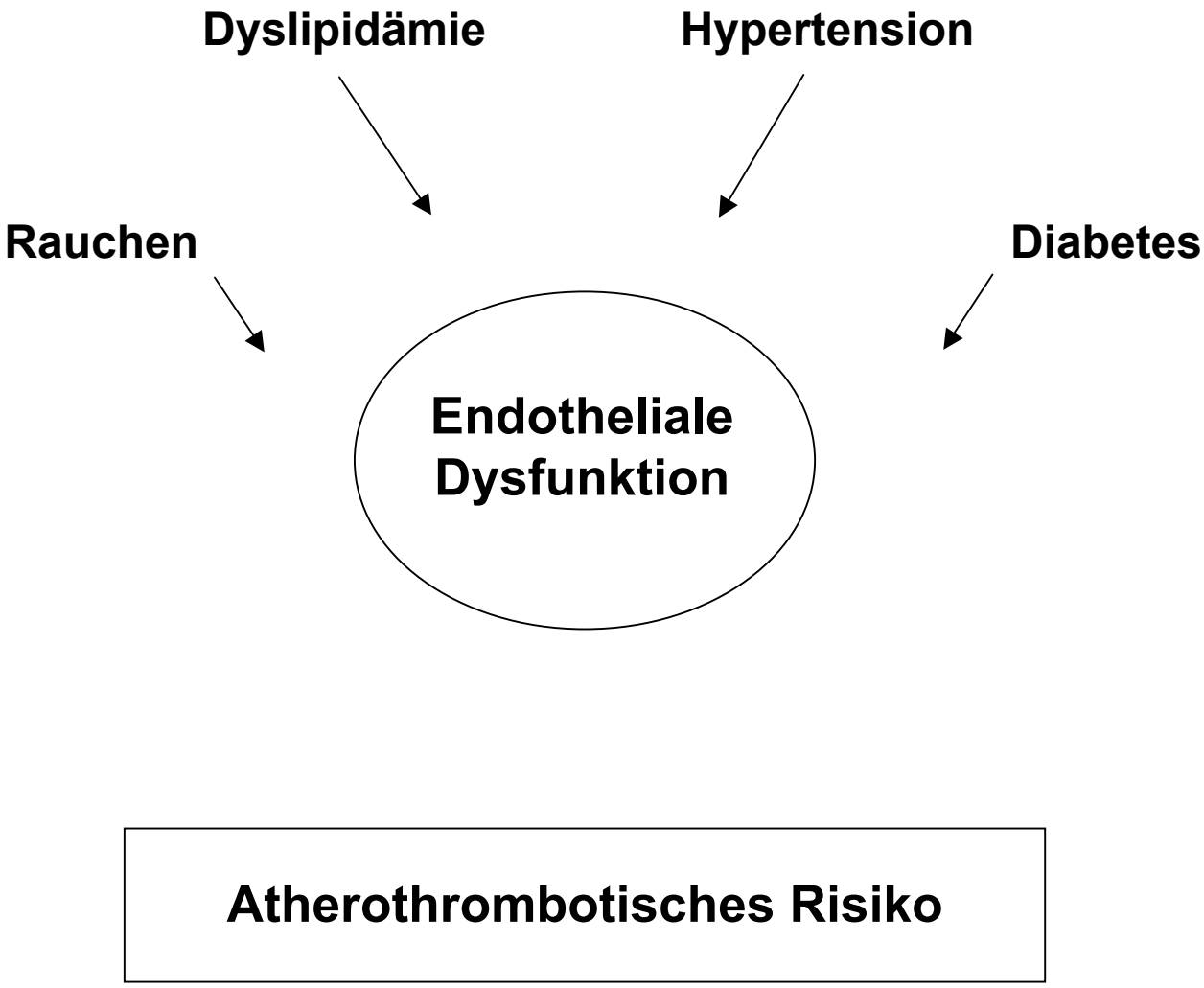


- Synthese katalysiert durch eNOS, Regulation durch Scherbelastung, Bradykinin, Acetylcholin

- Vielfältige Funktionen

  Vasorelaxation
  antiinflammatorische Eigenschaften
  Wachstumsinhibition

  } **grundlegender Baustein des aktiven, gesunden Endothels**


Dyslipidämie
Hypertension
Rauchen
Diabetes
Endotheliale Dysfunktion
Atherothrombotisches Risiko

Endotheliale Dysfunktion – initialer und kausaler Faktor

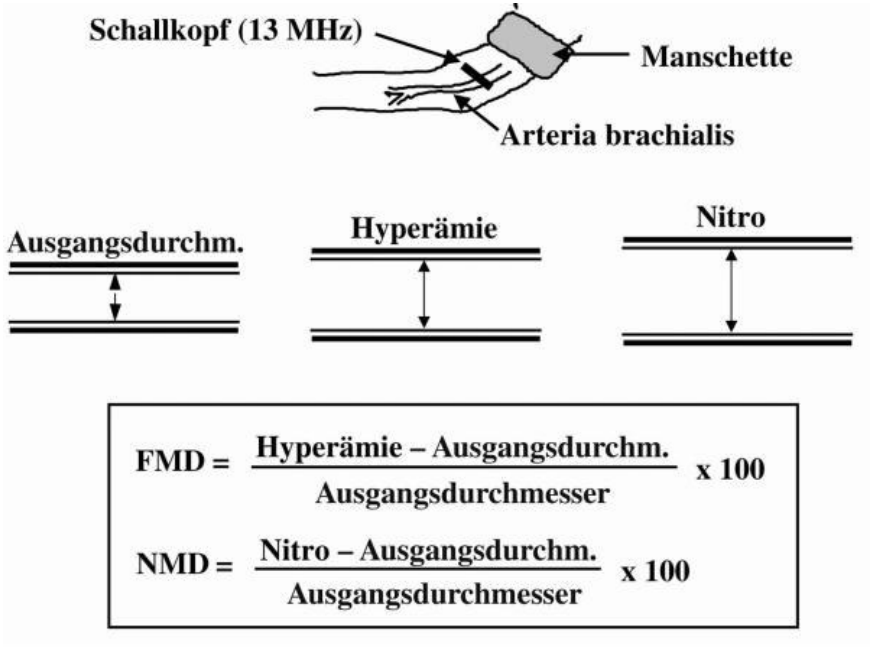
- veränderte Vasoreaktivität mit Einschränkung der endothelabhängigen Relaxation
- erhöhte Permeabilität der Gefäßwand für Plasmaproteine
- selektive Hyperadhäsivität für Leukozyten und thrombotische Komplikationen

Vasorelaxation		**Vasokonstriktion**
antithrombotische Eigenschaften	→	**prothrombotische Eigenschaften**
	←	
antiinflammatorische Eigenschaften		**proinflammatorische Eigenschaften**

Endotheliale Dysfunktion und veränderte Gefäßreaktivität

- endothelabhängige Relaxation bereits in angiographisch nichtauffälligen Arterien von Riskopatienten engeschränkt !!!

- **nicht invasive Möglichkeiten zur Messung der Endothelfunktion:**



Frick M et al. Journal für Kardiologie 2002; 9 (10): 439-444 ©

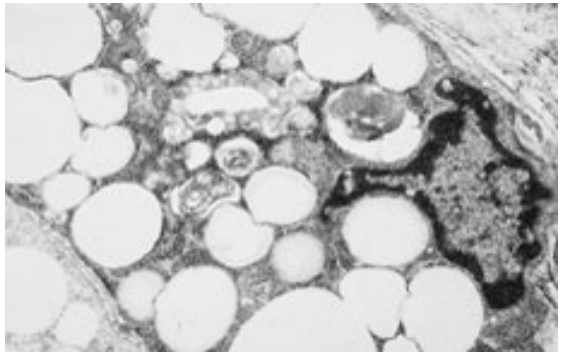
FMD - endothelvermittelte Vasodilatation

NMD - endothelunabhängige Vasodilatation

FMD/NMD - Index

Endotheliale Dysfunktion - Permeabilität für LDL

- generalisiertem Zunahme der Intimapermeabilität für Plasmaproteine v.a. von Lipoproteinen
  - Erhöhter trans- und perizellulärer Transport von LDL
  - Bildung extrazellulärer Liposomen = verlängerte Speicherung in der arteriellen Intima
  - Nachbarschaft zu aktivierten Gefäßzellen und mononukleären Leukozyten = oxidative Modifizierung mit zusätzlicher Endothelzell- und Gefäßaktivierung
  - Resorption durch Makrophagen – Schaumzell-bildung, Bildung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen



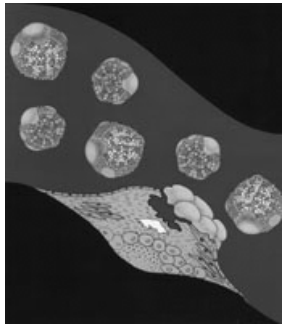
↷ **proinflammatorischer Zustand**

Endotheliale Dysfunktion - Adhäsion von Leuko- und Thrombozyten

- typisch für aktiviertes Endothel, d.h.:
  - Hyperadhesivität als Folge aktivierter Blutzellen (proinflammatorischr Zustand)
  - Gestörte NO-Freisetzung = Störung in antithrombotischen, antiadhäsiven Mechanismen
  - Exprimierung von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1, E-,L-,P-Selektine)

↷ **Bindung von Monozyten, T-Lymphozyten, Thrombozyten an die Entotheloberfläche**

Stabilisierung der Bindung und Migration der Blutzellen durch die Gefäßwand



Endotheliale Dysfunktion und oxidativer Stress

- reaktive Sauerstoffradikale (ROS) und intrazellulärer Redoxzustand als zentraler Baustein

---

antioxidative Mechanismen ⇔ **ROS**

Superoxid-Dismutase
Glutathion-Reduktase
Glutathion
Katalase
Vitamin C

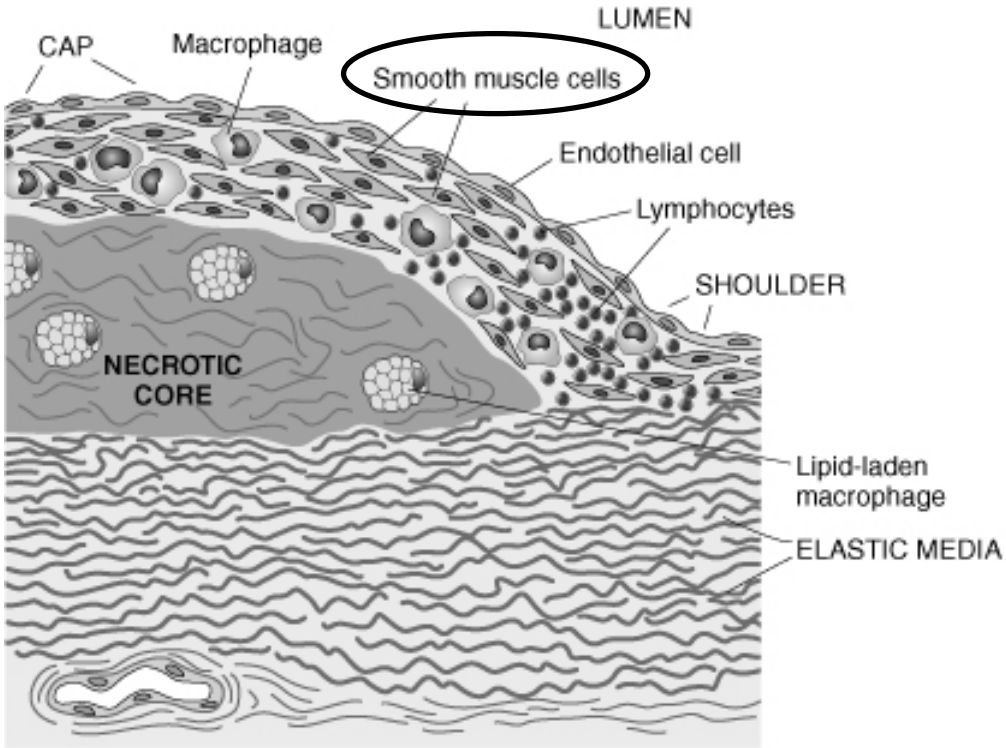
postprandiale Glukosekonzentrationen
Homocystein
AGE
ox LDL

- **Adhäsivität**
- **Zytokine**
- **Peroxynitrit**

vaskuläre Läsionen

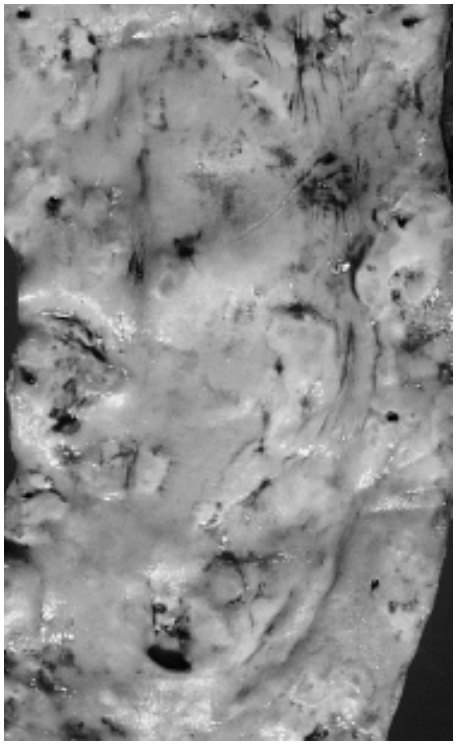
Beschleunigung der Progession

Endotheliale Dysfunktion = Atherosklerose



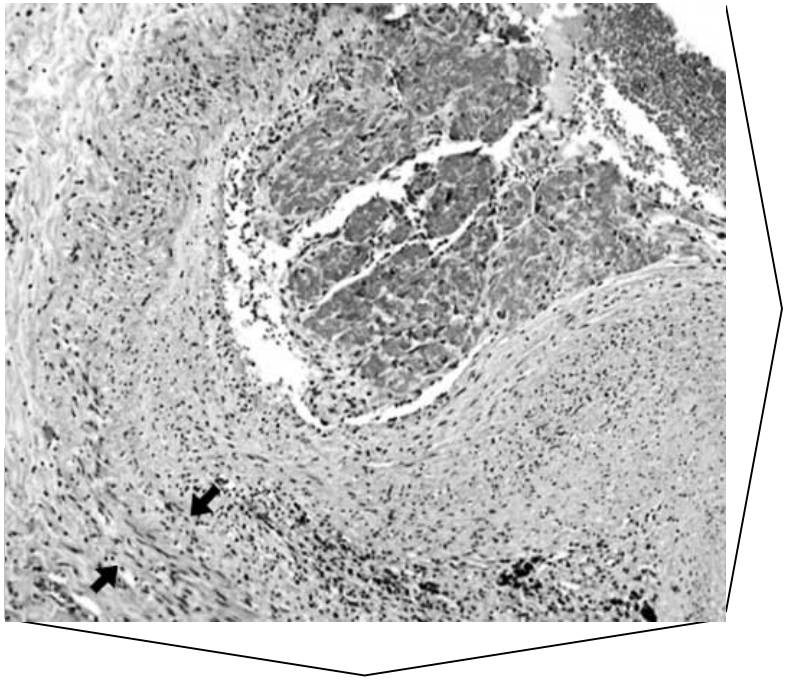
Ulzeration mit Plaquebildung

- stabile Plaque
- instabile Plaque

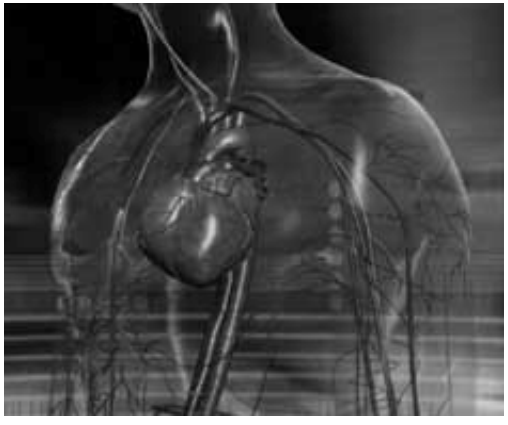


- PDGF Stimulation der Proliferation glatter Muskelzellen
- chemotaktische Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima
- Differenzierung vom kontraktilen zum proliferativen Bindegewebstyp

Folgen atherosklerotischer Veränderungen



Apoplex



KHK
&
Herzinfarkt

PAVK (periphere arterielle Veschluss-Krankheit)

Therapeutische Maßnahmen

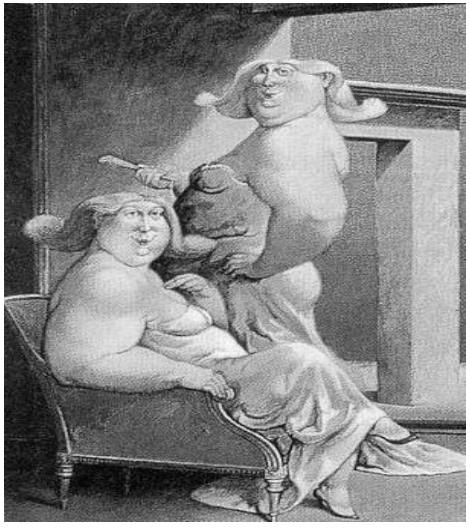
- **Steigerung körperlicher Aktivität & Gewichtsreduktion**
  - **Gewichtsreduktion oft mit Senkung des Blutdrucks verbunden**

    Verminderung des Scherstress am Gefäß

  - **Antioxidative Effekte durch regelmäßige, körperliche Bewegung**

    Erhöhung des Gefäßdurchmessers – strukturelle Kompensation der Scherbelastung
    Induktion der eNOS
    Hochregulation antioxidativer Mechanismen (SOD)

⇨ **Angepasstes und regelmäßiges Training für bereits belastete Patienten notwendig!**



Therapeutische Maßnahmen

- **Raucherentwöhnung und Nahrungsergänzung**

antioxidative Mechanismen ⇔ **ROS**

Superoxid-Dismutase
Glutathion-Reduktase
Glutathion
Katalase
Vitamin C

postprandiale Glukosekonzentrationen
Homocystein
AGE
ox LDL

& verbesserte NO Synthese !

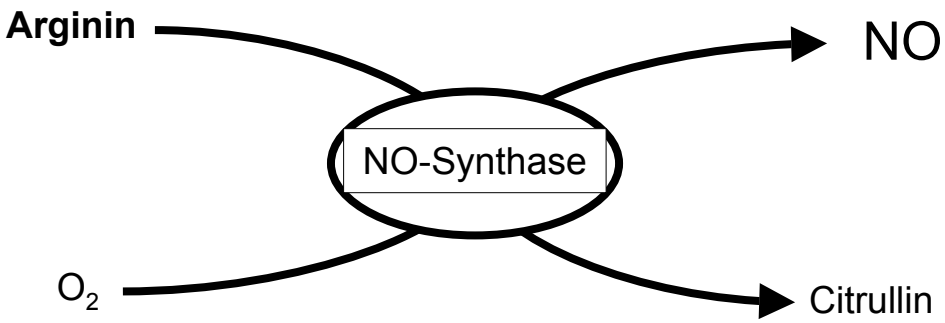
- **Adhäsivität**
- **Zytokine**
- **Peroxynitrit**

vaskuläre Läsionen

Beschleunigung der Progession

Therapeutische Maßnahmen

- **L-Arginin (Empfehlung 2,4g pro Tag)**



- **Folsäure (Empfehlung 600µg pro Tag)**

  - Folsäure notwendiger Baustein im Methioninstoffwechsel
  - Unzureichende Versorgung bedingt erhöhte Produktion von Homocystein

  - Homocystein prothrombotisch
    Begünstigung ROS
    oxidative Inaktivierung von NO

Therapeutische Maßnahmen

- **Medikamentöse Behandlung**
  - **Orientierung an der Grunderkrankung**
  - **In der Regel heterogene Ausgangssituation**

orale Antidiabetika

Lipidsenker

Antikoagulantien

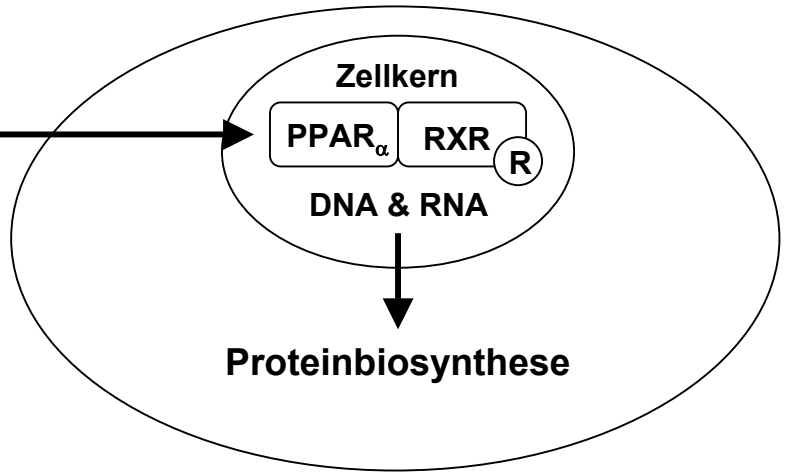
Antihypertonika

sinnvolle Kombinationen oftmals notwendig

PPAR - Agonisten

- **Peroxisome proliferator activated receptors**
  - Nukleäre, ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren
  - 3 Unterformen: PPAR-alpha, gamma, delta

Clofibrat
Fenofibrat
Gemfibrozil



PPARγ –Agonisten
Rosiglitazon
Pioglitazon

antilipolytisch
Glukoseoxidation↑
Glukosefeisetzung↓
antiatherogen

Endothel
E-Selectin↓
VCAM↓
ET-1↓
eNOS↑
MCP-1↑

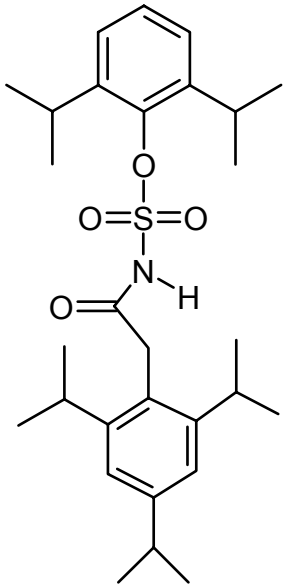
Makrophagen
IL-2↓
TNFα↓
PAF↓
TF↓
ACAT1↓

VSMC
NF_KB↓
COX-2↓
IL-6↓
Thrombin↑
Apoptose↑

Leber, Muskel, Fettgewebe
Lipoprotein-lipase↑
ß-Oxidation↑
FA-Synthese↓
HDL-C↑
TG Lipolyse↓

ACAT-Inhibitoren

- **<u>Avasimibe, Pactimibe</u> inhibieren die Acetyl-Coenzym-A-Cholesterin-Acetyltransferase (ACAT-Inhibitor)**



Avasimibe

- ACAT katalysiert Veresterung von Cholesterin
- ACAT1 in Makrophagen, ACAT2 in intestinalen Epithelzellen

Theorie:

ACAT1- Hemmung verhindert Bildung von Schaumzellen

ACAT2 - Hemmung führt zur Abnahme von Serumlipiden

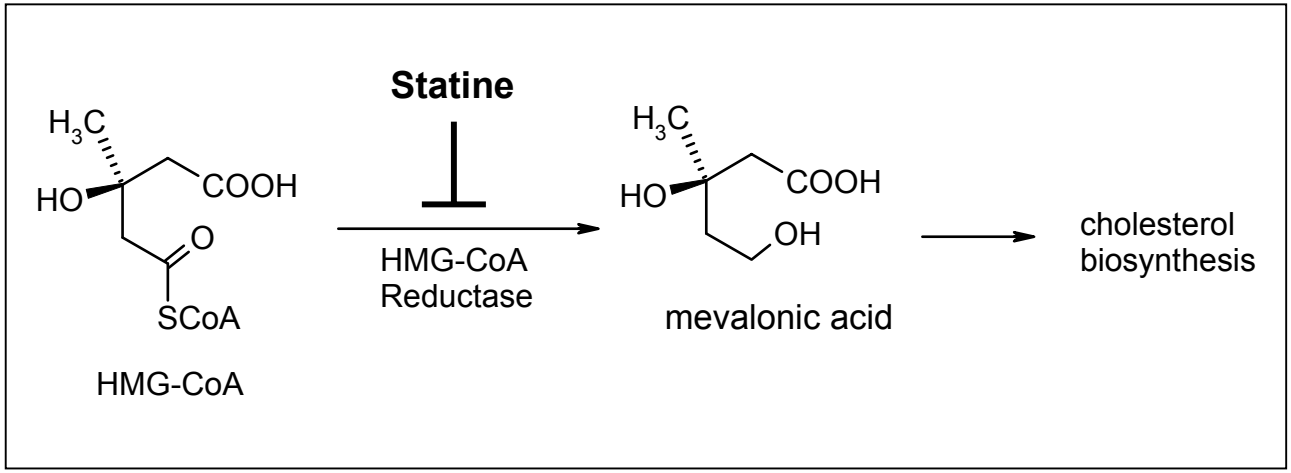
Praktische Erfahrungen: ACTIVATE-Studie

- multizentrisch, randomisiert, 408 Patienten mit angiographische dokumentierter Herzkrankheit
- intravasale Sonographie zu Beginn und nach 18 Monaten

100mg Pactimibe zeigten gegenüber Placebo keinen Unterschied in der Atheromveränderung; sogar proatherogen & keine Auswirkung auf Plasmalipide, C-reaktives Protein

Statine

- **Hemmung der endogenen Cholesterolbilung**



<u>Erste endeckte Inhibitoren:</u>

Compactin (*Penicillium citrinum*)

Mevinolin (=Lovastatin) (*Aspergillus terreus*)

- **In Deutschland erhältliche Wirkstoffe** Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Lovastatin

- **Effekte – Wirkung nur über LDL-Senkung?**

Verbesserung der Endothelfunktion

Antioxidative und antiinflammatorische Effekte

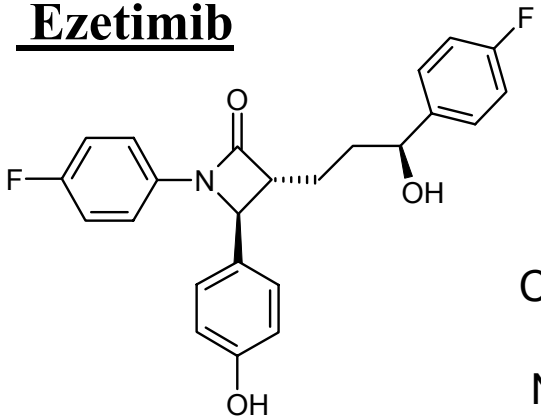
Proliferation und Migration endothelialer Progenitorzellen – Angiogenese

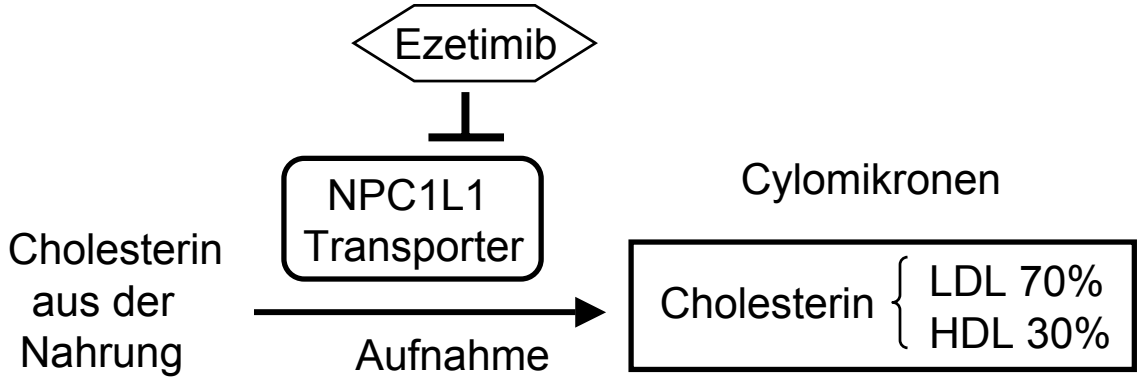
Plaquestabilisierung und Hemmung der Transplantatvaskulopathie

Inhibitoren der Lipid-Resorption

- **Cholesterol-Reabsorptions-Inhibitor**

<u>Ezetimib</u>





➢ Kombination mit Statinen sinnvoll (Inegy®)

- **<u>Cholestyramin, Cholestipol</u> wirken als Gallensäure-Austauschharze**

- **<u>Orlistat</u> führt zu Hemmung der Lipase**

Weitere Substanzen mit gefäßprotektiven Eigenschaften

- **CETP – Inhibitoren (Torcetrapib, JTT-705)**

  Hemmung des Cholesterolester-Transferproteins, Erhöhung von HDL

- **MTP – Inhibitoren (Implitapide, CP 346086)**

  Hemmung des microsomalen Triglycerid-Transferproteins

} in der Entwicklung

- **Antihypertonika mit positivem Einfluss auf die Endothelfunktion**

  <u>ACE-Hemmer</u> (antioxidativ, plaquestabilisierend, antithrombotisch)

  - Plaque ACE innerhalb atherosklerotisch veränderter Gefäßabschnitte
  - Bildung von Angiotensin II - atherogener, proinflammatorischer Einfluss

  positiver Feedback fördert weiteres Eindringen von Entzündungszellen in das Subendothel

  Schlüsselrolle bei Entstehung instabiler Plaques

Acetylsalicylsäure und Clopidogrel

- **Auswahl des Arzneistoffs nach Art der Therapie**

- **Deutsches Ärzteblatt August 2006:**

  Clopidogrel hat im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS bei Patienten mit symptomatischer PAVK einen Zusatznutzen

  keine Belege für Reduktion der Gesamtmortalität oder Überlegenheit im Frühstadium der PVAK für Clopidogrel

- **kurzfristige Kombination beider Wirkstoffe nach Herzinfarkt indiziert**

- **Clopidogrel Alternative bei ASS Unverträglichkeit**

- **ASS mit Protonenpumpenhemmer sinnvoller Weise kombinieren**

- **Atherogenese wird durch ein multifaktorielles pathogenes Geschehen verursacht**
- **einen wesentlichen Risikofaktor stellt die endotheliale Dysfunktion dar**
- **Folge von Plaqueruptur mit Plättchenaktivierung und Thrombenbildung sind Herzinfarkt und Schlaganfall**
- **regelmäßiges, angemessenes körperliches Training führt zu einer signifikanten Verbesserung der Endothelfunktion**
- **eine sinnvoll zusammengestellte Pharmakotherapie bietet vielfältige Möglichkeiten in das Krankheitsgeschehen einzugreifen**