

Στεφανιαία αθηροσκλήρωση Προβλήματα και προοπτικές

Παρά την τεράστια πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών ακόμα και σήμερα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στις περισσότερες χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Έτσι, είναι φανερό ότι υπάρχουν σοβαρά προβλήματα που αφορούν τόσο τη διάγνωση, όσο και τη θεραπεία της. Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων είναι διάχυτη και εξελισσόμενη νόσος, η έκβαση της οποίας είναι απρόβλεπτη. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή της, ιδιαίτερα οι αναίμακτες, δεν είναι ακριβείς και, το σπουδαιότερο, δεν είναι δυνατό να καθορίσουν την «ασταθή» πλάκα, που είναι επιρρεπής να υποστεί ρήξη. Η εξωσωματική κυκλοφορία, που χρησιμοποιείται για τη χειρουργική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (bypass), σε ορισμένες περιπτώσεις, συνοδεύεται με σοβαρούς κινδύνους. Τα φλεβικά μοσχεύματα, που χρησιμοποιούνται ως παρακαμπτήρια, συχνά υφίστανται αθηροσκλήρωση και θρόμβωση. Η συχνότητα επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική με ή χωρίς τοποθέτηση νάρθηκα (stent) είναι μεγάλη. Σύγχρονες μέθοδοι επαναιμάτωσης δεν βελτιώνουν τη λειτουργία των μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων. Η ταξινόμηση των ασθενών σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου είναι ανεπαρκής, αφού ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των ασθενών με αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων δεν έχουν κανέναν από τους «παραδοσιακούς» παράγοντες κινδύνου. Πρόοδοι που προβλέπεται ότι θα συντελέσουν στην καλύτερη αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων στο προσεχές μέλλον είναι (α) ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων, ιδιαίτερα για τον καθορισμό της ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας, (β) διενέργεια εγχειρήσεων επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, (γ) επεξεργασία των φλεβικών μοσχευμάτων με γενετικό υλικό, για να προληφθεί η αθηροσκλήρωση και θρόμβωσή τους, (δ) ευρεία χρήση αρτηριακών μοσχευμάτων, που δίνουν καλά μακροχρόνια αποτελέσματα, (ε) βελτίωση της λειτουργίας των μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων με τη δημιουργία νέων αγγείων, εφαρμογής δηλαδή των μηχανισμών της αγγειογένεσης, (στ) γενετική ανάληψη για καλύτερη ταξινόμηση και θεραπεία των αρρώστων, εισαγωγή δηλαδή στην κλινική πράξη της φαρμακογενετικής. Τέλος, ο καθορισμός της αιτιολογίας της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων θα συντελέσει όχι μόνο στην οριστική της θεραπεία, αλλά και στην πρόληψή της.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με την τεράστια πρόοδο που έχει σημειωθεί σήμερα τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (εικ. 1), είναι δυνατό να παρέμβουμε αποτελεσματικά σε όλα τα στάδια της εξέλιξης της νόσου (εικ. 2). Η εφαρμογή όλων αυτών των διαγνωστικών και θεραπευτικών μέτρων στην

αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση των θανάτων που οφείλονται σ' αυτήν (εικ. 3). Παρά τη σημαντική αυτή μείωση της θνητότητας, η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων και η αθηροσκληρωτική νόσος γενικότερα αποτελούν ακόμα την πρώτη αιτία θανάτων στις ΗΠΑ. Στην Ελλάδα, οι θάνατοι που οφείλονται στην αθηροσκλήρωση των

Χ. Μπουντούλας

The Ohio State University,
Columbus, Ohio, USA

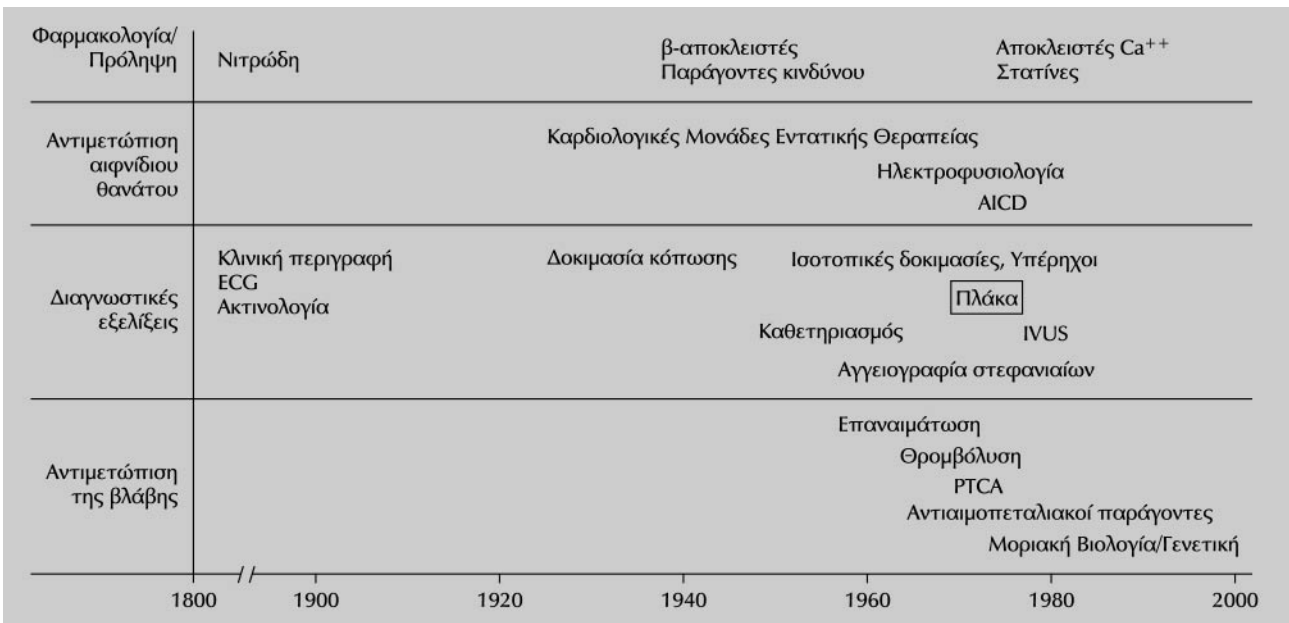
Coronary atherosclerosis
Problems and future outlook

Abstract at the end of the article

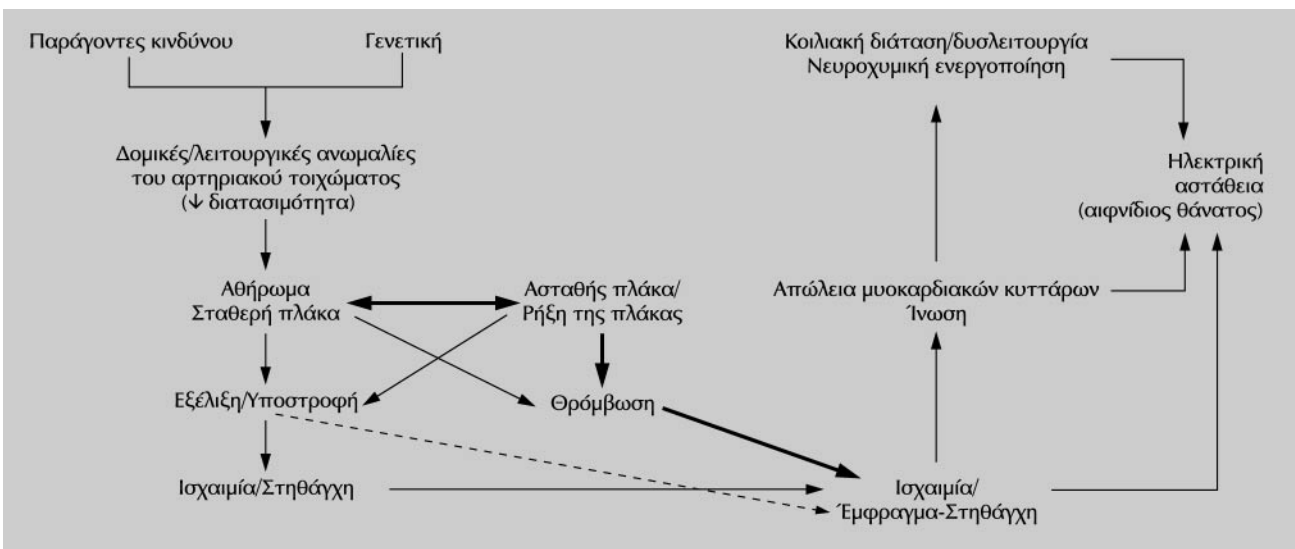
Λέξεις ευρητηρίου

Αθηροσκλήρωση
Αθηροσκληρωτική πλάκα
Θρόμβωση
Οξύ ισχαιμικό επεισόδιο
Ρήξη αθηροσκληρωτικής πλάκας
Στεφανιαία αγγεία

Εναρκτήρια ομιλία
25ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 1999



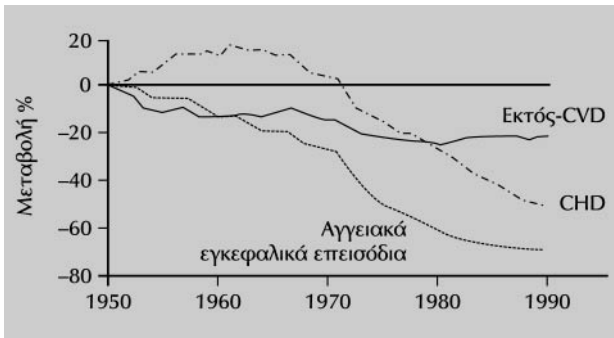
Εικόνα 1. Πρόοδοι στη διάγνωση και θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων, που σημειώθηκαν στον 20ό αιώνα. ECG=ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΑΙCD=αυτόματος απινιδωτής, IVUS=ενδαγγειακή υπερηχογραφία, PTCA=αγγειοπλαστική.



Εικόνα 2. Ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στη δημιουργία ιστολογικών και λειτουργικών αλλοιώσεων του τοιχώματος των αρτηριών, καθώς και στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών πλακών. Μια αθηροσκληρωτική πλάκα, από σταθεροποιημένη, μπορεί να γίνει ασταθής. Ασταθής αθηροσκληρωτική πλάκα μπορεί να υποστεί ρήξη. Ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας οδηγεί σε ενδαγγειακή θρόμβωση, με αποτέλεσμα οξεία ισχαιμία (ασταθή στηθάγχη), έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αιφνίδιο θάνατο. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει ως αποτέλεσμα τη νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων και την ανάπτυξη συνδετικού ιστού, που οδηγούν σε διάταση-δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και την ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών. Ισχαιμία, νέκρωση και ίνωση του μυοκαρδίου, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών οδηγούν σε ηλεκτρική αστάθεια και αιφνίδιο θάνατο. Έντονα βέλη δείχνουν την πλέον συνηθισμένη πορεία. Θρόμβωση μπορεί να επέλθει και χωρίς ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας σε καπνιστές.

στεφανιαίων αρτηριών όχι μόνο δεν έχουν ελαττωθεί, αλλά το 1992 παρουσιάζονται αυξημένοι στους άνδρες σε σύγκριση με το 1972. Έτσι, παρά την τεράστια πρόοδο που έχει επιτελεστεί τις τελευταίες δεκαετίες,

σημαντικά προβλήματα εξακολουθούν να παραμένουν αναφορικά με την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών.



Εικόνα 3. Θάνατοι από στεφανιαία νόσο (CHD), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και μη καρδιαγγειακά νοσήματα (εκτός-CVD) στις ΗΠΑ από το 1950 έως το 1995. Στην αρχή παρατηρήθηκε μια αύξηση των θανάτων από τη στεφανιαία νόσο. Από τα μέσα του 1960, όμως, σημειώνεται ελάττωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο, η οποία συνεχίζεται μέχρι σήμερα (National Heart, Lung, and Blood Institute).

2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

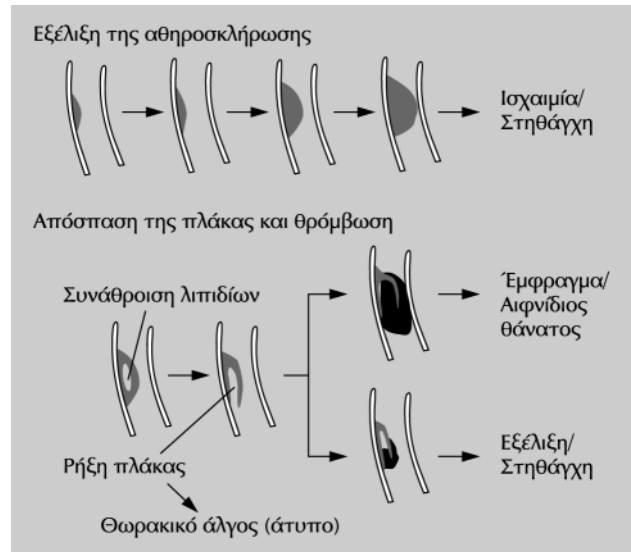
Τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζονται σήμερα στην κλινική πράξη σχετικά με τη διάγνωση και θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών αναπτύσσονται περιληπτικά.

2.1. Διάχυτη νόσος με απρόβλεπτη εξέλιξη

Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών είναι προϊούσα, η εξέλιξή της όμως είναι μη γραμμική και, κατά συνέπεια, η πορεία και η ταχύτητα εξέλιξής της δεν μπορούν να προβλεφθούν^{1,2} (εικ. 4). Επιπλέον, η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων είναι διάχυτη και προσβάλλει μεγάλο, μέσου και μικρού μεγέθους αρτηρίες και συνεπώς είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά.

2.2. Προβλήματα σχετικά με τη διάγνωση

Υπάρχουν μεγάλοι περιορισμοί στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και ιδιαίτερα στον καθορισμό της ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας, που είναι επιρρεπής σε ρήξη. Η διαγνωστική ικανότητα των διαφόρων μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών φαίνεται στην εικόνα 5. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα, κατά τη δοκιμασία κόπωσης, κατά κανόνα θα δείξει ισχαιμία μόνο αν ο βαθμός της στένωσης είναι μεγαλύτερος από 70-80%. Εφόσον κατά τη δοκιμασία κόπωσης, εκτός από το ηλεκτροκαρδιογράφημα, χρησιμοποιηθούν και το ηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι, η διαγνωστική ικανότητα αυξάνει λίγο, αλλά κατά γενική

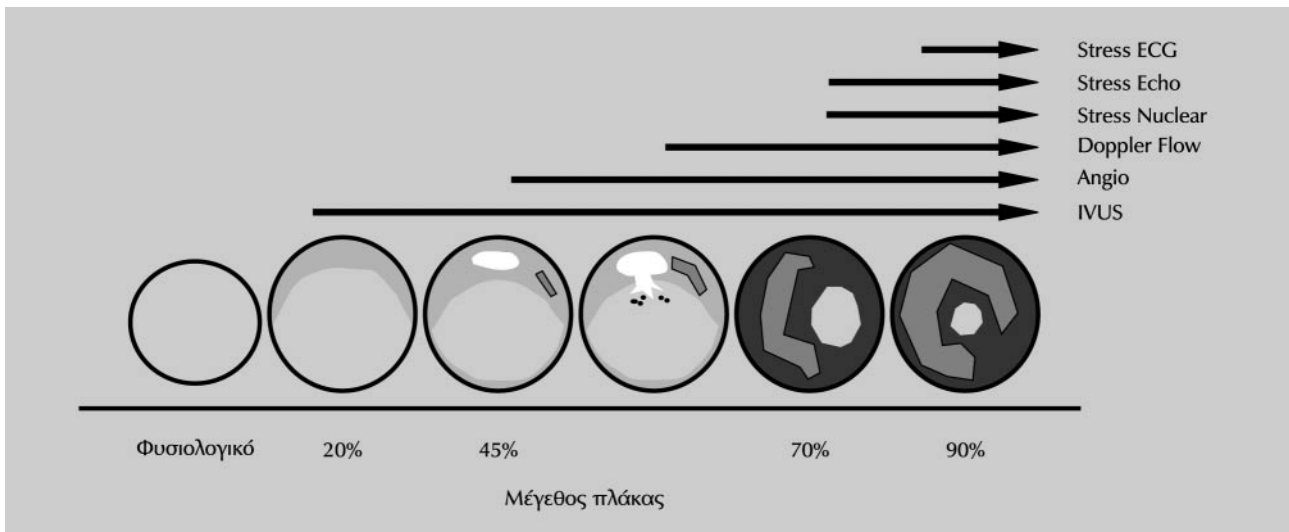


Εικόνα 4. Εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων. Μέχρι πριν από λίγα χρόνια ήταν καθιερωμένο ότι η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων ήταν βαθμιαία (πάνω μέρος της εικόνας). Σήμερα όμως είναι γνωστό πως συμβαίνει το αντίθετο. Σταθεροποιημένη αθηροσκληρωτική πλάκα μπορεί να καταστεί ασταθής και να υποστεί ρήξη. Ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε ενδαγγειακή θρόμβωση με πλήρη απόφραξη του αγγείου και σε οξύ ισχαιμικό σύνδρομο, δηλαδή σε ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή και σε αιφνίδιο θάνατο. Αν η ρήξη της πλάκας είναι επιπολής, οδηγεί σε αύξηση του βαθμού της στένωσης. Ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας μπορεί, επίσης, να συνοδεύεται με «άτυπο πόνο».

αποδοχή, για να τεθεί η διάγνωση, ο βαθμός της στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 70%. Επομένως, στις περισσότερες περιπτώσεις, για την έγκαιρη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών πρέπει να γίνει καρδιακός καθετηριασμός και στεφανιογραφία. Σε πολλές περιπτώσεις, μάλιστα, ακόμα και η αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών δεν είναι δυνατό να θέσει τη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων στα αρχικά στάδια ή και να καθορίσει τον ακριβή βαθμό της στένωσης. Για το λόγο αυτό, σε αρκετές περιπτώσεις θα απαιτηθεί να συνδυαστεί η αγγειογραφία με ενδαγγειακή υπερηχοτομογραφία.

2.3. Επαναγγείωση των στεφανιαίων αρτηριών

Η εισαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας στην κλινική πράξη αποτέλεσε επανάσταση για την Καρδιοχειρουργική. Χωρίς τη χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν αδύνατο να αρχίσουν οι πρώτες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η χρήση όμως της εξωσωματικής κυκλοφορίας συνοδεύεται με σοβαρούς κινδύνους, κυρίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα,



Εικόνα 5. Η διάγνωση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων με αναιμάκτες μεθόδους δεν είναι δυνατό να γίνει στα αρχικά στάδια, δηλαδή σε βαθμό στένωσης μικρότερο από 70%. Ακόμη και αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών δεν είναι, πολλές φορές, σε θέση να καθορίσει την ύπαρξη μικρού βαθμού αθηροσκλήρωσης. Μόνο η χρήση ενδαγγειακών υπερήχων (IVUS) είναι δυνατό να διαγνώσει πολύ αρχικά στάδια της νόσου. (Stress ECG=ηλεκτροκαρδιογράφημα σε κόπωση, Stress Echo=ηχοκαρδιογράφημα σε κόπωση, Stress Nuclear=ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι με δοκιμασία κόπωσης, Doppler Flow=μέτρηση στεφανιαίας ροής με χρήση ενδαρτηριακού Doppler, Angio=αγγειογραφία στεφανιαίων).

όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκεφαλοπάθεια γενικότερα.^{3,4} Οι κυριότεροι λόγοι γι' αυτές τις επιπλοκές είναι η ελαττωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου και των άλλων οργάνων κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, οι μικροεμβολές, που είναι πιο εμφανείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και μια φλεγμονώδης αντίδραση, που συνδέεται με τη χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Με την επιτευχθείσα τεράστια ανάπτυξη της τεχνολογίας υπάρχει τάση να γίνεται χειρουργική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Ένα άλλο πρόβλημα, που έχει σχέση με τη χειρουργική επαναιμάτωση, είναι η αθηροσκλήρωση και η θρόμβωση που υφίστανται κυρίως τα φλεβικά μοσχεύματα.⁵

Όπως φαίνεται στην εικόνα 6, σε περίοδο δέκα ετών μετά από επεμβάσεις επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών (bypass) μόνο ένας μικρός αριθμός από τα φλεβικά μοσχεύματα που χρησιμοποιήθηκαν για την επαναιμάτωση παραμένουν αναλλοίωτα, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών εμφανίζουν σημαντικό βαθμού αλλοιώσεις ή έχουν αποφραχθεί πλήρως. Αντίθετα, αν αντί για τη σαφηνή φλέβα χρησιμοποιηθεί ως παρακαμπτήριο μόσχευμα η έσω μαστική αρτηρία, αυτή παραμένει αναλλοίωτη σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% για χρονικό διάστημα ακόμα και άνω των δέκα ετών.⁶ Επιπλέον, ένα ποσοστό ασθενών (περίπου 35%) που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των

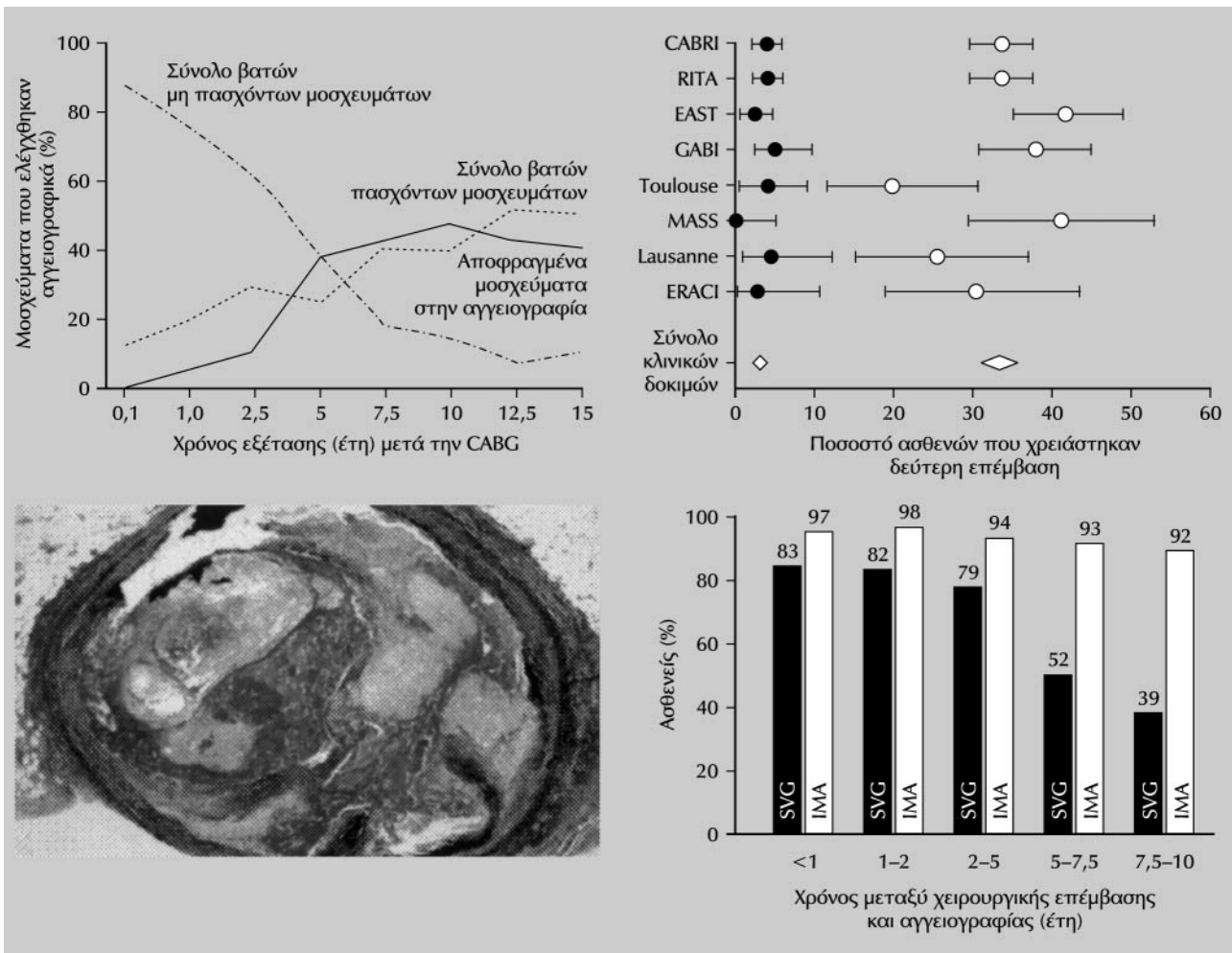
στεφανιαίων αρτηριών, θα χρειαστεί να υποστούν δεύτερη επέμβαση επαναιμάτωσης (αγγειοπλαστική ή εγχείρηση bypass) μέσα σε 12 μήνες.^{7,8}

2.4. Σύγχρονες μέθοδοι επαναγγείωσης

Χειρουργική επαναιμάτωση και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να γίνει μόνο σε μεγάλου μεγέθους αρτηρίες. Η τεχνική της επαναιμάτωσης αφήνει, επομένως, απροσπέλαστες τις μέσου και μικρού μεγέθους αρτηρίες. Είναι γνωστό όμως ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των στεφανιαίων αρτηριών ανήκουν στα μέσου και μικρού μεγέθους αγγεία (εικ. 7). Συνεπώς, ακόμα και στην περίπτωση που τα παρακαμπτήρια μοσχεύματα παραμένουν βατά, η επαναιμάτωση θα είναι τελείως ανεπαρκής αν υπάρχει διάχυτη νόσος στα μικρού και μέσου μεγέθους αγγεία (εικ. 8).

2.5. Ανεπαρκής ταξινόμηση των ασθενών

Η προληπτική αγωγή και θεραπεία που εφαρμόζεται είναι περίπου η ίδια σε όλους τους ασθενείς. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι περισσότεροι από 50% των ασθενών με αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων δεν έχουν κανέναν από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Είναι πολύ πιθανό ότι σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εφαρμοστούν διαφορετικοί προληπτικοί και ενδεχομένως θεραπευτικοί χειρισμοί, που να βασίζονται όχι μόνο σε παράγοντες του



Εικόνα 6. Πέντε έως 10 χρόνια μετά από χειρουργική επαναϊμάτωση του μυοκαρδίου μόνο ένα μικρό ποσοστό από τα φλεβικά μοσχεύματα παραμένουν χωρίς αλλοιώσεις (πάνω αριστερά) (Fitzgibbon GM et al. *JACC* 1996, 28:616). Επιπλέον, σε περίπου 35% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών θα απαιτηθεί δεύτερη αγγειοπλαστική ή παρακαμπτήρια εγχείρηση (bypass) μέσα σε 12 μήνες μετά την πρώτη αγγειοπλαστική (πάνω δεξιά) (Pocock SJ et al. *Lancet* 1995, 346:1184). Θρόμβωση φλεβικού μοσχεύματος μετά από ρήξη αθηροσκληρωτικής πλάκας (κάτω αριστερά). Βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων (SVG) και της έσω μαστικής αρτηρίας (IMA). Όπως φαίνεται, πάνω από 90% των αρτηριακών μοσχευμάτων (IMA) παραμένουν βατά τουλάχιστον για 10 χρόνια (κάτω δεξιά) (Lytle BW et al. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1985, 89:248). (CABG=coronary artery bypass graft, PTCA=αγγειοπλαστική, SVG=saphenous vein graft).

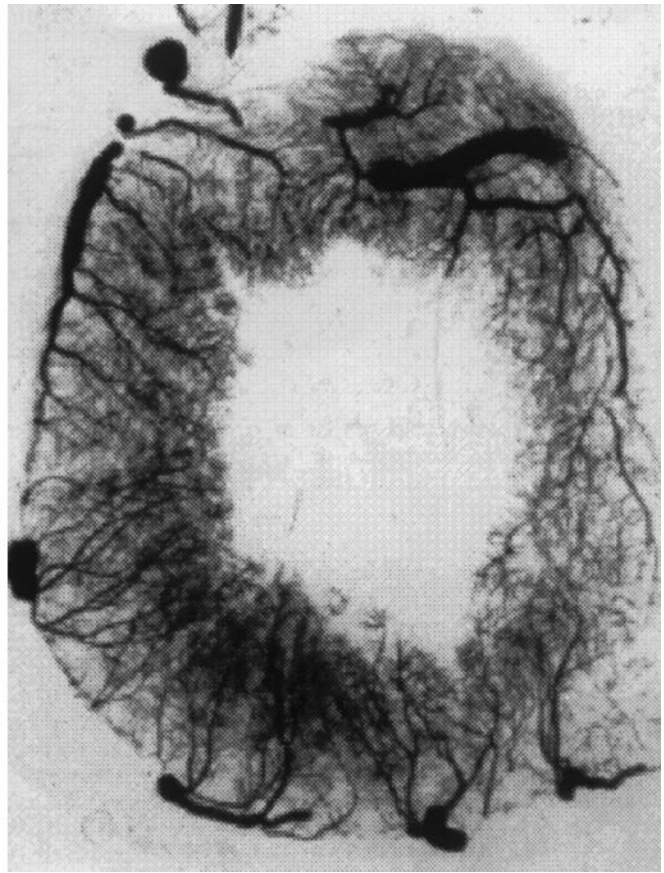
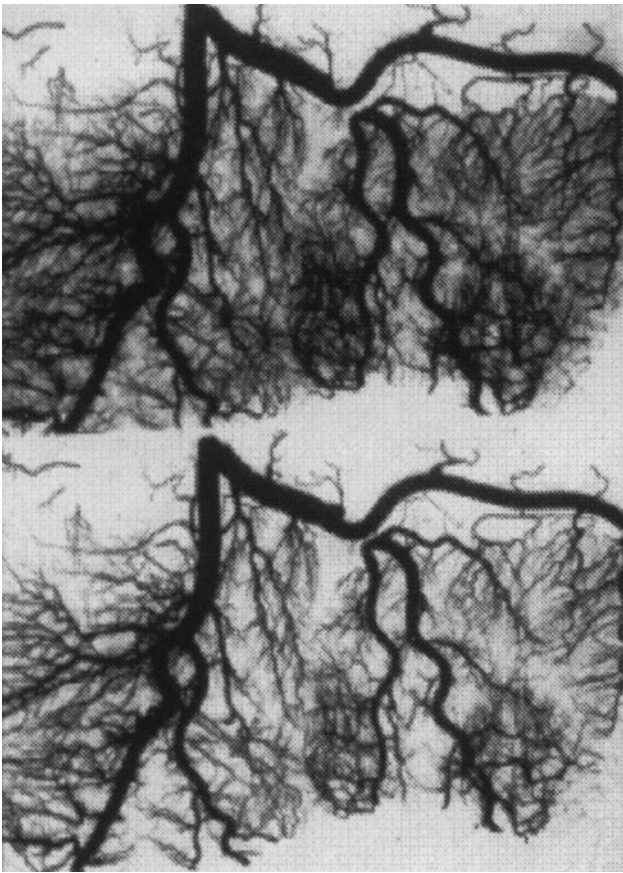
περιβάλλοντος αλλά και στο γενετικό υπόβαθρό τους. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη και, κατά συνέπεια, δεν είναι δυνατό να εφαρμοστεί αιτιολογική θεραπεία.

3. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

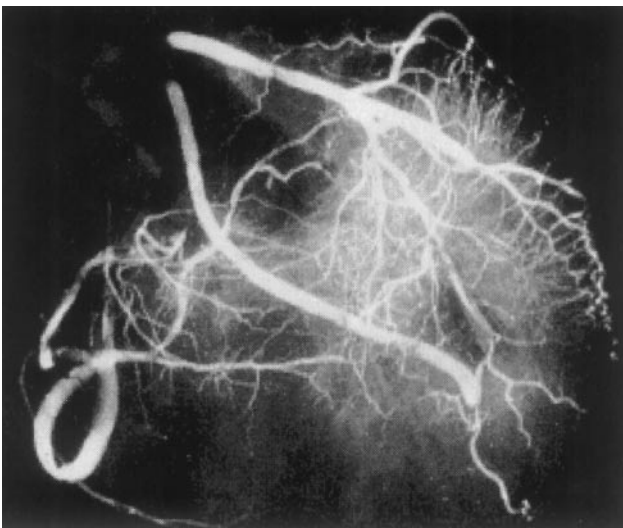
Είναι φανερό ότι για την καλύτερη αντιμετώπιση της αθηροσκληρώσεως των στεφανιαίων αρτηριών είναι απαραίτητη η ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων. Οι θεραπευτικές και διαγνωστικές αυτές μέθοδοι αναφέρονται συνοπτικά στη συνέχεια.

3.1. Ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων

Η ανάπτυξη νέων αναίμακτων μεθόδων, που θα θέτουν με ακρίβεια τη διάγνωση στα αρχικά στάδια της νόσου, θεωρείται απαραίτητη. Προς την κατεύθυνση αυτή, αν και γίνεται μεγάλη προσπάθεια, δεν αναμένονται σημαντικά επιτεύγματα στο προσεχές μέλλον. Η ανίχνευση αβεστίου με τη χρήση Electron Beam Computer Tomography δεν φαίνεται ότι θα δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα, κυρίως σχετικά με την αθηροσκληρωτική πλάκα που είναι επιρρεπής να υποστεί ρήξη.⁸ Η χρήση του υπερηχογραφήματος αντίθεσης (contrast echocardiography) ίσως δημιουργήσει νέες προοπτικές. Ο καθορισμός των



Εικόνα 7. Φυσιολογικό αρτηριακό δένδρο της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Είναι φανερό ότι στη στεφανιαία κυκλοφορία δεσπόζουν τα μέσου και μικρού μεγέθους αγγεία.



Εικόνα 8. Παρατηρείται σημαντική ελάττωση του αριθμού των μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων σε ασθενή με βαριά αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων. Αν και τα φλεβικά μοσχεύματα παραμένουν ανοικτά, δεν υπάρχουν αγγεία περιφερικά από τα μοσχεύματα για την αιμάτωση του μυοκαρδίου.

ασταθών αθηροσκληρωτικών πλακών που είναι επιρρεπείς σε ρήξη, πριν αυτή επισυμβεί, θεωρείται απαραίτητος. Τα χαρακτηριστικά μιας τέτοιας αθηροσκληρωτικής πλάκας φαίνονται στον πίνακα 1. Ο προσδιορισμός των αθηροσκληρωτικών αυτών πλακών, στην κλινική πράξη, σήμερα είναι δύσκολο να γίνει, θεωρείται όμως ότι με την έρευνα που διεξάγεται αυτό θα επιτευχθεί στο προσεχές μέλλον (πίν. 2). Η χρήση του ενδαγγειακού υπερηχογραφήματος, για το σκοπό αυτό, δίνει ικανοποιητικές πληροφορίες, όχι όμως ακριβείς σε όλες τις περιπτώσεις (εικ. 9).^{9,10}

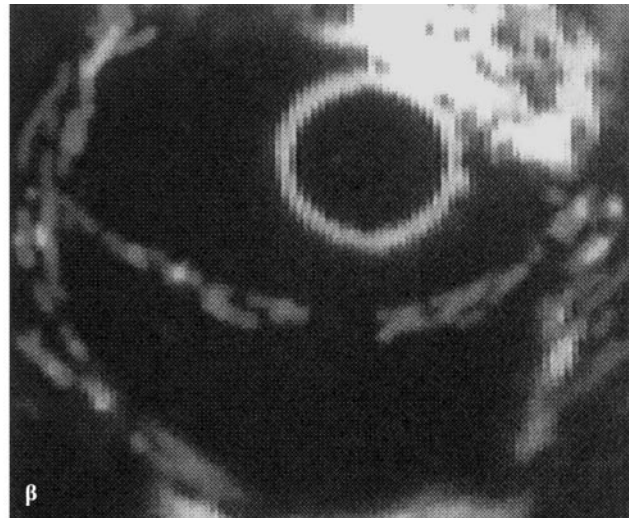
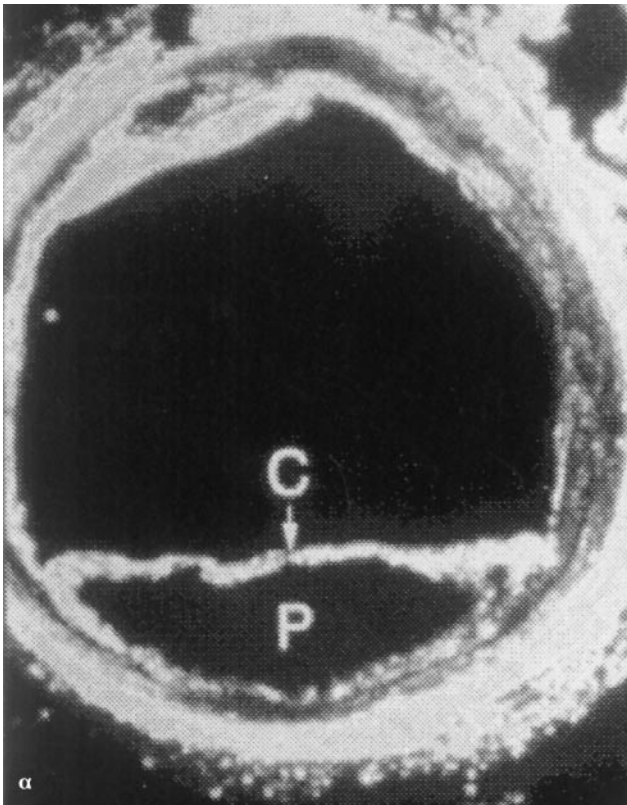
Θεραπευτικοί χειρισμοί που ενδεχόμενα μπορούν να προλάβουν τη ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας είναι η χορήγηση αποκλειστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων, η χορήγηση ανασταλτών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η σημαντική ελάττωση της χοληστερίνης, ενδεχόμενα η χορήγηση αντιοξειδωτικών φαρμάκων, π.χ. βιταμίνης Ε και, τέλος, θεραπεία με αντιβιοτικά, όπως είναι η τετρακυκλίνη και η ερυθρομυκίνη (πίν. 2). Η χορήγηση αντιβιοτικών πιθανόν να ελαττώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση που

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά αθηροσκληρωτικής πλάκας επιρρεπούς σε ρήξη.

- Πλούσια σε χοληστερίνη
- Λεπτή κάψα, που καλύπτει την πλάκα
- Ελάτπωση κολλαγόνου
- Φλεγμονώδης αντίδραση
- Αύξηση αριθμού και δρασικότητας μακροφάγων
- Συνάθροιση T-λεμφοκυττάρων
- Σχηματισμός νέων αγγείων εντός της πλάκας
- Ελάτπωση αριθμού λείων μυϊκών κυττάρων
- Αύξηση αριθμού και δρασικότητας μαστοκυττάρων
- Έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών
- Αύξηση έκφρασης ιστικού παράγοντα

Πίνακας 2. Καθορισμός ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας και πρόληψη της ρήξης της.

- A. Μέθοδοι που πιθανόν μελλοντικά να βοηθήσουν στον καθορισμό της επιρρεπούς σε ρήξη αθηροσκληρωτικής πλάκας
 - Θερμογραφία
 - Σπεκτροσκοπικές μέθοδοι
 - Ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι
 - Μαγνητικός συντονισμός
- B. Θεραπευτικοί χειρισμοί που μπορούν πιθανά να προλάβουν ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας
 - Μεγάλη ελάτπωση επιπέδων χοληστερίνης ορού
 - Φάρμακα που αποκλείουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς
 - Ανασταλτές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
 - Αντιοξειδωτικά
 - Αντιβιοτικά (τετρακυκλίνη, ερυθρομυκίνη)



Εικόνα 9. (α) Αθηροσκληρωτική πλάκα από νεκροτομικό υλικό. C (Cap)=κάλυμμα της πλάκας, P (lipid pool)=συγκέντρωση λιπών. (β) Αθηροσκληρωτική πλάκα με ενδοστεφανιαίο ηχοκαρδιογράφημα σε ασθενή που εισήχθη στο νοσοκομείο με ασταθή στηθάγχη. Φαίνεται το κάλυμμα της πλάκας. Στο μέσο παρατηρείται ρήξη του καλύμματος (διακοπή της γραμμής του καλύμματος).

προκαλείται από λοίμωξη οφειλόμενη στο *Chlamydia pneumoniae*.¹⁰⁻¹²

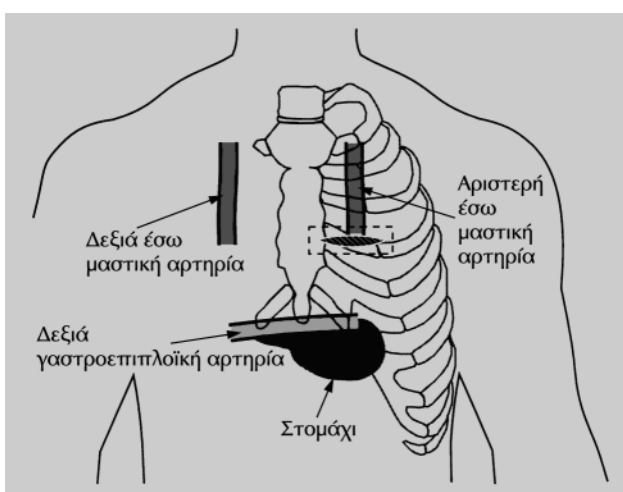
3.2. Εισαγωγή νέων μεθόδων επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου

Μερικές από τις χειρουργικές μεθόδους που έχουν ήδη εισαχθεί στην κλινική πράξη και που η χρήση τους θα γενικευθεί στο μέλλον, φαίνονται στον πίνακα 3. Υπάρχει τάση να γίνεται χειρουργική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.^{13,14} Επίσης, καταβάλλεται προσπάθεια να

χρησιμοποιούνται αρτηριακά αντί για φλεβικά μοσχεύματα. Για το σκοπό αυτόν έχουν χρησιμοποιηθεί όχι μόνο οι μαστικές αλλά και άλλες αρτηρίες, όπως η γαστροεπιπλοϊκή και η κερκιδική. Η εγχείρηση επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών με μικρή θωρακοτομή χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας (minimally invasive coronary bypass surgery) οχηματικά φαίνεται στην εικόνα 10. Η μέθοδος αυτή έχει αρχίσει να εφαρμόζεται σε στένωση του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, αλλά σήμερα μπορεί να εφαρμοστεί και στις

Πίνακας 3. Νέες μέθοδοι επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου.

- Ελάχιστη επεμβατική εγχείρηση, χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας
- Χρήση αρτηριακών μοσχευμάτων
- Συνδυασμός ελάχιστη επεμβατικής εγχείρησης και αγγειοπλαστικής με ή χωρίς stents
- Διαμυοκαρδιακή επαναιμάτωση με LASER (αγγειογένεσης αποτέλεσμα μη ειδικής αντίδρασης στο τραύμα)
- Γενετική επεξεργασία των φλεβικών μοσχευμάτων πριν από την εγχείρηση επαναιμάτωσης (bypass)
- Εγχειρήσεις με χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών (Robotic Heart Surgery)



Εικόνα 10. Σχηματική παράσταση, που δείχνει πώς διεγεργείται χειρουργική επαναιμάτωση των στεφανιαίων με μικρή θωρακοτομή χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.

άλλες στεφανιαίες αρτηρίες. Κατ' αυτήν, παρασκευάζεται η αρτηρία και αναστομώνεται περιφερικά της στένωσης, χωρίς να ανασταλεί η καρδιακή λειτουργία. Με την τεχνική αυτή ο ασθενής δεν χρειάζεται να παραμείνει στο νοσοκομείο περισσότερο από δύο μέρες. Η μέθοδος μπορεί να συνδυαστεί με αγγειοπλαστική με ή χωρίς νάρθηκες (stents) και φαίνεται ότι θα χρησιμοποιηθεί ευρέως στο μέλλον.

Η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου με τη χρήση LASER δεν έδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα και μάλλον η χρήση της θα περιοριστεί στο προσεχές μέλλον.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι επεξεργασία των φλεβικών μοσχευμάτων, που χρησιμοποιούνται για χειρουργική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (bypass), με γενετικό υλικό-γονίδια μπορεί να προλάβει τη μεταγενέστερη στένωση ή απόφραξή τους. Προσχεδιασμένες προοπτικές μελέτες ασχολούνται εντατικά με αυτή την υπόθεση, που, αν αποδειχθεί

βάσιμη, θα δώσει λύση στο σημαντικό πρόβλημα της απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων στη χειρουργική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου.

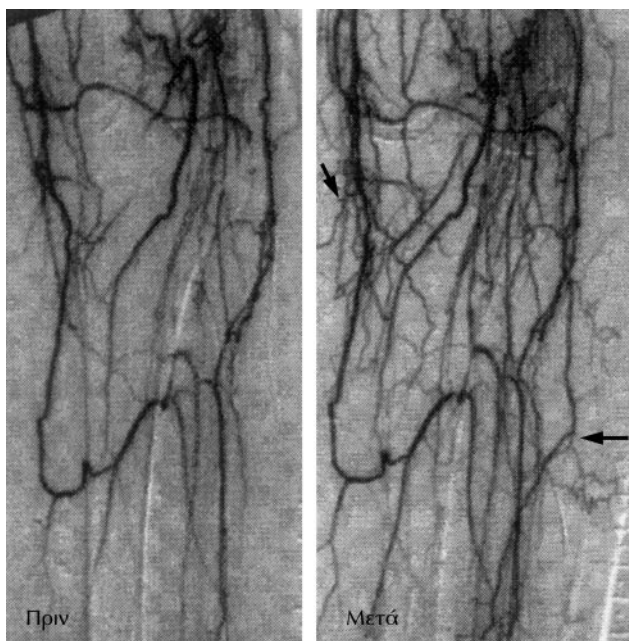
Τέλος, στην κλινική πράξη άρχισαν να γίνονται εγχειρήσεις επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών (Robotic Heart Surgery).¹⁴ Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι τα εξής: (α) Ο χειρουργός έχει τρισδιάστατη εικόνα του χειρουργικού πεδίου, έστω κι αν η τομή είναι μικρή, χωρίς να βρίσκεται στο χειρουργικό τραπέζι. (β) Οι χειρισμοί του χειρουργού μεταφέρονται στον άρρωστο με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται άριστος συντονισμός μεταξύ κινήσεων καρδιάς και χειρισμών του χειρουργού, στοιχείο απαραίτητο για εγχειρήσεις που διενεργούνται σε παλλόμενη καρδιά. (γ) Η επέμβαση μπορεί να διεξαχθεί από χειρουργό που βρίσκεται χιλιάδες μίλια μακριά από τον άρρωστο.

3.3. Βελτίωση της λειτουργίας των μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων (αγγειογένεση)

Σε ασθενείς με διάχυτη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων ή άλλων αρτηριών, η ανάπτυξη νέων αγγείων θα αποτελούσε μια καλή λύση. Μετά από μακροχρόνιες μελέτες, η εφαρμογή αυτής της τεχνικής στην κλινική ιατρική πράξη αποτελεί πλέον πραγματικότητα.¹⁵⁻¹⁷ Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση vascular endothelium growth factors (VEGF) σε ασθενείς με διάχυτη αθηροσκλήρωση στα κάτω άκρα ή στις στεφανιαίες αρτηρίες είχε ως αποτέλεσμα τη μεγάλη ανάπτυξη νέων αγγείων (εικ. 11), που οδήγησε σε σημαντική ανακούφιση των ασθενών αυτών, οι οποίοι είτε δεν είχαν ανταπόκριση στην εφαρμοζόμενη θεραπεία, είτε δεν ήταν κατάλληλοι να υποβληθούν σε χειρουργική επαναιμάτωση ή αγγειοπλαστική λόγω των πολλαπλών και διάχυτων βλαβών στα αγγεία τους. Προσχεδιασμένες μελέτες, που βρίσκονται σε εξέλιξη, ερευνούν τη δυνατότητα εφαρμογής της επαναστατικής αυτής μεθόδου σε ασθενείς με βαριά στεφανιαία νόσο και θεωρείται ότι η επαναγγείωση με τη μέθοδο αυτή θα χρησιμοποιηθεί ευρέως στο προσεχές μέλλον.

3.4. Καθορισμός νέων παραγόντων κινδύνου

Όπως προαναφέρθηκε, πάνω από 50% των ασθενών με αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών δεν έχουν κανέναν από τους γνωστούς και καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου. Είναι ευνόητο πλέον ότι χρειάζεται καλύτερη ταξινόμηση των ασθενών για την πρόληψη και τη θεραπεία της νόσου, εφόσον, για την πρόληψη της νόσου, οι παράγοντες που συνετέλεσαν



Εικόνα 11. Αγγειογένεση. Παρατηρείται μεγάλη ανάπτυξη νέων αγγείων σε ασθενή με βαριά αθηροσκλήρωση 8 εβδομάδες μετά από γονιδιακή θεραπεία. Αριστερά: Πριν από τη θεραπεία με γονίδια. Δεξιά: Οκτώ εβδομάδες μετά από θεραπεία με γονίδια.

στην ανάπτυξή της πρέπει να αντιμετωπιστούν δραστικά. Την τελευταία δεκαετία, εκτός από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (χοληστερόλη, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης κ.λπ.), έχουν καθιερωθεί και άλλοι, που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες είναι το ινωδογόνο, η ομοκυστεΐνη, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), που πιθανόν να έχει σχέση με φλεγμονώδη αντίδραση, και η λοίμωξη κυρίως με το *Chlamydia pneumoniae*. Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα, αύξηση του ινωδογόνου και αύξηση της CRP φαίνεται ότι συντελούν στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων άσχετα με την ύπαρξη ή μη των καθιερωμένων επιβαρυντικών παραγόντων κινδύνου. Επίσης, από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι λοίμωξη με χλαμύδια πιθανόν να έχει σχέση με την ανάπτυξη οξέων ισχαιμικών επεισοδίων, ενώ *Chlamydia pneumoniae* έχουν βρεθεί σε αθηροσκληρωτικές πλάκες από στεφανιαίες αρτηρίες ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς ή σε αθηρεκτομή των στεφανιαίων αγγείων. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι, μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνει, ενώ θεραπεία με ερυθρομυκίνη ή τετρακυκλίνη σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ελατώνει τη συχνότητα τόσο νέου εμφράγματος όσο και αιφνίδιου θανάτου.¹⁸⁻²⁴

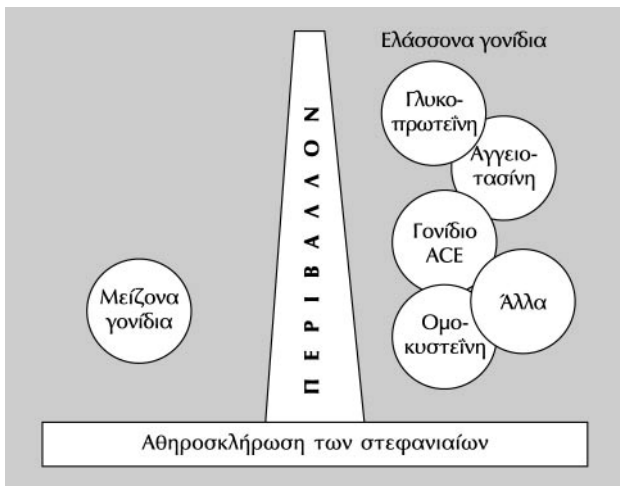
3.5. Γενετική ανάλυση

Πολλά νοσήματα, όπως η κυστική ίνωση ή η μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne, οφείλονται στην ύπαρξη ενός παθολογικού γονιδίου. Επειδή ένα και μόνο γονίδιο είναι δυνατό να προκαλέσει τη νόσο, γι' αυτόν το λόγο το γονίδιο ονομάζεται «μείζον». Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων, κατά γενικό κανόνα, δεν οφείλεται σε ανωμαλία ενός μείζονος γονιδίου, αλλά σε ανωμαλία ενός ή περισσότερων γονιδίων, τα οποία, επειδή μόνα τους δεν προκαλούν τη νόσο, ονομάζονται «ελάσσονα» γονίδια. Συνδυασμός παθολογικών «ελασσόνων» γονιδίων με παράγοντες του περιβάλλοντος είναι δυνατό να προκαλέσει αθηροσκλήρωση των αρτηριών, που θεωρείται «πολυγονιδιακή νόσος» (εικ. 12). Έτσι, διάφοροι γενετικοί παράγοντες, όπως μια μορφή πολυμορφισμού που καθορίζει το ένζυμο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, πολυμορφισμός που καθορίζει τη σύνθεση του αγγειοτασινογόνου, πολυμορφισμός της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa, που καθορίζει τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων κ.ά., έχουν βρεθεί ότι συνοδεύονται με μεγαλύτερη συχνότητα στεφανιαίας νόσου σε σχέση με άτομα χωρίς τους ανωτέρω παράγοντες.²⁵⁻²⁹

Η γλυκοπρωτεΐνη IIb-IIIa συμμετέχει στο σχηματισμό του σπυδαίου υποδοχέα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων που έχει σχέση με τη συγκολλητικότητά τους. Ο υποδοχέας αυτός αποτελεί το κοινό μονοπάτι για το σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου, που σχηματίζεται μετά από ενεργοποίηση της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa και τη σύνδεση του υποδοχέα με το ινωδογόνο και τον παράγοντα Von Willebrand. Ένας πολυμορφισμός της γλυκοπρωτεΐνης IIIa, του υποδοχέα των αιμοπεταλίων της γλυκοπρωτεΐνης IIb-II-IIIa, ο πολυμορφισμός PIA₂ (platelet A₂), συνοδεύεται με αύξηση της συχνότητας της ενδαγγειακής θρόμβωσης μετά από ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και οδηγεί στην εγκατάσταση του οξέος ισχαιμικού επεισοδίου.²⁸

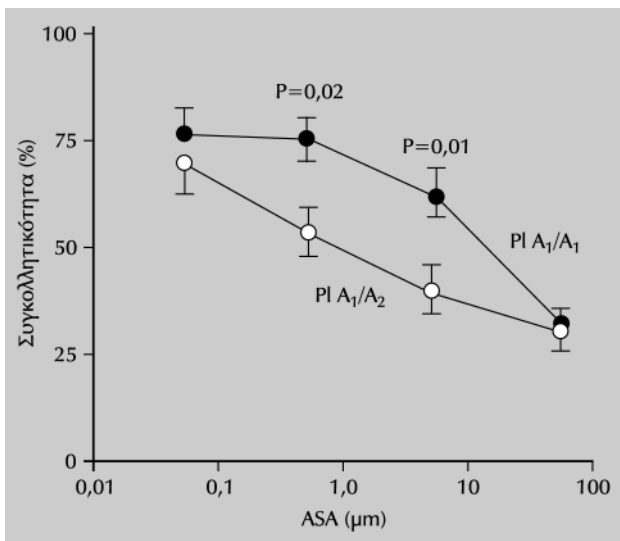
3.6. Φαρμακογενετική

Από μελέτες που έχουν γίνει στο Heart and Lung Institute του Ohio State University, έχει βρεθεί ότι ο πολυμορφισμός PI A₁/A₁ δεν απαντά στην ασπιρίνη. Η ασπιρίνη, δηλαδή, σε αυτόν τον τύπο του πολυμορφισμού, δεν εμποδίζει τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων. Κατά συνέπεια, σε ασθενείς με πολυμορφισμό PI A₁/A₁ θα ήταν πιθανώς προτιμότερο, αντί για ασπιρίνη, να χορηγηθούν άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή φάρμακα που



Εικόνα 12. Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων συνήθως είναι πολυγονιδιακή νόσος, για την ανάπτυξη της οποίας συμβάλλουν ενδεχομένως πολλά «ελάσσονα» γονίδια (minor genes) σε συνδυασμό με παράγοντες του περιβάλλοντος. (ACE=angiotensin converting enzyme).

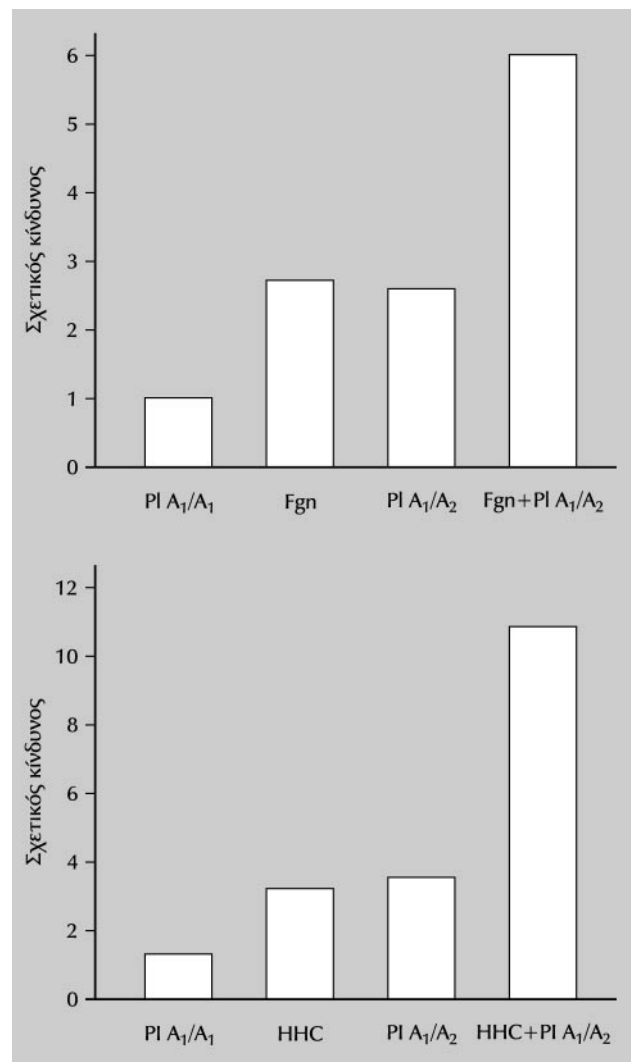
αποκλείουν τους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa των αιμοπεταλίων (εικ. 13).³⁰ Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι φάρμακα που ελαττώνουν τα επίπεδα χοληστερίνης έχουν καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με πολυμορφισμό PI A₁/A₂, που προδιαθέτει σε ενδαγγειακή θρόμβωση, σε σχέση με ασθενείς με πολυμορφισμό PI A₁/A₁. Επίσης, συνδυασμός υψηλού ινωδογόνου, υψηλής χοληστερίνης και πολυμορφισμός



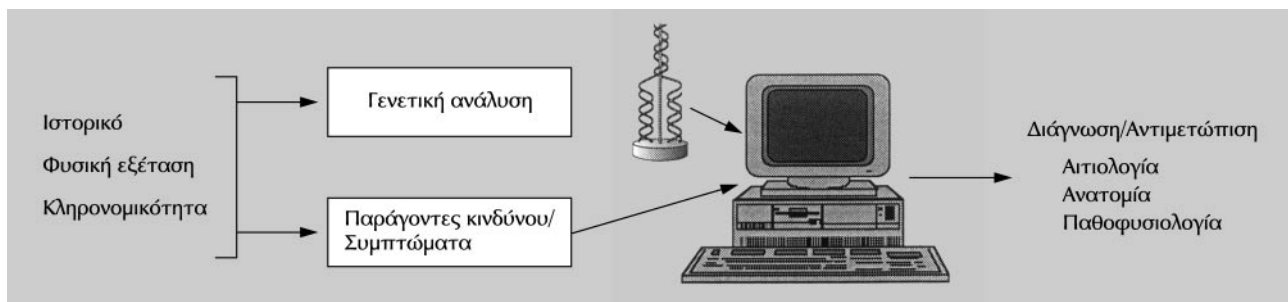
Εικόνα 13. Συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων μετά από χορήγηση ασπιρίνης σε σχέση με A₁/A₁ ή A₁/A₂ πολυμορφισμό. Φαίνεται πως η ασπιρίνη δεν έχει δράση στη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων σε άτομα με A₁/A₁ πολυμορφισμό.

PI A₁/A₂ συνδέεται με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (εικ. 14).

Ασθενείς με σημαντικό βαθμού στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, και πολυμορφισμό PI A₁/A₂ παρουσίασαν σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό επαναστένωση σε σχέση με τους ασθενείς με πολυμορφισμό PI A₁/A₁.²⁹ Από άλλες μελέτες, επίσης, βρέθηκε ότι η δράση φαρμάκων που αναστέλλουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης εξαρτάται από τον πολυμορφισμό του ενζύμου.²⁶ Έτσι, φαίνεται ότι στο προσεχές μέλλον η χορήγηση φαρμάκου ή φαρμάκων



Εικόνα 14. Καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με αυξημένο ινωδογόνο (Fgn) (πάνω) και αυξημένη ομοκυστεΐνη (HHC) (κάτω), σε σχέση με PI A₁/A₁ και PI A₁/A₂ πολυμορφισμό. Είναι φανερό πως τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι πολύ περισσότερα, εφόσον υπάρχει PI A₁/A₂ πολυμορφισμός.



Εικόνα 15. Η πρόληψη και θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων στο μέλλον θα βασίζεται σε λεπτομερή γενετική ανάλυση και στον έλεγχο για συνύπαρξη και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων. Η πρόληψη και η θεραπεία θα εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή.

θα εξαρτάται από τη γονιδιακή σύσταση του ατόμου, δηλαδή θα εφαρμόζεται φαρμακογενετική.

3.7. Καθορισμός της αιτιολογίας

Η χαρτογράφηση όλων των γονιδίων του ανθρώπινου οργανισμού προβλέπεται ότι θα τελειώσει στα επόμενα 3 χρόνια. Ο καθορισμός των γονιδίων που έχουν σχέση

με την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης, σε συνδυασμό με παράγοντες του περιβάλλοντος, καθώς και η μελέτη των μοριακών μηχανισμών που συντελούν στην ανάπτυξη της νόσου αυτής, θα έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη κατανόηση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών, την εξακρίβωση της αιτιολογίας και, κατά συνέπεια, την πρόληψη και οριστική θεραπεία της νόσου (εικ. 15).

ABSTRACT

Coronary atherosclerosis. Problems and future outlook

H. BOUDOULAS

The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(6):557-568

Advances in the diagnosis and management of coronary atherosclerosis over several decades have resulted in a significant reduction in morbidity and mortality from the disease. Despite this progress, coronary atherosclerosis still remains the number one cause of death in industrialized countries and it is apparent that there remain significant problems related to its diagnosis and management. The main problems are: the disease is diffuse and progressive with unpredictable progression; the diagnostic techniques, especially the noninvasive techniques, are not accurate and cannot identify the atherosclerotic plaque prone to rupture; the use of cardiopulmonary bypass for the surgical revascularization of the myocardium is associated with significant risk; the vein grafts used for bypass are prone to thrombosis and atherosclerosis; the restenosis rate after angioplasty or stent implantation is very high; current revascularization techniques do not improve the function of medium and small size vessels; stratification of patients according to risk factors is inadequate, since approximately 50% of patients with coronary atherosclerosis have none of the so-called "traditional" risk factors. Significant promising advances which in the near future will change the approach to the management of coronary atherosclerosis include: development of the diagnostic techniques and accurate definition of the unstable plaque; coronary bypass surgery without use of cardiopulmonary bypass; genetic manipulation of vein grafts to prevent thrombosis and atherosclerosis; use of arterial conduits which give good long-term results instead of vein; improvement of the function of medium and small size vessels by promoting angiogenesis; genetic analysis for better patient stratification; management based on genetic analysis, i.e., application of pharmacogenetics; and finally, definition of the etiology of the disease will lead to not only cure but also prevention of coronary atherosclerosis.

Key words: Acute ischemic syndrome, Atherosclerosis, Atherosclerotic plaque, Coronary vessels, Plaque rupture, Thrombosis

Βιβλιογραφία

1. DAVIES MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990, 82(Suppl II):II38-II46
2. KULLO IJ, EDWARDS MD, SCHWARTZ RS. Vulnerable plaque: Pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med* 1998, 129:1050-1060
3. SELNES OA, GOLDSBOROUGH MA, BOROWICZ LM, MCKHANN GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1999, 353:1601-1606
4. TAYLOR KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998, 66:S20-S24
5. NWASOKWA ON. Coronary artery bypass graft disease. *Ann Intern Med* 1995, 123:528-545
6. CAMERON A, DAVIS KB, GREEN G, SCHAFF HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts: Effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996, 334:216-219
7. POCOCK SJ, HENDERSON RA, RICKARDS AF, HAMPTON JR, KING SB, HAMM CW ET AL. Meta-analysis of randomized trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995, 346:1184-1189
8. SORELLE R. Cardiovascular News. Many cardiologists still unsure of electron beam computed tomography's benefit as a screening tool. *Circulation* 1999, 99:3090-3091
9. GE J, CHIRILLO F, SCHWEDTMANN J, GORGE G, HAUDE M, BAUMGART D ET AL. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart* 1999, 81:621-627
10. RABBANI R, TOPOLE EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999, 41:402-417
11. BOUDOULAS H. Therapeutic interventions which may improve survival in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol* 1990:477-487
12. BOUDOULAS H, RITTGERS SE, LEWIS RP, LEIER CV, WEISSLER AM. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. *Circulation* 1979, 1:164-169
13. BORST C, GRUNDEMAN PF. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: An experimental perspective. *Circulation* 1999, 99:1400-1403
14. RATTNER DW. Future directions in innovative minimally invasive surgery. *Lancet* 1999, 353(Suppl I):12-15
15. FOLKMAN J. Angiogenic therapy of the human heart. *Circulation* 1998, 97:628-629
16. ISNER JM. Vascular endothelial growth factor: Gene therapy and therapeutic angiogenesis. *Am J Cardiol* 1998, 82:63S-64S
17. SCHUMACHER B, PECHER P, VON SPECHT BU, STEGMANN T. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: First clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998, 97:645-650
18. KOENIG W, SUND M, FROHLICH M, HANS-GUNTHER F, LOWEL H, DORING A ET AL. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999, 99:237-242
19. BIASUCCI LM, LIUZZO G, GRILLO RL, CALIGIURI G, REBUZZI AG, BUFFON A ET AL. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999, 99:855-860
20. BARTELS C, MAASS M, BEIN G, MALISIUS R, BRILL N, BECHTEL JFM ET AL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not cytomegalovirus in occluded saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation* 1999, 99:879-882
21. MEHTA JL, SALDEEN TGP, RAND K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:1217-1225
22. WELCH GN, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis. In: Epstein FH (ed) Mechanisms of Disease. *N Engl J Med* 1998, 15:1042-1050
23. JANG IK, LASSILA R, FUSTER V. Atherogenesis and inflammation. *Eur Heart J* 1993, 14(Suppl K):2-6
24. ROSS R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. In: Epstein FH (ed) Mechanisms of Disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115-126
25. BEOHAR N, DAMARAJU S, PRATHER A, YU QT, RAIZNER A, KLEIMAN NS ET AL. Angiotensin-I converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Invest Med* 1995, 43:275-280
26. UEDA S, MEREDITH PA, MORTON JJ, CONNELL JMC, ELLIOTT HL. ACE (I/D) genotype as a predictor of the magnitude and duration of the response to an ACE inhibitor drug (enalaprilat) in humans. *Circulation* 1998, 98:2148-2153
27. BAUTERS C, AMOUYEL P. Association between the ACE genotype and coronary artery disease: Insights from studies on restenosis, vasomotion and thrombosis. *Eur Heart J* 1998, 19(Suppl J):24-29
28. WEIS EJ, BRAY PF, TAYBALK M, SCHULMAN SP, KICKLER TS, BECKER LC ET AL. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996, 334:1090-1094
29. KASTRATI A, SCHOMIG A, SEYFARTH M, KOCH W, ELEZI S, BOTTIGER C ET AL. P1^A polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999, 99:1005-1010
30. COOKE GE, BRAY PF, HAMLINGTON J, PHAM DM, GOLDSCHMIDT-CLERMONT PJ. P1^A polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet* 1998, 351:1253

Corresponding author

H. Boudoulas, 1654 Upham Drive, The Ohio State University, Columbus Ohio, 43210, USA