Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου: γιατί συμβαίνει τόσο απροσδόκητα και τα γιατί τα επεμβατικά μέσα δεν μπορούν να το προλάβουν αποτελεσματικά.

Κ. Τσίλιας

Ιατρός Καρδιολόγος

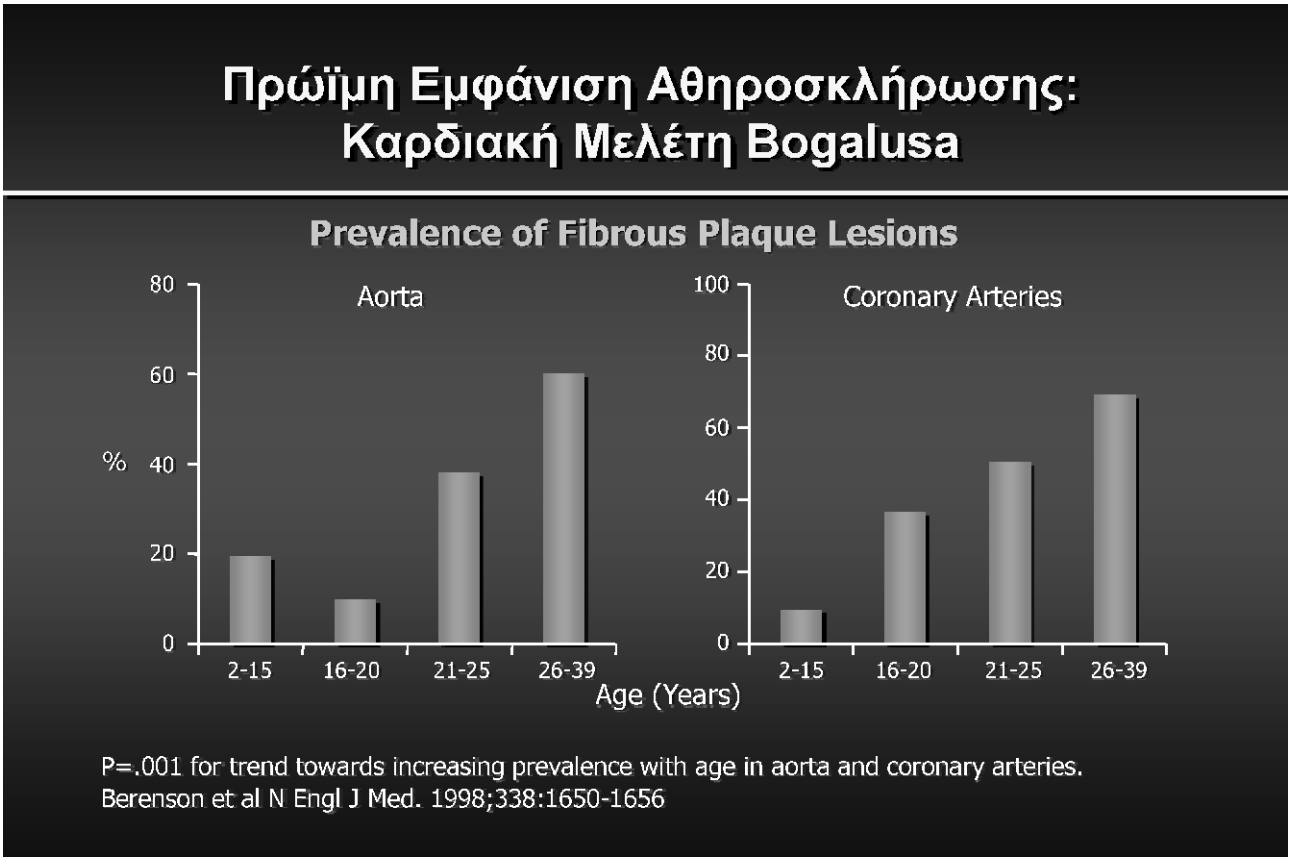
ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο φονέας της εποχής μας είναι η στεφανιαία νόσος. Η αδυναμία μας να προβλέψουμε πότε θα «χτυπήσει» και πότε θα προκαλέσει αιφνίδιο θάνατο, την πιο τραγική της συνέπεια, καθιστά τη στεφανιαία νόσο το μεγαλύτερο πρόβλημα υγείας στην Δυτική κοινωνία. Η σημερινή κλινική πρακτική στοχεύει στη διάγνωση και θεραπεία των στεφανιαίων στενώσεων. Η πρακτική αυτή αγνοεί το γεγονός ότι οι αθηρωματικές πλάκες, είναι πολλαπλές σε κάθε ασθενή και συχνές στον πληθυσμό, ενώ οι πλέον επικίνδυνες, είναι εκείνες που ευθύνονται για μικρότερες αγγειακές στενώσεις. Η υπόθεση του Glakov, εξηγεί την έννοια της αγγειακής αναδιαμόρφωσης, ενώ πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι τα περισσότερα εμφράγματα οφείλονται σε ρήξη στεφανιαίων πλακών με θετική αναδιαμόρφωση, δηλ μη αποφρακτικές. Η μελέτη Courage που δημοσιεύτηκε το 2007, έδειξε την αποτυχία των αγγειοπλαστικών με stent, να δώσουν λύση στο πρόβλημα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, σε σταθερή στεφανιαία νόσο. Η φλεγμονή της αθηρωματικής πλάκας και του στεφανιαίου αγγείου, γενικά, είναι η καθοριστική παθοφυσιολογική διαταραχή που οδηγεί σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Το ποιος ευθύνεται για την ίδια τη φλεγμονώδη διαδικασία, δεν είναι καλά κατανοητό και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα στο θέμα. Στο μεταξύ, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν στην διαδικασία λήψης αποφάσεων, τα ήδη διαθέσιμα στοιχεία και να υιοθετήσουν μια πιο «ολιστική» προσέγγιση στη στεφανιαία νόσο, εγκαταλείποντας την «τεχνική» προσέγγιση που αξιολογεί μόνο τις αποφρακτικές βλάβες. Αποτελεί ερωτηματικό, γιατί οι κλινικοί γιατροί, κατά πλειοψηφία, αγνοούν τα στοιχεία που αμφισβητούν την αποτελεσματικότητα των αγγειοπλαστικών με stent και συγχρόνως η έρευνα ασχολείται λιγότερο απ' όσο θα περίμενε κανείς με το θέμα της αγγειακής φλεγμονής. Μήπως, προβλήματα του σκληρού πυρήνα της Καρδιολογίας, μπορούν να γίνουν καλύτερα κατανοητά, από γιατρούς που βρίσκονται, τούτη τη στιγμή, στην περιφέρεια της Καρδιολογίας, όπως είναι οι Ψυχίατροι και οι Ανοσολόγοι;

Είναι γνωστός ο φόβος όλων απέναντι στον φονέα της εποχής, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η τραγικότητα της νόσου έγκειται εν πολλοίς, στο απρόβλεπτο της εμφάνισής της. Δεν ξέρουμε που θα χτυπήσει, πότε θα το κάνει και δυστυχώς δεν μπορούμε να προβλέψουμε επαρκώς την πλέον δυσάρεστη έκφρασή της: τον

αιφνίδιο θάνατο.

Άς δούμε το πρόβλημα από την σκοπιά του ασθενούς ή του υποψηφίου ασθενούς: έχουν όλοι ακούσει ότι βλάπτει το τσιγάρο, η πίεση, η χοληστερίνη, το σάκχαρο. Δεν το παίρνουν και πολύ στα σοβαρά, γιατί βλέπουν πολλούς «παρανομούντες» να είναι «ατιμώρητοι». Ακόμα και για την κληρονομικότητα, οι πάντες γνωρίζουν ότι διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Εδώ, παρενθετικά, να σημειώσουμε ότι ο ρόλος της κληρονομικότητας δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, από τους ίδιους τους γιατρούς. Στα μοντέλα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου (Framingham και EuroScore) δεν μπαίνει πουθενά η κληρονομικότητα. Αυτό από μόνο του αρκεί για να διαπιστώσουμε πόσο επιφανειακά έχουμε προσεγγίσει το θέμα, ως επιστημονική κοινότητα. Όταν φθάσει ένας ασθενής να επιβιώσει της πρώτης ώρας του οξέος εμφράγματος, οι συγγενείς, είναι μάρτυρες της εργώδους προσπάθειας να φθάσει ο ασθενής σε αιμοδυναμικό εργαστήριο. Αυτό είναι σωστό, γιατί η βέλτιστη αγωγή στην οξεία φάση του εμφράγματος, είναι η πρωτογενής (άμεση) αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent. Όταν γίνει η περίφημη στεφανιογραφία, καθώς και η ενδεχόμενη αγγειοπλαστική, οι πανικόβλητοι συγγενείς διαδίδουν το νέο: «είχε μία στένωση στην κεντρική αρτηρία, αλλά ευτυχώς την ξεβούλωσαν. Είχε και κάποιες άλλες μικρότερες, αλλά ο γιατρός μας είπε ότι δεν είναι τίποτε αυτές».

Το επόμενο βήμα, είναι να αναρωτηθούν όλοι, αν έχουν κι αυτοί φραγμένες αρτηρίες, γιατί τελικά όλοι ένιωσαν «κάποιο πονάκι» στο θώρακα, τον τελευταίο μήνα. Το αγωνιώδες ερώτημά τους είναι αν είναι κι αυτοί οι ίδιοι, υποψήφιοι για οξύ έμφραγμα. Αφού κάνουν έναν βασικό έλεγχο, με δοκιμασία κόπωσης ή σπινθηρογράφημα, συχνά καταλήγουν και αυτοί (οι συγγενείς) στο τραπέζι της στεφανιογραφίας. Εκεί, τελικά, ο γιατρός που την διενεργεί, αφού βέβαια τελειώσει την εξέταση, και αν δεν βρεί «κριτικές στενώσεις» τους χτυπάει πατρικά στην πλάτη, και τους λέει: «ποιος σας είπε να την κάνετε την στεφανιογραφία? Δεν έχετε τίποτε, μόνο κάτι μικρές φθορές, της ηλικίας!». Καθησυχασμένοι, οι «υγιείς» πλεον, περιγράφουν στο Κυριακάτικο τραπέζι και στο καφενείο, την τρομερή ιστορία τους, όπου ο γιατρός τους κακώς τους παρέπεμψε για στεφανιογραφία, και ο καλός γιατρός τους είπε ότι «δεν έχουν τίποτε». Στη συνέχεια, στα άπειρα μαθήματα ιατρικής που παραδίδονται από την τηλεόραση, ο λαός μας, ενημερώνεται για το κακό που κάνει η χοληστερίνη, για το θαυματουργό καινούργιο φάρμακο ή την καταπληκτική καινούργια επέμβαση. Όλα στοχεύουν στην απειλή που λέγεται φραγμένες αρτηρίες.



Εικόνα 1. Πρώιμη εμφάνιση στεφανιαίων βλαβών, στα στεφανιαία αγγεία και στην αορτή.

Είναι όμως τα πράγματα έτσι? Γιατί το εύλογο ερώτημα είναι γιατί να μην κάνουμε όλοι μία στεφανιογραφία στα 40 μας και μετά μία κάθε πέντε-δέκα χρόνια, τώρα που η στεφανιογραφία γίνεται και με αξονικό τομογράφο, αναίμακτα? Να βρούμε λοιπόν τις φραγμένες μας αρτηρίες, να τις ξεβουλώσουμε και να είμαστε καλά?

Δυστυχώς, τα πράγματα δεν είναι τόσο απλά, όπως ξέρουν ήδη οι ειδικοί, αλλά δεν το πιστεύουν ούτε οι ίδιοι (γιατί αν το πίστευαν δεν θα συμπεριφέρονταν όπως περιγράψαμε προηγουμένως και δεν θα τα παρουσίαζαν απλά).

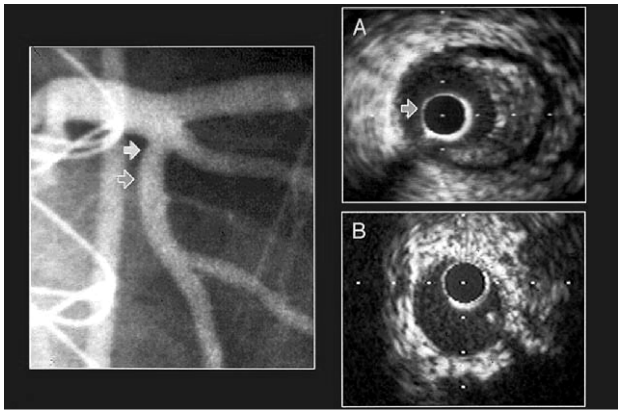
Οι αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αγγείων είναι πολύ συχνές. Σε εφήβους έχει καταδειχθεί αρχή αθηρωμάτωσης (ινώδεις πλάκες) σε ποσοστό λίγο κάτω από 40%[1] ενώ σε ηλικία>50 ετών το 85% έχει τουλάχιστον αρχικά στάδια αθηρωμάτωσης[2] (εικόνα 1). Σε κάποιους όμως οι αθηρωματικές πλάκες εξελίσσονται με ταχύτατο ρυθμό, ρύγνηνται και γεννάνε οξέα στεφανιαία σύνδρομα και σε άλλους οι αθηρωματικές πλάκες σιωπούν για χρόνια.

Οι παράγοντες κινδύνου εξηγούν ένα μέρος μόνο, του προβλήματος.

Είναι από παλιά γνωστό, ότι η στεφανιαία νόσος είναι κατά κύριο λόγο ασυμπτωματική. Η πρώτη εκδήλωση είναι στο 62% των ανδρών και στο 45% των γυναικών το οξύ έμφραγμα ή ο αιφνίδιος θάνατος[3].

Αν η στένωση και η «φραγμένη αρτηρία» ήταν υπεύθυνη για τα οξέα εμφράγματα, τότε θα είχαμε πολύ συχνότερα, το τυπικό σύμπτωμα της στεφανιαίας νόσου την στηθάγχη. Αλλά είναι γνωστό, στους γιατρούς που ασχολούνται με πραγματικούς καθημερινούς ασθενείς, ότι η στηθάγχη προσπαθείας είναι σπάνια και τα εμφράγματα συχνά.

Ο Glakov[4], ένας αιρετικός για την εποχή του Παθολογοανατόμος από το Σικάγο, είχε διατυπώσει, το 1987, την «υπόθεση Glakov»: σύμφωνα με αυτήν, την θεωρία, η στεφανιαία νόσος είναι υπόθεση του τοιχώματος του αγγείου. Η φύση είναι πονηρή και δεν επιτρέπει στην αναπτυσσόμενη αθηρωματική πλάκα να αποφράξει τον αυλό του αγγείου και να παραβλάψει την ροή του αίματος στα στεφανιαία αγγεία. Η φύση πέτυχε να «θάψει τα σκουπίδια της» στο αγγειακό τοίχωμα, αναπτύσσοντας αντιρροπιστική εκτασία στο αγγείο (εικόνα 2) και καλύπτοντας την θρομβογόνο αθηρωματική πλάκα με ινώδη κάψα, που λειτουργεί μονωτικά και αποτρέπει την επαφή του κυκλοφορούντος αίματος με τον θρομβογόνο πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Αυτό λέγεται remodeling (αναδιαμόρφωση), δηλαδή αλλαγή του σχήματος του αγγείου, μόνο που επειδή είναι μία μορφή αναδιαμόρφωσης που μεγαλώνει το αγγείο, λέγεται θετική αναδιαμόρφωση. Μέχρι η αθηρωματική πλάκα να φθάσει το μισό σχεδόν της αγγειακής διατομής, επενεργεί ο μηχανισμός της εκτασίας και ο αυλός δεν παραβλάπτεται (εικόνα 3). Μετά από το 40-50% της αγγειακής διατομής, το αθηρωματικό φορτίο αρχίζει να προβάλλει στον αγγειακό αυλό και τότε πρωτοβλέπουμε στην στεφανιογραφία τις ελάχιστες βλάβες, που οι ειδικοί καθετηριαστές χαρακτηρίζουν ως ασήμαντες, εξ' ορισμού δε λέγονται «αιμοδυναμικά μη σημαντικές». Στην καθημερινή ιατρική πράξη, ο γιατρός χτυπάει την πλάτη του ασθενούς λέγοντας «δεν είναι τίποτε».



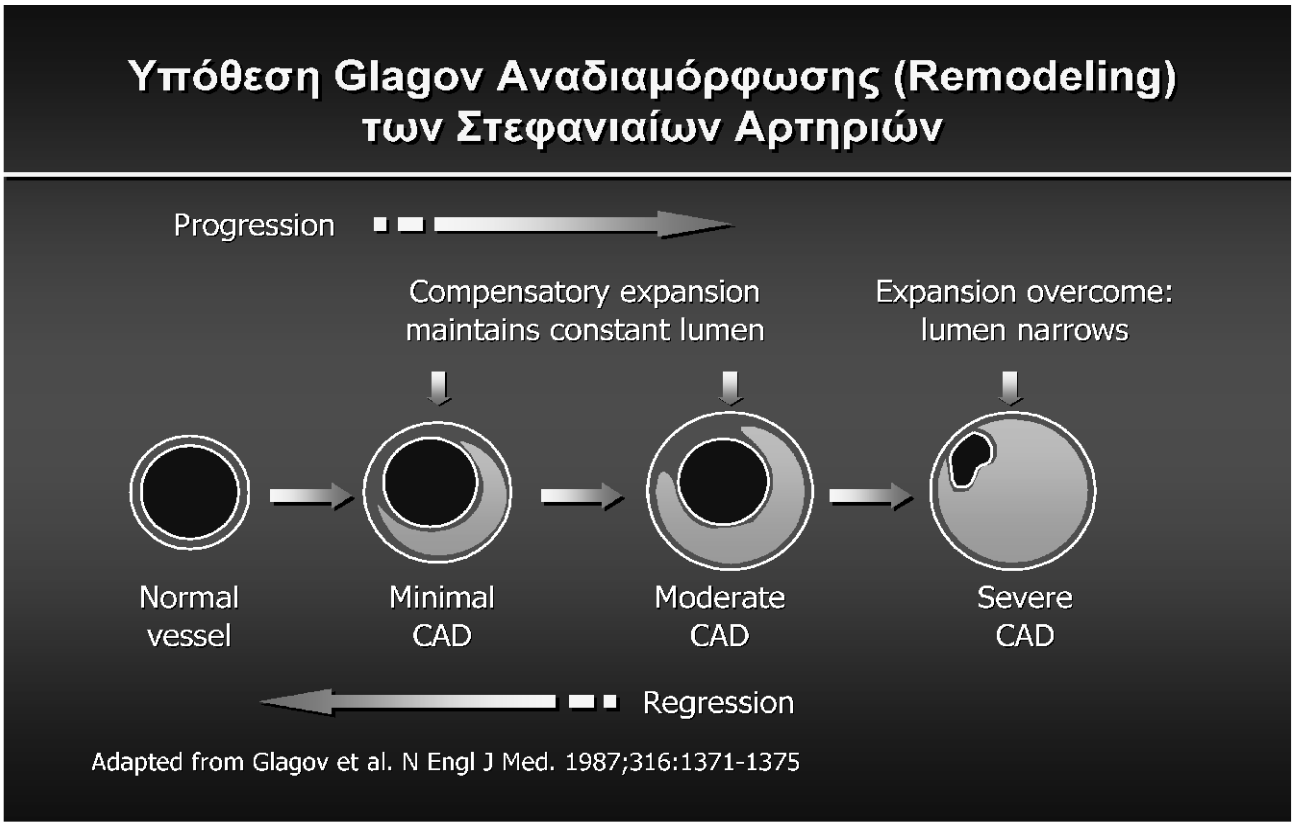
Εικόνα 2. Πως μια φυσιολογική στεφανιογραφία μπορεί να συνδυάζεται με σημαντικότατη αθηρωματική πλάκα, όπως καταδεικνύεται από το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα.

Οι μικρές και ασήμαντες βλάβες όμως, είναι τελικά σημαντικές. Είναι σημαντικές για τον ασθενή, γιατί μπορούν να οδηγήσουν σε οξύ έμφραγμα. Για την ακρίβεια οι μικρές στενώσεις, προκαλούν την πλειοψηφία των οξέων εμφραγμάτων[5] (εικόνα 4).

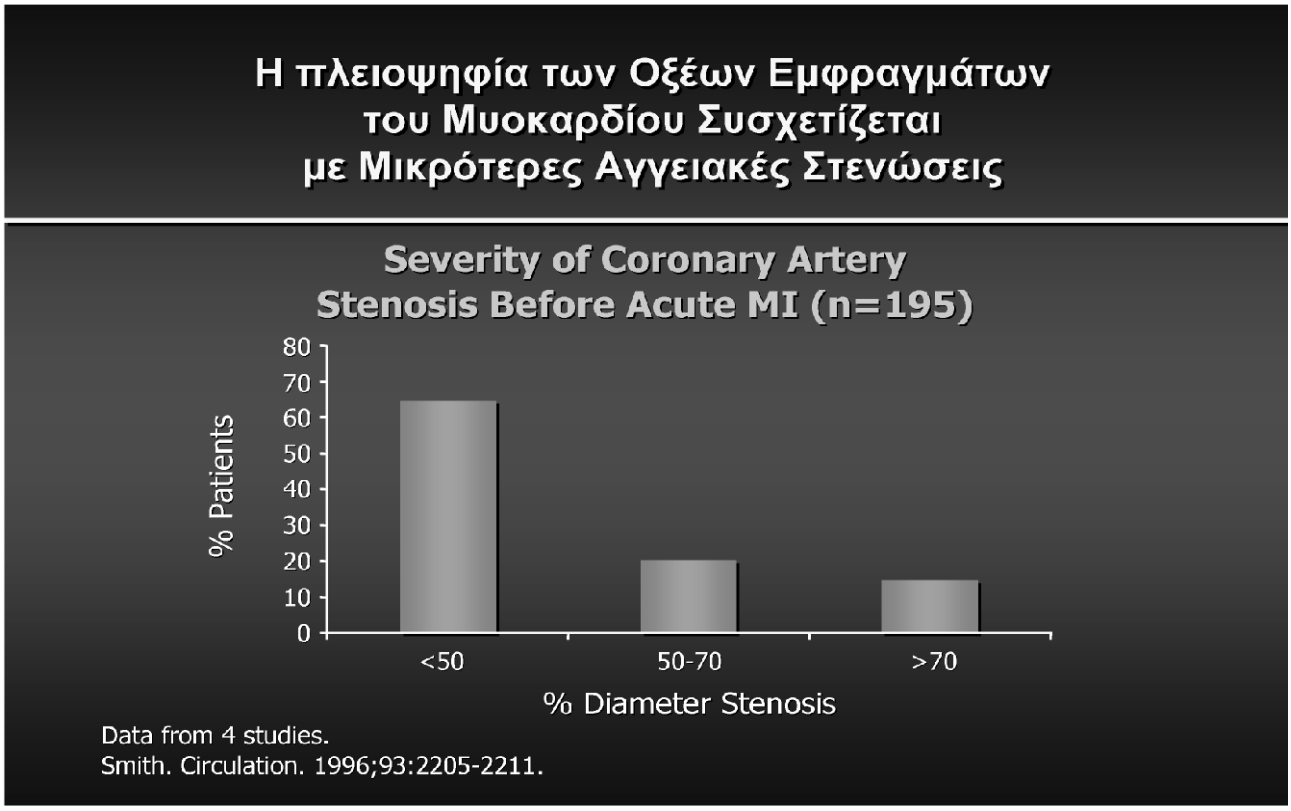
Οι βλάβες που είναι >70%, στην στεφανιογραφία και μόνο αυτές αποτελούν τον στόχο των επεμβάσεων, είτε με αγγειοπλαστική με stent είτε με χειρουργείο, ευθύνονται μόνο για το 14% των εμφραγμάτων[6].

Να γιατί όλες οι επεμβάσεις μας και όλη η τεχνολογία μας αδυνατεί να προλάβει το έμφραγμα. Η στένωση που βλέπουν στην στεφανιογραφία μετά τα εμφράγματα, δεν προϋπήρχε, όπως νομίζουν πολλοί γιατροί και όλοι οι ασθενείς. Η στένωση δημιουργείται την ώρα του εμφράγματος, στο 85% των περιπτώσεων. Ακόμα και αν εμείς βάλουμε stent σε όλες τις στενώσεις, που θα βρούμε σε μια στεφανιογραφία, τα εμφράγματα πάλι θα συμβούν, τα ίδια ακριβώς.

Όταν ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της τεράστιας πολυκεντρικής μελέτης Courage[7], στη Νέα Ορλεάνη, στο ετήσιο συνέδριο του American College of Cardiology, το 2007, αποδείχτηκε ότι η αγγειοπλαστική με stent, στις στενωμένες αρτηρίες (να σημειωθεί ότι γίνονται πάνω από 1 εκατομμύριο επεμβάσεις το χρόνο στις ΗΠΑ), δεν βοήθησε στο να μειωθούν τα εμφράγματα ή η επιβίωση. Τα λόγια του Dr Boden που παρουσίασε τη μελέτη ήταν:



Εικόνα 3. Υπόθεση Glakov: αντιρροπιστική εκτασία του αγγειακού τοιχώματος που οδηγεί στη διατήρηση ικανοποιητικού ή και φυσιολογικού αυλού, παρά την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας.



Εικόνα 4. Η πλειοψηφία των εμφραγμάτων σχετίζεται με μικρότερες αγγειακές στενώσεις. Η στένωση >70% προκαλεί λιγότερο από 15% των εμφραγμάτων.

"Conventional wisdom would indicate that PCI (Percutaneous Coronary Intervention) and OMT (Optimal Medical Therapy) together would be superior to OMT alone. Indeed, that was our initial hypothesis," said Dr. Boden, lead investigator of the study, which was supported by the Department of Veterans Affairs. "But results of the COURAGE trial demonstrate that two treatments are not always better than one. These findings, along with data from recent studies of more than 5,000 patients combined, show that PCI has no impact on reducing major cardiovascular events."

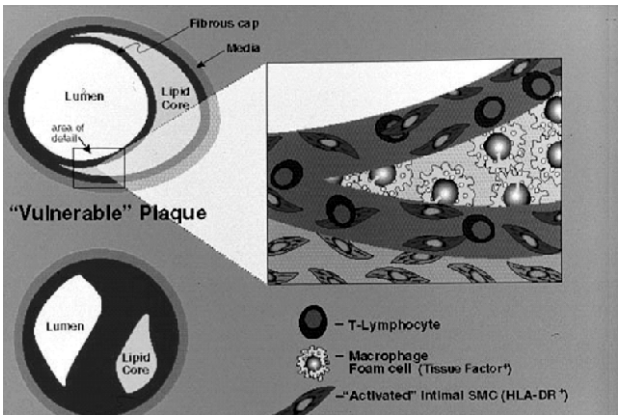
Εκεί που σαφώς βοηθάει η αγγειοπλαστική (με stent) είναι στην οξεία φάση του στεφανιαίου συνδρόμου. Στην στιγμή δηλαδή που γεννιέται ο θρόμβος στο αγγείο, την ώρα που ρήγνυται η αθηρωματική πλάκα, και δίδεται στο αγγειακό τοίχωμα η μάχη μεταξύ των προθρομβωτικών και των αντιθρομβωτικών μηχανισμών[8]. Όμως > 90% των stent δεν μπαίνουν στην περίπτωση αυτή, αλλά στους ασθενείς που δεν τα χρειάζονται.

Σκεφθείτε ένα εκατομμύριο επεμβάσεις στην Αμερική, με τουλάχιστον ένα stent στην καθεμία, με τα stent να στοιχίζουν χιλιάδες ευρώ ή δολλάρια, με αμοιβές, νοσήλεια κλπ σε τι οικονομικό όφελος μεταφράζονται. Πώς ξαφνικά θα πιστέψουμε ότι όλα αυτά είναι άχρηστα, στο να βοηθήσουν έναν ασθενή, πέρα από τη βοήθεια που του προσφέρουν τα φάρμακά του.

Γιατί όμως μία μικρή αθηρωματική πλάκα μπορεί να αποδειχθεί πιο επικίνδυνη από μία μεγάλη αθηρωματική πλάκα? Γιατί η άρση της στένωσης δεν είναι τελικά αποδοτική?

Το πρόβλημα δεν είναι στο μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας[9]. Το πρόβλημα είναι το πάχος της ινώδους κάψας, που ενταφιάζει την αθηρωματική πλάκα (εικόνα 5). Μία λεπτή ινώδης κάψα, μπορεί να οδηγήσει σε εύκολη ρήξη της και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Μία παχιά ινώδης κάψα ρήγνυται δύσκολα. Εδώ το πρωτεύον και καθοριστικό στοιχείο είναι η φλεγμονή της κάψας[10].

Εικόνα 5. Ευαίσθητη αθηρωματική πλάκα είναι αυτή που έχει λεπτή ινώδη κάψα, όχι αυτή που αποφράσσει τον αυλό του αγγείου.



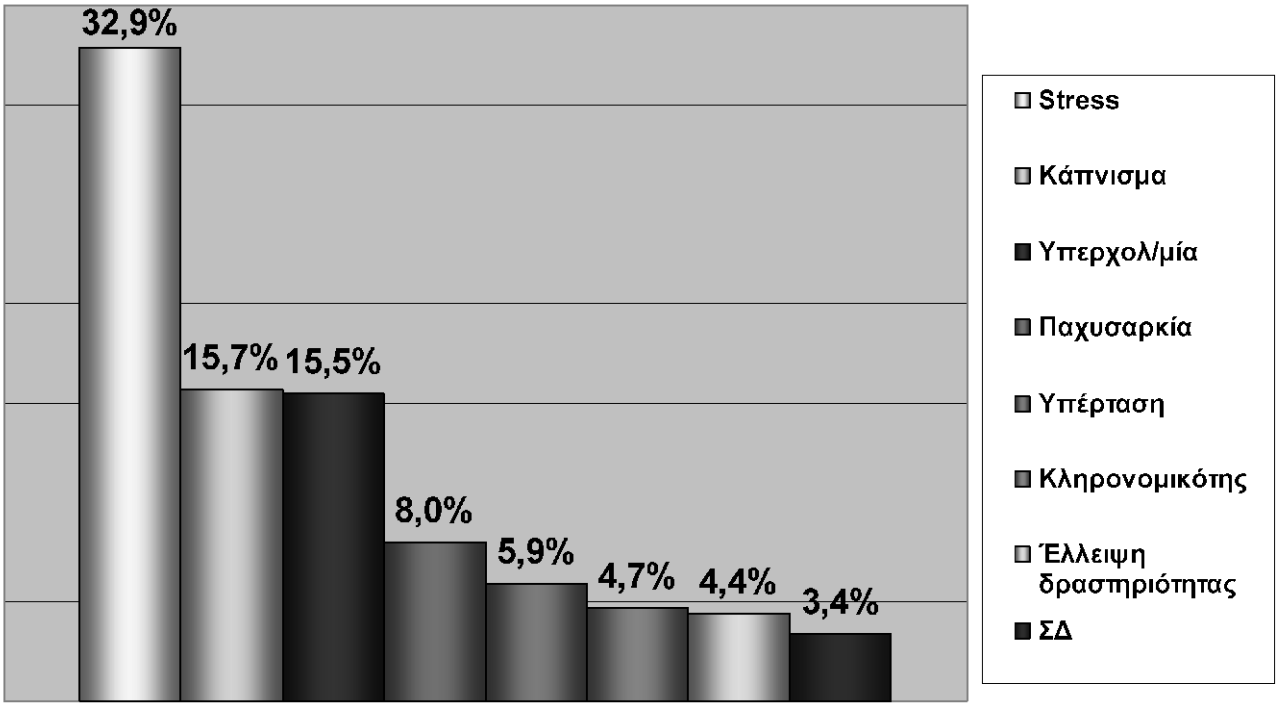
Οι ασθενείς παθαίνουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, διότι έχουν φλεγμονή, διάχυτη, στο αγγειακό τοίχωμά τους. Η φλεγμονή αυτή προκαλεί επιταχυνόμενες αθηρωματικές αλλοιώσεις, σε πολλαπλά σημεία, στο στεφανιαίο δίκτυο και κάποια στιγμή, κάποια απ' όλες «σπάει», προκαλεί το οξύ έμφραγμα και λέγεται ένοχη βλάβη. Η βλάβες όμως είναι πολλές, και μάλιστα το χαρακτηριστικό της ενεργού φλεγμονώδους διεργασίας στις βλάβες, είναι η απουσία ασβεστώσεων[11]. Αντίθετα οι ασβεστωμένες βλάβες είναι περισσότερο σταθερές και φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν την επουλωμένη φάση της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου[10].

Το πρόβλημα λοιπόν είναι η ενεργοποίηση της φλεγμονής στο αγγειακό τοίχωμα και η αποτυχία του οργανισμού να την ελέγξει. Εδώ στρέφονται πολλές έρευνες πλέον[12,13,14,15,16], αν και οι γνώσεις μας στο θέμα ακόμα είναι λιγοστές. Πάντως η ωφέλεια των φαρμάκων που δρούν με αντιφλεγμονώδη μηχανισμό, όπως είναι οι στατίνες, είναι αναμφισβήτητη.

Τελικά, η υπεροψία της ιατρικής θα πρέπει να υποκλιθεί στην απλότητα της φύσης, και θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι ένας σημερινός καρδιολόγος 45 ετών δεν πρόλαβε να διδαχθεί στην ειδικότητά του το πώς γίνεται ένα οξύ έμφραγμα! Επίσης θα πρέπει να σκύψουμε περισσότερο στις παρατηρήσεις απλών ανθρώπων, που ιεραρχούν το stress σαν πρώτο και σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου, για τη στεφανιαία νόσο (εικόνα 6). Μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση άρχισαν να γίνονται και σε πολυκεντρική βάση και καταδεικνύουν ότι οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν σημαντική επίδραση στην εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων, με σταθερή επίπτωση σε διαφορετικές χώρες και κουλτούρες[17].

Τελικά, η άσηπτη φλεγμονή, ίσως σχετίζεται πολύ περισσότερο απ' όσο σήμερα ξέρουμε, με τις νευροορμονικές διαταραχές του stress[18]. Ίσως τελικά τις απαντήσεις σε ερωτήματα του πυρήνα της Καρδιολογίας να μπορούν να δώσουν αυτοί που ασχολούνται κατ' εφαπτομένη με αυτήν! Που ασχολούνται με την ανοσολογία, την ψυχιατρική, την μοριακή βιολογία. Στο μέλλον, θα αντιμετωπίζουν με έκπληξη την σημερινή κλινική πράξη, όπου ο πανίσχυρος ιατρός-μάγος δείχνει με το δάκτυλο μία ασβεστωμένη στένωση σε έναν τρομοκρατημένο ασθενή, και του υπόσχεται τη θεραπεία μέσω μίας επέμβασης. Και όταν καταφέρει, μετά από πολλές διατάσεις στα μπαλλονάκια, να σπάσει την ασβεστωμένη βλάβη, καταϊδρωμένος, κοιτάζει στοργικά τον ασθενή του και του λέει: «τώρα γλύτωσες», «από την στένωση που θα σου προκαλούσε το έμφραγμα». «Λίγες μέρες να καθυστερούσες θα το είχες πάθει».

Και το μόνο που πετύχαμε με την επέμβαση, ήταν να ξυπνήσουμε την βλάβη καταστρέφοντας τον



Εικόνα 6. Ιεράρχηση από το κοινό της σημασίας του ρόλου των παραγόντων κινδύνου. Ποιος είναι ο πιο σημαντικός παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου;

προστατευτικό μανδύα που η φύση είχε τοποθετήσει!

Το περίεργο είναι ότι ενώ όλα αυτά είναι γνωστά, από χρόνια, η κλινική πρακτική δεν έχει επηρεαστεί από αυτά σχεδόν καθόλου και η ιατρική έρευνα έχει επηρεαστεί λιγότερο απ' όσο θα περίμενε κανείς. Γιατί?

SUMMARY

Acute myocardial infarction: an unexpected event, that can not be effectively prevented by interventional treatment

K. Tsilias

The killer of our times is coronary artery disease. Our inability to predict when it will ensue and when it will provoke sudden death, its most feared and tragic consequence, makes it the biggest health problem of Western Society. Today's clinical practice aims at diagnosing and correcting coronary stenoses. This practice neglects the fact that coronary plaques are very common, while those more dangerous, are the ones which produce less degree of stenosis in the vessel. Glakov' s hypothesis, explains the vascular remodeling concept, and many studies have confirmed that most of the myocardial infarctions are due to positively remodeled plaque sites, ie non occluding the coronary artery. Courage study, published in 2007, has proved the inefficiency of stenting procedures to provide a solution to the problem of acute coronary events, in cases of stable coronary artery disease. Inflammation of the plaque and of the vessel in general, is the key process that leads to the coronary event. What causes inflammation is not well understood and much more research is needed, toward this direction. Meanwhile, clinical practitioners could take into account the available data and adopt a more holistic approach in the diagnosis and management of coronary artery disease. The questions remains, why practitioners are so adherent to the technical approach of stenting, although it has proven inefficient in many cases and why medical research has concentrated to the problem of vascular inflammation less than one should expect? Is that the case that questions raised in the core of Cardiology, might be better answered by those who work in the very outer periphery of Cardiology, such as Psychiatry and Immunology?

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. Engl J Med. 1998;338:1650-1656.
2. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and

young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705-2710.
3. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation.* 1993;88:2548-2555.
4. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronaty arteries. N Engl J Med. 1987;316:1371-1375.
5. Smith SC Jr. Risk-reduction therapy: the challenge to change. Presented at the 68th scientific sessions of the American Heart Association November 13 1995 Anaheim, California. Circulation 1996;93:2205-2211.
6. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-671.
7. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Hartigan PM, Sedlis SP, Bates ER, Kostuk WJ, Dada M, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Teo KK, O'Rourke RA, Weintraub WS, Boden WE. Impact of an intial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. Am J Cardiol 2009;104(8):1055-62.
8. Bassand JP Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, Tubaro M, Weidinger F.et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26(24):2733-41.
9. Hammoudeh AJ, Alhaddad IA. Triggers and the onset of myocardial infarction. Cardiol Rev 2009;17(6):270-4.
10. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Woodward M, Fuster V, Farkouh ME, Fayad ZA. Relationship among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography imaging study. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2(2):107-15.
11. Shuijf JD, Beck T, Burgstahler C, Jukema JW, Dirksen MS, de Roos A, van der Wall EE, Schroeder S, Wijns W, Bax JJ. Differences in plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes; non-invasive evaluation with multi-slice computed tomography.Acute Card Care 2007;9(1):48-53.
12. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. Nutr Rev 2007;65(12 Pt 2):S253-9.
13. Wierzbicki AS. Hot and bothered: C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis. Int J Clin Pract 2009;63(11):1550-3.
14. Farmer JA, Torre-Amione G. Atherosclerosis and inflammation. Curr Atheroscler Rep 2002;4(2):92-8.
15. Elkind MS. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. Neurologist 2006;12(3):140-8.
16. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685-95.
17. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART inverstigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries. (The Interheart study). Case control study. Lancet 2004;364:953-62.
18. Stubbs PJ, Laycock J, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Noble MI. Circulating stress hormones and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. Clin Sci 1999;96:589-595.