
Umíme diagnostikovat a léčit nestabilní aterosklerotický plát?

RADKA ADÁMKOVÁ, STANISLAV JANOUŠEK, JAN MAŇOUŠEK, JINDŘICH ŠPINAR
Brno, Česká republika

ADÁMKOVÁ R, JANOUŠEK S, MAŇOUŠEK J, ŠPINAR J. **Umíme diagnostikovat a léčit nestabilní aterosklerotický plát?** *Cardiol* 2007;(16)4:177–183

Selektivní koronarografie je rutinní vyšetřovací zobrazovací metodou v diagnostice ischemické choroby srdeční. Ne vždy, však nálezy získané při koronarografii odpovídají tíži symptomů respektive riziku vzniku akutní koronární léze. Proto jsou užívány další testy ke stratifikaci rizika ischemické choroby srdeční. Kromě intravaskulárního ultrazvuku, který je schopen rozlišit nestabilní pláty, a stanovení hs-CRP (ukazatel dlouhodobějšího rizika koronárních příhod), se jako nadějně jeví nové zobrazovací techniky jako virtuální histologie, magnetická rezonance, elastografie, nukleární scintigrafie, termometrie. V současnosti se intenzivně zkoumají i zatím rutinně nedostupné nové biochemické markery (metaloproteinázy, solubilní CD40L a další).

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu – koronarografie – nestabilní plát

ADAMKOVA R, JANOUSEK S, MANOUSEK J, SPINAR J. **Are we able to diagnose and treat unstable atherosclerotic plaque?** *Cardiol* 2007;(16)4:177–183

Selective coronagraphy is nowadays routine examinational method, which itself helps to diagnose coronary heart disease. But results of this examinational method aren't in accordance with the symptoms in patients and with the risk of acute coronary syndrome, because of this there is necessary to be used other examinational methods for the risk stratification. In addition to intravascular ultrasound, which can detect unstable plaque and hs-CRP, which is indicator of long-term risk of acute coronary event, there are also hopeful some new imaging methods like virtual histology, magnetic resonance, elastography, nuclear scintigraphy, thermometry. Nowadays are deeply explored some new biochemical markers as metalloproteinases, soluble CD 40 ligand and others, which are not yet used routinely.

Key words: Acute myocardial infarction – Coronarography – Unstable plaque

Je známo, že až kolem 20 % pacientů s anginózními potížemi nemá žádné významné angiografické známky postižení koronárních cév. U žen jsou takové výsledky angiografie dokonce až třikrát častější než u mužů (1, 2).

61-letá pacientka T. M. s pozitivní rodinou anamnézou (bratr zemřel ve 49 letech při ergometrickém vyšetření), léčící se s astma bronchiale, hiátovou hernií a hypertenzí od roku 1998, byla přijata 20. 8. 2002 pro poprvé v životě vzniklé bolesti na hrudi s propagací mezi lopatky. Stav byl spojen s celkovou slabostí a nevolností bez zvracení a následně vnímanými palpitacemi. Jednalo se o výrazně obézní nemocnou (108 kg/164 cm) se vstupním TK 170/90. Za hospitalizace byla vyloučena akutní koronární léze [opakovaně negativní kardiospecifické enzymy, elektrokardiografický (EKG) záznam bez vývoje]. Provedené echokardiografické vyšetření (ECHO) bylo bez klidové asynergie s ejekční frakcí levé komory (EF LK) 66 %. Byla pouze shledána porucha diastolického plnění, odpovídající hypertenzní nemoci. Za hospitalizace byla pacientka telemetricky monitorována, nebyly zachyceny významné dysrytmie (pouze ojedinělé izolované komorové extrasystoly (KES) a supraventrikulární extrasystoly (SVES). Vzhledem k nízkému koronárnímu rizi-

ku (normální Troponin I) jsme koronarografii neindikovali a pacientku propustili do domácího ošetřování s ambulantním termínem zátěžového testu.

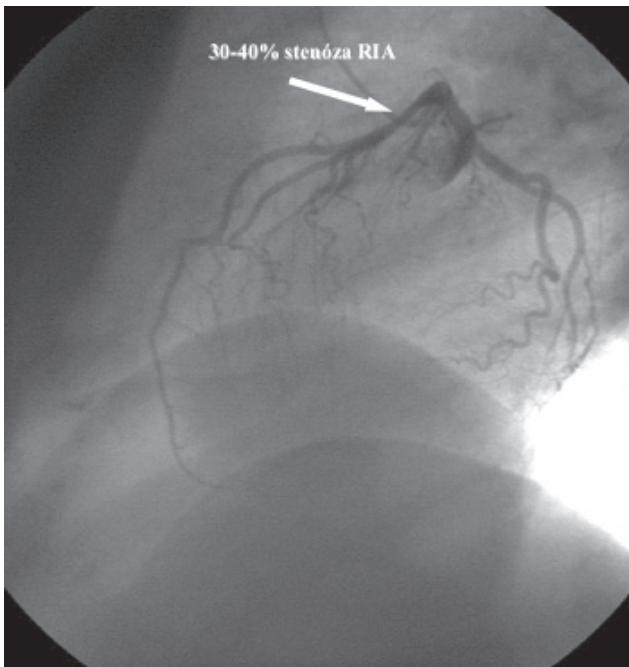
Od propuštění se opakovaly prekolapsové stavy spojené s bolestmi na hrudi charakteru pálení za dolním sternem s propagací do krku, které se vyskytovaly při námaze. Při přerušení činnosti stenokardie mizely, sublinguální nitráty neměla a tudíž je nezkoušela, palpitace nebyly. Proto ještě před provedením zátěžového testu byla pacientka přijata 9. 9. 2002 (vstupní TK 150/90) k provedení koronarografie (SKG), kde byla zjištěna 30 % stenóza proximálního ramus interventricularis anterior (RIA) (**obrázky 1a a 1b**). Ostatní koronární tepny byly bez stenóz (**obrázek 2**), dle ventrikulografie nebyla přítomna segmentární porucha kinetiky, EF LK byla 73 % (**obrázek 3**). Pacientka byla propuštěna s medikací: kyselina acetylsalicylová (ASA), diuretika (hydrochlorotiazid a amilorid), venotonika, digitalis.

Od propuštění byla zprvu bez potíží. Až v noci z 28. na 29. 10. 2002 měla asi 1 hodinu trvající stenokardii (tlaková bolest na hrudníku s propagací do obou horních končetin bez vegetativních projevů). Další bolesti na hrudi byly při fyzické zátěži večer 29. 10. 2002, které o kolísavé intenzitě trvaly až do rána. Při přijetí k rehospitalizaci přetrvávala výrazná stenokardie, pocit na omdlení a nauzea. Vstupní TK byl 160/95 a na EKG jsme zachytili sinusový rytmus s tepovou frekvencí 47/min, obraz qr ve svodech V1-3, elevace ST úseků (Paardeho vlny) V1-4 a ST

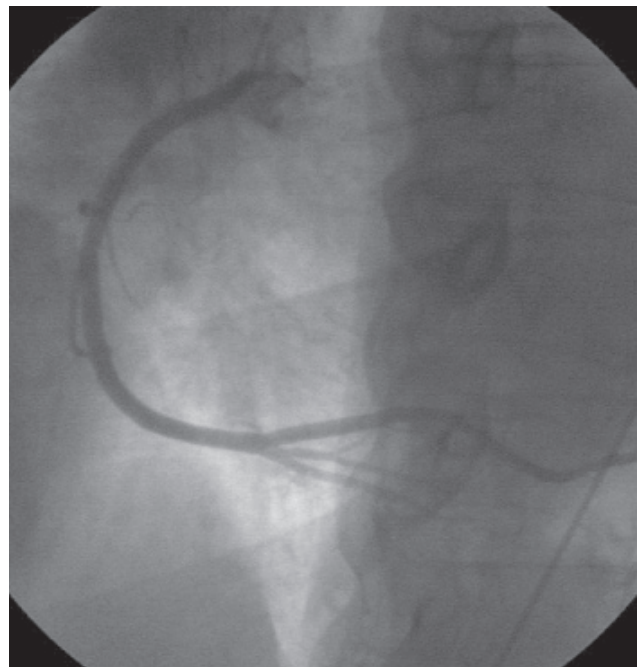
Z Interní kardiologické kliniky FN v Brně, Česká republika

Do redakce došlo dne 26. apríla 2007; přijaté dne 10. júla 2007

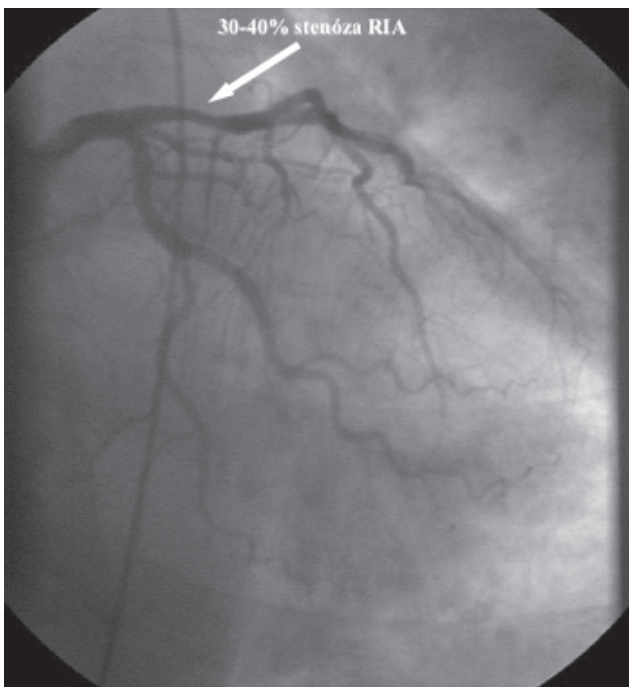
Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Adámková Radka, Interní kardiologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: rada@email.cz



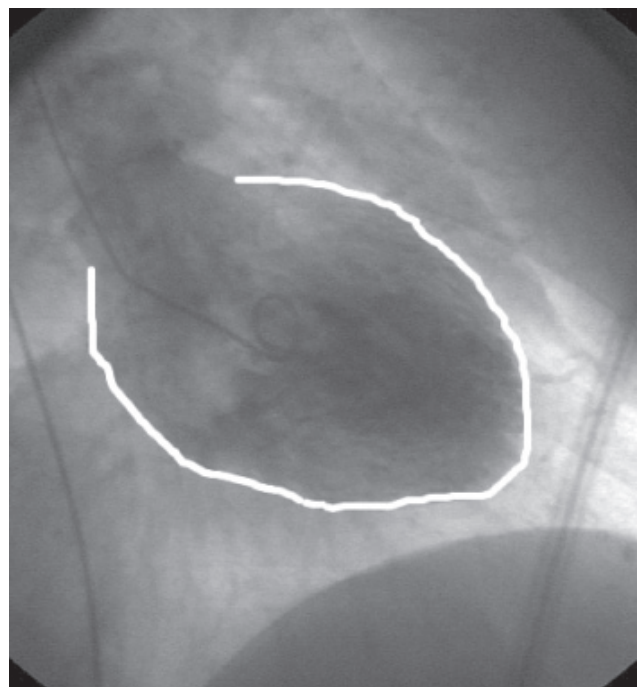
Obrázek 1a 30 – 40 % stenóza RIA
Figure 1a 30 – 40% stenosis of RIA
 RIA – ramus interventricularis anterior



Obrázek 2 ACD
Figure 2 ACD
 ACD – arteria coronaria dextra



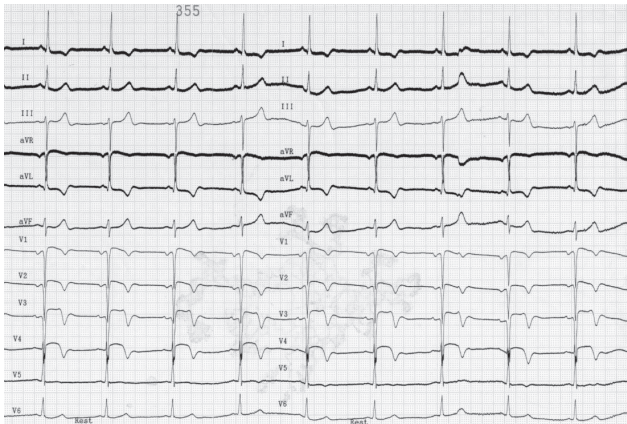
Obrázek 1b 30 – 40 % stenóza RIA
Figure 1b 30 – 40% stenosis of RIA
 RIA – ramus interventricularis anterior



Obrázek 3 RLVG v diastole
Figure 3 RLVG at diastole
 RLVG – retrográdní levostranná ventrikulografie (*Retrograde left ventriculography*)

deprese ve svodech I, II, V4-6 (**obrázek 4**). Stav byl uzavřen jako akutní infarkt myokardu (AIM) s elevací ST úseku na EKG anteroseptálně (STEMI AS). Byla provedena akutní re-SKG s nálezem 99 % proximální trom-

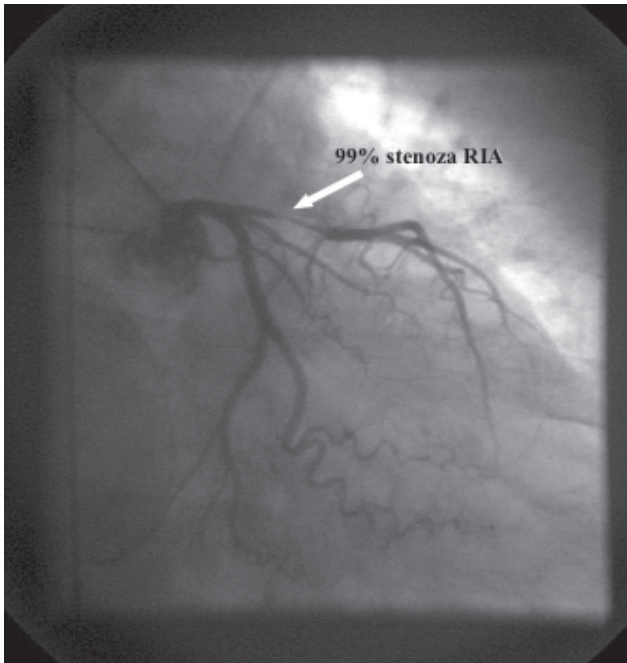
botické stenózy RIA (přesně v místě původně 30 % stenózy) s průtokem TIMI 2 (**obrázek 5**) (klasifikace rekanalizace tzv. TIMI) (**tabulka 1**), dyskinézy hrotu levé ko-



Obrázek 4 EKG při STEMI AS

Figure 4 ECG in time of STEMI AS

STEMI AS – infarkt myokardu s ST elevacemi anteroseptálně
(Myocardial infarction with ST elevation anteroseptal)



Obrázek 5 99 % trombotická okluze proximální RIA

Figure 5 99% thrombotic occlusion of proximal RIA

RIA – ramus interventricularis anterior

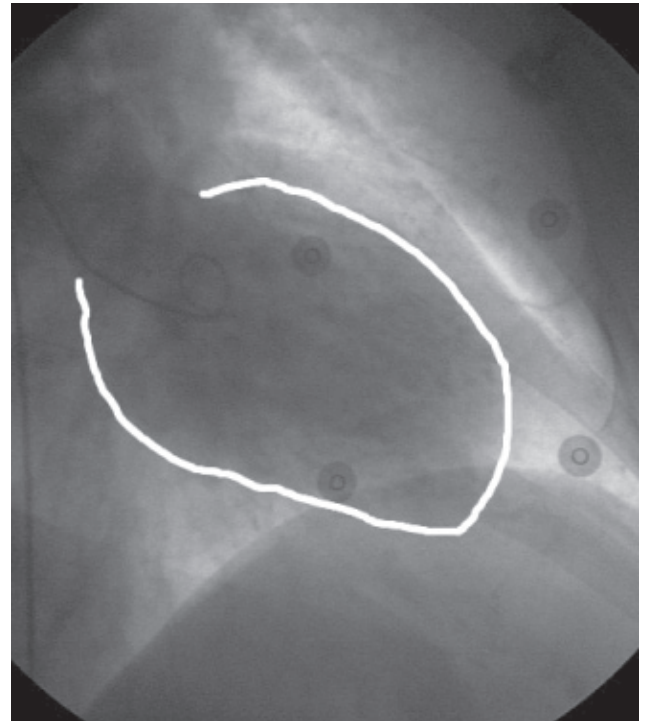
mory a akinézy apikálních 2/3 přední stěny levé komory srdeční s EF LK 44 % (**obrázky 6a** a **6b**). Ad hoc byla provedena direktní perkutánní koronární intervence (PCI RIA) s implantací „bare metal“ stentu (kovový stent) s následným průtokem TIMI 3 (**obrázek 7**) a preventivně pro trombotický charakter léze podáno ReoPro. Při výkonu vznikla disekce ramus diagonalis (RD), která byla ošetřena prostou PCI RD. Po provedené primární PCI dochází k mírnému zlepšení kinetiky přední stěny, EF LK 47 %. Za hospitalizace bylo doplněno ECHO, kde zjištěna hypokinesa přední stěny přecházející na hrot levé komo-

Tabulka 1 Klasifikace rekanalizace (TIMI)

Table 1 Classification of recanalization (TIMI)

TIMI 0	Bez perfúze distálně od uzávěru (Without perfusion beyond the point of occlusion)
TIMI 1	Minimální průnik kontrastní látky s perfúzí části parenchymu (Minimal transparency of contrast material with perfusion part of parenchyma)
TIMI 2	Částečná rekanalizace, opacifikace části řečiště s pomalým tokem či vymýváním (Partial perfusion, opacity part of the coronary bed with slow flow or clearance)
TIMI 3	Normální perfúze (Normal perfusion)

TIMI – The thrombolysis in myocardial infarction



Obrázek 6a RLVG v diastole při STEMI AS

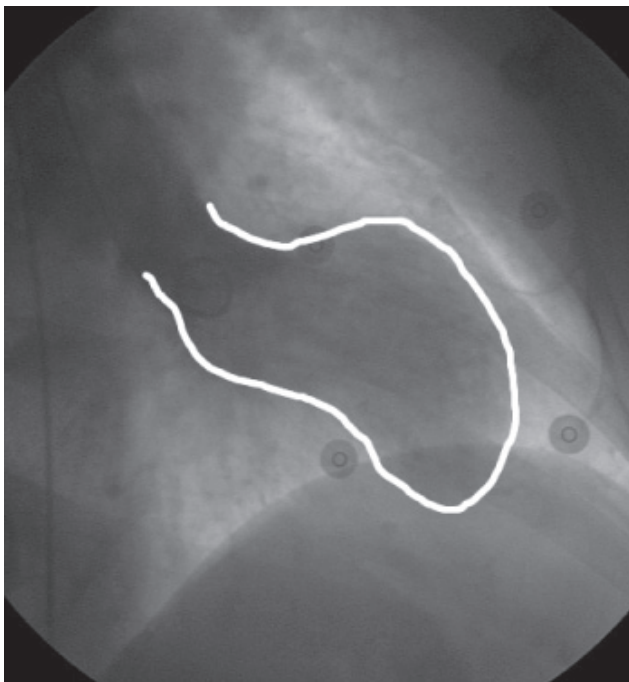
Figure 6a RLVG at diastole during STEMI AS

RLVG – retrográdní levostranná ventrikulografie (Retrograde left ventriculography), STEMI – infarkt myokardu s ST elevacemi anteroseptálně (Myocardial infarction with ST elevation anteroseptal)

ry s EF LK 65 %. U pacientky byl nově diagnostikován diabetes mellitus 2. typu (glykémie nalačno 7,0 mmol/l). Doporučena léčba ASA, clopidogrel, fluvastatin, betaxolol, perindopril, hydrochlorotiazid, redukce váhy, dieta, rehabilitace pro kardiaky. Pacientka byla propuštěna do domácího ošetřování.

Diskuse

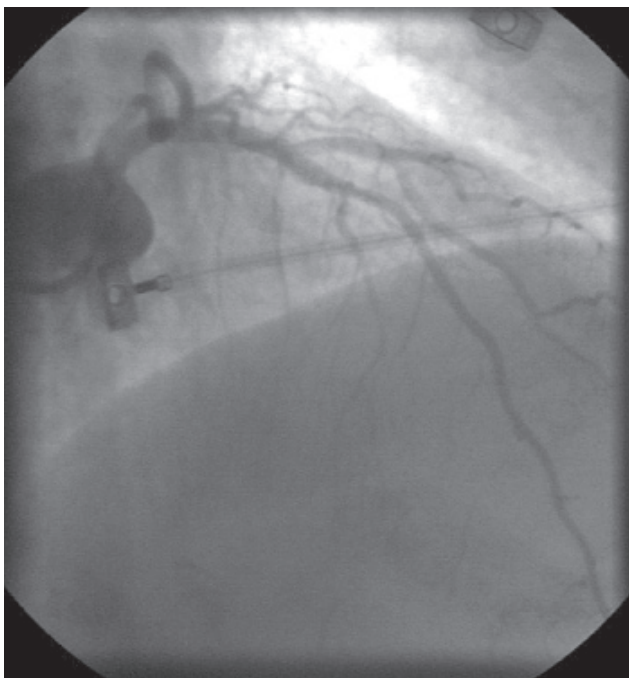
Již od roku 1980 je známo, že více jak 85 % akutních infarktů myokardu (AIM) vzniká na podkladě trombo-



Obrázek 6b RLVG v systole při STEMI AS

Figure 6b RLVG at systole during STEMI AS

RLVG – retrográdní levostranná ventrikulografie (*Retrograde left ventriculography*), STEMI – infarkt myokardu s ST elevacemi anteroseptálně (*Myocardial infarction with ST elevation anteroseptal*)



Obrázek 7 Výsledek PPCI RIA s implantací stentu

Figure 7 Result of PPCI RIA with stent implantation

PPCI – primární perkutánní koronární intervence (*Primary percutaneous coronary intervention*), RIA – ramus interventricularis anterior

tického uzávěru koronární tepny (3), obvykle nasedající na nestabilní exulcerovaný aterosklerotický plát v místě původně hemodynamicky nevýznamné stenózy koronární artérie. Trombóza může vzniknout i při zdánlivě inaktivním řečišti při endoteliální dysfunkci, protrahovaných koronárních spasmech, trombofilních stavech (kuřáci, abúzus hormonů), nebo protrahovaných spasmech koronárních tepen. Zbývající podíl na vzniku AIM mají embolizace do koronárních tepen a vaskulitidy (4 – 10).

Uvedená kazuistika ukazuje, že SKG zobrazí zúžení koronární tepny (stenózu), ale méně vypovídá o morfologii a povaze aterosklerotického plátu, který vlastní stenozující proces způsobuje (nižší senzitivita pro detekci trombů, disekce nebo ulcerace stěny tepny) (11), neřekne nic o možných spasmech koronárních tepen, ev. embolizacích. Stenózy považované za hemodynamicky nevýznamné, nemusí nevýznamné být (mohou být významné právě svojí nestabilitou). Rozhodujícím faktorem vzniku akutních klinických příhod je složení aterosklerotické léze, respektive jeho stabilita, kterou lze ovlivnit podáváním statinů (12). Stabilní aterosklerotický plát obsahuje větší množství hladkých svalových buněk a velké množství kolagenu ve fibrózní čepičce plátu, malé lipidové jádro a malé množství zánětlivých buněk (mikrofágy, lymfocyty). Fibrózní čepička (kryt) je poměrně silná a neporušená, tvořená kolagenními a elastickými vlákny a hladkou svalovinou, její povrch je tuhý. Stabilní pláty bývají pláty starší. Z tohoto důvodu jsou tedy nutné další vyšetřovací techniky k získání informací o morfologii a povaze aterosklerotického plátu. Touto metodou se jeví v současnosti metoda IVUS (intravaskulární ultrazvuk – dvourozměrné průřezové tomografické zobrazení tepenné stěny, které poskytuje informace o velikosti lumina cévy a vrstvách stěny cévy (11, 13 – 16), která ovšem vzhledem k nízké dostupnosti a časové náročnosti neumožňuje vyšetřovat celé koronární řečiště touto metodou (12). Dalšími zobrazovacími metodami jsou IVUS elastografie (hodnotí mechanické vlastnosti částí aterosklerotického plátu) (17 – 19), angioskopie (umožňuje zobrazit aterosklerotický plát s vysokou citlivostí – detekce trombů) (20), magnetická rezonance (MRI; nadějná, ale malá rozlišovací schopnost, zajímavější se jeví intravaskulární technika MRI, která vykazuje 80 % shodu s výsledkem histopatologického vyšetření při analýze tloušťky intimy a přesně stanoví velikost plátu) (21), techniky nukleární scintigrafie (doposud nebyl nalezen vhodný nosič radioaktivní látky) (22), termometrie (hodnotí místní zánětlivé procesy v tepenné stěně využitím měření teploty) (23), optická koherentní tomografie (princip zobrazení je podobný ultrazvuku, ale paprsek infračerveného laserové-

ho světla s nízkou koherencí se spíše než na zvuk zaměří na tkáň, od níž se odráží; je využívána v oftalmologii; je to slibná zobrazovací technika k charakterizaci plátu (12, 24, 25) a další zobrazovací techniky jako například virtuální histologie. Většina z uvedených zobrazovacích technik se rutinně v praxi nepoužívá k detekci nestabilního aterosklerotického plátu, jsou zatím ve stadiu výzkumu, jejich společnou nevýhodou je, že se jedná o invazivní vyšetření, která zobrazují aterosklerotický plát místně. Jen zobrazení všech aterosklerotických lézí v celém koronárním systému poskytne informace o „nestabilitě“ všech hlavních větví koronárních tepen (26). Není praktické katetrizovat všechny koronární tepny a charakterizovat všechny léze. Jistě je na místě nutnost jednoduchých, rychlých a nejlépe neinvazivních vyšetření, například laboratorních, které by nám dokázaly odlišit stabilní a nestabilní aterosklerotické pláty a tyto pak v souladu s výsledky koronarografickými ošetřovat či nikoliv. Takovými se v poslední době jeví biochemické markery nestability plátů, které nám neposkytují cílené informace o místu léze, avšak jejich zvýšené hodnoty jsou pro nás prognosticky závažným ukazatelem rizika vzniku akutní koronární léze. Z tohoto pohledu je cenné stanovení hs-CRP (high-sensitivity CRP), v poslední době se uvažuje i o solubilním CD40L (27 – 31), ischemií modifikovaný albumin a tzv. pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) a zkoumá se i cholin a placentární růstový faktor (PIGF) (32). Významnou roli zde hraje dynamika metaloproteináz (33, 34). Zde je intenzivní pozornost věnována sledování plazmatických koncentrací metaloproteináz, jejich inhibitorů a peptidů prokolagenu (35).

Ovšem problém je mnohem složitější, totiž markery zánětu a snad i další markery nestability plátů jsou často a běžně pozorovanými prvky v celém koronárním systému a i v dalších tepnách (36). A tak, i když v budoucnu mohou katetizační techniky zobrazování umožnit stanovení stupně nestability jednotlivých lézí, mohou být z hlediska prognostiky klinických příhod nepoužitelné (12). Odebírání krevních vzorků a stanovování systémových markerů, které jsou považovány za náhradní hodnotené parametry nestability plátu, je méně invazivní (37 – 39). Systémově určený marker lze považovat za náhradní hodnotený parametr stability aterosklerotických plátů v celém krevním oběhu. Rozvoj klinické příhody je pak pouhou souhrou náhod: čím více je v koronární cirkulaci přítomno nestabilních lézí, tím více plátů se může destabilizovat s následným trombotickým uzávěrem lumen (12).

Pokud tedy při SKG nenalezneme významnější koronární stenózy ani známky nestability, měli bychom zvážit provedení vyšetření biochemických markerů nestabi-

lity, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory nebo s výrazně pozitivní rodinnou anamnézou. Při negativním laboratorním výsledku je dále vhodné zvážit provedení provokačních testů spasmů koronárních tepen.

Nabízí se otázka jak terapeuticky zasáhnout v případě zjištění přímých nebo nepřímých známek nestability plátu (respektive plátů). Kromě ošetření kritických stenóz akutní intervencí, (která ale není zárukou jejich následné stability) již v případě méně významných nebo mnohočetných nestabilních stenóz nemůžeme očekávat zásadní řešení intervenčními metodami. Od studie PURSUIT (40) je známý příznivý efekt aplikace glykoproteinových inhibitorů trombocytů IIb/IIIa, především v akutní fázi bezprostředně hrozící koronární příhody. Dále zde v současnosti připadá v úvahu stabilizace plátů vysokými dávkami statinů a to již od časně fáze (41) a komplexní dlouhodobá antitrombotická léčba kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem (42). V současnosti se intenzivně zkoumá, zda nebude přínosem podávání inhibitorů metaloproteináz (27, 43 – 46).

Z uvedeného vyplývá, že koronarografie je vynikající a zcela nezastupitelná diagnostická zobrazovací metoda, avšak nález nevýznamných aterosklerotických změn nebo zdánlivě i zcela normálního koronárního řečiště nevylučuje riziko vzniku akutní koronární příhody, zvláště u symptomatických nemocných. I když v současnosti se otázkám nestability plátu nevěnuje zcela odpovídající pozornost, bude to zcela jistě v budoucnosti cesta k zlepšení prognózy a prevenci akutních koronárních příhod.

Literatura

1. Principal Investigators of Coronary Artery Surgery Study and Their Associates. National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study: multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease, and a registry of consecutive patients undergoing angiography. *Circulation* 1981;63:11–181.
2. Jong P, Mohammed S, Sternberg L. Sex differences in the features of coronary artery disease of patients undergoing coronary angiography. *Can J Cardiol* 1996;12:671–677.
3. De Wood MA., Spores J, Norske RN, et al. Prevalence of total coronary occlusion chambers the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
4. Amman P, Marschall S, Kraus M, et al. Characteristic and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest* 2000;11:333–338.
5. Albert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1994;154:265–269.
6. Bugiardini R, Baiery Merz NC. Angina with „normal“ coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.

7. Sztajzel J, Mach F, Righetti A. Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Postgrad Med J* 2000;76:16–21.
8. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary artery disease: Is there a link? *Lancet* 1977;350:430–436.
9. Diver DJ, Dier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994;74:531–537.
10. Chandrasekaran B, Kurbaan AS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *J R Soc Med* 2002;95:398–400.
11. Aschermann M. Normální koronarografický nálezn – jsou vždy normální koronární tepny? *Vnitř Lék* 2002;3:18–19.
12. Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, et al. Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:13–21.
13. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging in in-vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:947–952.
14. Červinka P, De Feyter PJ, Costa M, et al. Intravaskulární ultrazvuk v kardiologii. *Vnitř Lék* 2000;46:470–475.
15. Veselka J, Mates M. Intravaskulární ultrazvuk: „platinový standard“ při hodnocení morfologie koronárních stenóz. Má však místo v klinické praxi? *Vnitř Lék* 2000;46:480–483.
16. Aschermann M, Aschemann O, Kovárník T. Symptomatická koronární ateroskleróza – význam intravaskulárního ultrazvuku. *Cor Vasa* 2003;45:292–293.
17. De Korte CL, Caspedes EI, van der Steen AFW, et al. Intravascular ultrasound elastography of human arteries: feasibility studies in phantoms. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:735–746.
18. De Korte CL, van der Steen AFW, Caspedes EI, et al. Intravascular elastography: in in-vitro study. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:401–408.
19. De Korte CL, Caspedes EI, van der Steen AFW, et al. Intravascular ultrasound elastography: assessment and imaging of elastic properties of diseased arteries and vulnerable plaque. *Eur J Ultrasound* 1998;7:219–224.
20. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, et al. Histopathologic validation of angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991;84:109–117.
21. Correia LCL, Atalar E, Kelemen MD, et al. Intravascular magnetic resonance imaging of aortic atherosclerotic plaque composition. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997;17:3626–3632.
22. Vallabhajosula S, Paidi M, Badimon JJ, et al. Radiotracers for low density lipoprotein biodistribution studies in vivo: technetium-99m low density lipoprotein versus radioiodinated low density lipoprotein preparations. *J Nucl Med* 1988;29:1237–1245.
23. Casscells W, Hatnorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447–1449.
24. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
25. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996;93:1206–1213.
26. Horák J, Aschermann M. Intervenční kardiologie aneb střelení od boku. *Cor Vasa* 2001;43:9.
27. Buhlmann JE, Noelle RJ. Therapeutic potential for blockade of the CD40 ligand. *gp39. J Clin Immunol* 1996;16:83–89.
28. Peng DQ, Zhao SP, Li YF, et al. Elevated soluble CD40 ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2002;319:19–26.
29. Schönbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;104:2266–2268.
30. Freedman JE. CD40 ligand-assessing risk instead of damage? *N Engl J Med* 2003;348:1163–1165.
31. Aukrust P, Miller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100:614–620.
32. Pudil R a spol. Kardiomarkery na prahu třeteho tisíciletí. *Interv Akut Kardiol* 2007;6:20–23.
33. Králová-Lesná I a spol. Reverzní transport cholesterolu. *Cor Vasa* 2006;48:114–120.
34. Vojáček J a spol. Akutní koronární syndrom. *Interv Akut Kardiol* 2003;2:69–72.
35. Sundstrom J, Vasan RS, et al. Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:45–53.
36. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, et al. Inflammation of the atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999;19:54–58.
37. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36–44.
38. Rocker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–979.
39. Richie ME. Nuclear Factor- κ B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998;98:1707–1713.
40. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436–443.
41. Rouleau J. Improved outcome after acute coronary syndromes with an intensive versus standard lipid-lowering regimen: results from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am J Med* 2005 Dec;118(Suppl. 12A):28–35.

-
42. Yusuf S, Mehta SR, Gersh BJ, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966–872.
43. Georgie SJ. Therapeutic potential of matrix metalloproteinase inhibitors in atherosclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:993–1007.
44. Hollenbaugh D, Grosmaire LS, Kullas CD, et al. The human T cell antigen gp39, a member of the TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor: expression of a soluble form of gp39 with B cell co-stimulatory activity. *EMBO J* 1992;11:4313–4321.
45. Newby AC. Do metalloproteinases destabilize vulnerable atherosclerotic plaques? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:556–561.
46. Vanhoutte D, Schellings M, Pinto Y, et al. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window. *Cardiovasc Res* 2006;69:604–613.