

Hassas Plağın Stabilizasyonu

Doç. Dr. Tuğrul OKAY

International Hospital, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Akut koroner olaylara neden olan hassas bir aterosklerotik plağın yırtılmasının engellenmesi ve/veya yırtılan plağın koroner bir olaya neden olmaması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Düzenli olarak egzersiz yapılması, statinlerin (HMGCo-A redüktaz inhibitörleri) kullanılması, sigara kullanımı var ise bırakılması ve son yıllarda ön plana çıkan Ace inhibitörlerinin kullanımı bu yöntemlerden en belirgin öne çıkanlardır. Bu derlemede değişik yöntemlerden elde edilen veriler ve bunların mekanizması üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hassas plak stabilizasyonu, egzersiz, lipid düşürücü tedavi

Kararsız angina, akut miyokard infarktüsü ve ani ölüm hassas aterosklerotik bir plağın yırtılması veya daha seyrek olarak soyulması neticesi meydana gelir. Her plak yırtılmasının akut koroner olaya neden olmadığı bilinmektedir (1). Sağlıklı bireylerin %9'unda, hipertansiyonlu ve diyabetiklerin %22'sinde asemptomatik plak yırtılmalarının meydana geldiği gösterilmiştir. Akut koroner sendromların önlenmesinde hassas plağın stabilizasyonu için gayret sarf ederken aynı zamanda da yırtılma sonrası pıhtı oluşumuna engel olmak ve/veya fibrinolizisi arttırmak gerekmektedir. Yeni bir çalışmada plak yırtılması sonrası akut koroner sendrom kliniği ortaya çıkana kadar günler ile ifade edilebilecek sürenin geçebildiği gösterilmiştir (2). Bu bize kanın trombojenitesinin plak yırtılması sonrası akut koroner sendrom meydana gelip gelmemesini belirlemesi açısından önemini göstermektedir. Plak yırtılması sonrası ortaya çıkabilen trombotik olaylarda gerek lokal (plağın yapısı ile ilgili) gerekse sistemik faktörler rol alabilmektedir (Tablo 1). Plak stabilizasyonu için etkili olan ilaç ve ilaç dışı yöntemlerden çoğunun bu iki mekanizma üzerine de etkili olduğu kabul edilmektedir.

Egzersiz

Düzenli egzersiz yapılması ile HDL kolesterol düzeyi yükselip trigliserid düzeyi düşerken, dokuların insuline karşı duyarlılığı artmaktadır. Aynı şekilde eg-

zersiz ile kan basıncı ve kalp hızında düşme meydana gelirken, endotel fonksiyonlarında düzelme ve fibrinolizide artma gözlenmektedir (3) (Şekil 1). Yapılan iki metaanalizde, 21 ayrı çalışmaya katılan 4000 olgunun takibinde egzersiz yapan grupta ortalama 3 yıl takip sonunda mortalitede %25 azalma saptanmıştır (4,5).

Sigaranın bırakılması

Sigara içimi aterosklerotik olayların gelişimini arttırmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda aterosklerotik plaklardaki doku faktörü ekspresyonunun sigara dumanı ile birlikte artış gösterdiği gösterilmiştir (6). Dokudaki vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) düzeyi artmaktadır. İnfarktüs sonrası sigarayı bırakanlarda yıllık mortalitenin %10'dan %5'e, reinfarktüs oranının ise %18'den %9'a düştüğü gösterilmiştir (7).

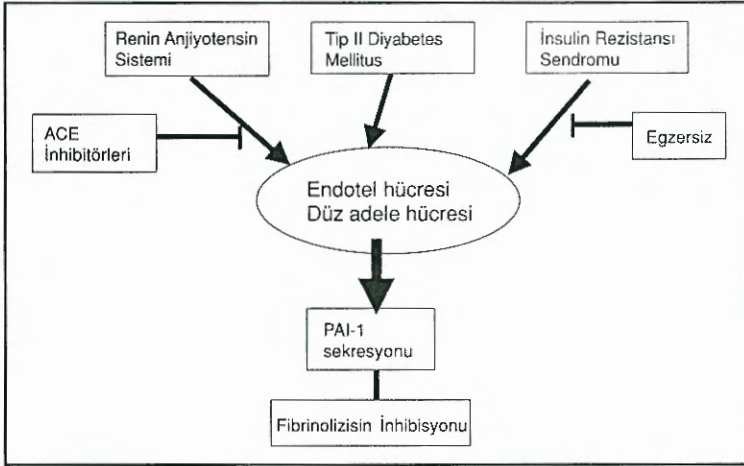
Statinlerin kullanımı

Statinler tarafından hücre içinde kolesterol sentezinin duraklatılması ile hücre yüzeyindeki LDL reseptörü adedi artar ve dolaşımdan LDL kolesterolün hücre içine daha çok çekilmeye başlanması ile serum LDL kolesterol düzeyi düşer. Statinler gastrointestinal sistemden emilimlerine, plazma proteinlerine bağlanma, atılım ve yağ veya suda eriyebilirliklerine göre farklılık gösterirler. Serum LDL kolesterol düzeylerini doza bağlı olarak düşürürlerken (Tablo 2) HDL kolesterol düzeyi %5 kadar artar, trigliserid %5-10 kadar azalır.

Kolesterol düzeylerinin düşmesi ile birlikte lipidden zengin plak içindeki gevşek materyal miktarı azalmaktadır (8). Bununla beraber anjiyografik çalışmalarda aterom plağındaki gerilemenin klinik olaylarda azalma ile paralel olmadığını gösterilmesi bu grup ilaçların kolesterol düzeylerini düşürmek dışı yollarla da akut koroner olaylar üzerinde etkili olduklarını düşündürmüştür. Örneğin FATS çalışmasında (9) yoğun olarak lipid düşürücü tedavi görenlerde anjiyografik olarak saptanan darlık derecesinde azalma olgu başına %1'den az idi ve olguların %12'sinde aterosk-

Tablo 1. Plak parçalanması ve trombotik olayların gelişiminde etkili olan faktörler

1. Lokal Faktörler
- İnflamasyon
- Lipid çekirdeğinin zenginliği
- Fibröz kapsül inceliği
2. Sistemik faktörler
- Yırtılma tetikçileri
• Kan basıncı
• Yorulma ve türbulans
• Koronerlerde sertlik farklılıklarına bağlı stres gradiyentinin olduğu bölgelerin varlığı (omuz bölgesi)
• Kalp adelesinin kasılması esnasında longitudinal deformasyon
- Trombojenite
• Fibrinojen
• PAI-1
• VWF
• FVII



Şekil 1. Fibrinolizisin inhibisyonunda rol oynayan PAI-1 sekresyonunu arttıran nedenler ve bunları engelleyen faktörler. İnsulin rezistansı sendromunda, yüksek insulin, düşük HDL kolesterol düzeyleri, hipertansiyon, glikoz intoleransı, obezite ve trigliserid yüksekliği vardır.

Tablo 2. Statinlerde eşdeğerlilik ve 7-5 kuralı.
Total kolesterol 10 mgr simvastatin eşdeğeri ile %22, LDL kolesterol %27 düşer. Her doz artışında total kolesterol %5, LDL kolesterol %7'lik artışlarla düşer.

Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin
5	10	20	20	40
10	20	40	40	80
20	40	80		
40	80			
80	160			

lerotik lezyonlarda regresyon gözleniyordu. Ancak lezyon regresyonu bu kadar az olmasına rağmen klinik olaylarda %75 azalma saptanmış idi. Bu farkın

olası bir nedeni, anjiyografik olarak önemi olmayan (kritik olmayan) ancak zengin lipid içeriği ve yüksek oranda lipid yüklü bol makrofajların olduğu hassas plaklara, lipid düşürücü tedavinin daha etkili olmasındandır. Bilindiği gibi hemodinamik önemi olmayan bu plaklar akut koroner sendromlara neden olan başlıca plaklardır (2).

Monitorize Ateroskleroz Regresyon Çalışması (MARS) (10), Kanada Koroner Ateroskleroz Girişim Çalışması (CCAIT) (11) ve Pravastatin Koroner Arterlerde Aterosklerozun Kısıtlanması Çalışması (PLAC-I) (12) lipid düşürücü tedaviden 2 ile 3 yıl sonra anjiyografik takibin yapıldığı çalışmalardır. İlki hariç diğer çalışmalarda lipid düşürücü tedavi ile özellikle %50'nin altındaki darlıklarda gerilemenin daha belirgin olması dikkat çekicidir. Tüm çalışmalarda dikkati çeken, koroner olay gelişmesindeki azalmanın lezyon regresyonundaki azalmadan daha belirgin olduğudur.

larda dikkati çeken, koroner olay gelişmesindeki azalmanın lezyon regresyonundaki azalmadan daha belirgin olduğudur.

Koroner olayların azaltılması

PLAC-I, PLAC-II, REGRESS (13) ve KAPS (14) çalışmalarının metaanalizinde (15) pravastatin tedavisi ile miyokard infarktüsünde %62 oranında azalma olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, lipid düşürücü tedavi ile total mortalitede de anlamlı düşme olabileceği ilk kez İskandinav Simvastatin Hayatta Kalma Çalışması (4S) (16) ile gösterilmiştir. Bu grup ilaçların koroner arter hastalığı olan ve olmayanlarda kardiyovasküler

mortalite ve morbiditeyi azalttıkları daha sonra bir çok değişik çalışmada ortaya konmuştur (16-21). Bu çalışmalarda elde edilen fayda en çok kolesterol düzeyleri en yüksek olan olgularda olmuştur. 4444 koroner hastasının dahil edildiği 4S çalışmasında 10-40 mgr simvastatin kullanılmasını (%63'nde 20 mgr, %37'sinde 40 mgr) takiben beş yılın sonunda total kolesterol %25, LDL kolesterol %35 azalırken, total mortalite %30, kardiyovasküler mortalite %42 azalmıştır. Ortalama kolesterol değerleri olan olguların dahil edildiği ve pravastatin kullanılan CARE ve LIPID çalışmasında da koroner olayların gelişiminde azalma saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Üç büyük çalışmada LDL kolesterol düzeyindeki düşme ve buna bağlı olarak total mortalite ve kardiyovasküler mortalitedeki azalma

Çalışma	Takip (yıl)	LDL (%)	Mortalite (%)	KV Mortalite (%)
4S	5	35	30	42
CARE	5	28	8	19
LIPID	6.1	25	22	24

Statinler aterosklerotik plakları örten endotel fonksiyonlarında düzelle yapabilmektedir. Nitrik oksid sentezleme fonksiyonu bozulmuş olan endotel hücrelerinin asetilkoline karşı verdikleri vazokonstriktör cevap, statin tedavisi ile vasodilatör cevaba dönüşebilmektedir. HMGCo-A redüktaz inhibitörlerinin direkt olarak endotel hücrelerinden nitrik oksid sekresyonunu arttırdıkları gösterilmiştir (22). Nitrik oksid endotelin antiaterosklerotik parakrin fonksiyonlarını regüle eder. Bu şekilde endotele lökosit ve trombosit adezyonu engellenir, vasküler tonusun kontrolü sağlanır ve endotelin tromborezistan halde tutulması sağlanmış olur. Okside LDL konsantrasyonunda artma serbest oksijen radikallerinin aşırı artışına yol açarak nitrik oksidi inhibe eder. Hiperkolesterolemi aynı zamanda sitokinler üzerinden veya endojen bir nitrik oksid sentezi inhibitörü olan dimetilarginin miktarını arttırarak endotelial nitrik oksid sentezleme aktivitesini azaltır (23).

Okside LDL makrofajlar için kemotaktikdir. Bunların indüklediği adezyon molekülleri (P-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü 1 "VCAM") makrofajların endotele yapışmalarını sağlar. Makrofajlar akut koroner sendromların gelişiminde etkili olan temel yapısal elemanların başında gelir. Makrofajlar, metalloproteinaz ailesinden enzimler sekrete ederek plağı örten fibröz kapsülün parçalanmasını kolaylaştırırken, parçalanma halinde trombojeniteyi arttıran doku faktörü (24) salgırlar. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri LDL oksidasyonuna engel olurken, aynı zamanda okside LDL'nin makrofajlar tarafından sindirilmesine de engel olurlar. Statin tedavisi ile makrofaj kültürlerinde doku faktörü sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Statinlerin LDL, makrofaj aktivasyonu ve adezyon molekülü ekspresyonu üzerine olan etkilerinin yanı sıra aterosklerotik plakta düz adele hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe

ederek aterom plağının gelişimini baskılamakta etkisi de önemlidir (25).

Plak yırtılmasında etkili olan faktörlerin başında gelen inflamasyonun göstergelerinden olan "duyarlı"CRP (26) ve serum amiloid A düzeyleri (27) statin tedavisi ile anlamlı düzeylerde düşmektedir. CRP

düzeylerinde düşme LDL kolesterol düzeylerindeki düşme ile paraleldir.

Sonuç olarak statin kullanımı ile LDL kolesterol düzeyindeki azalma ile lezyon morfolojisinde değişiklik olurken, trombosit agregabilitesi azalmakta, endotel hücrelerinden nitrik oksid sekresyonu artarken, PAI-1 sekresyonu azalmaktadır. Henüz cevabı bulunamamış bir soru LDL kolesteroldeki düşme miktarını yoksa düşüğü düzeyin mi önemli olduğudur. UCSF-SCOR çalışmasında (28) koroner anjiyografik fayda LDL kolesterolün düştüğü düzey değil düştüğü miktar ile ilişkili bulunmuştur. Agressif lipid tedavisinin, erken lezyonlarda makrofajların içindeki lipidin azalmasına, daha ileri lezyonlarda ise çekirdek içindeki lipid miktarının azalmasına etki yaptığı kabul edilmektedir.

Koroner olayları azaltmak için statinlerin kullanımı ile LDL kolesterol düzeylerini olabildiğince düşürmek görüşü tartışmalıdır. Daha yüksek kolesterol düzeyli olguların katıldığı 4S çalışmasında elde edilen fayda daha fazla iken, orta derecede kolesterolü yüksek hastaların alındığı LIPID ve CARE çalışmasında fayda daha az olmuştur. 4S çalışmasında bir hastada klinik olay gelişimine engel olmak için 12 hastanın tedavi edilmesi gerekirken LIPID çalışmasında bu 28 kişi, CARE çalışmasında ise 34 kişidir (29) (Tablo 4). Bu görüşü destekler biçimde yapılan Prospektif Pravastatin Havuzlama Projesi (PPP) (30) çerçevesinde yapılan LIPID ve CARE çalışmalarının metaanalizinde, bazal LDL düzeyi 125 mgr/dL ve altında olan olgularda statin kullanımının plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

Tablo 4. Üç büyük statin çalışmasında bazal ve tedavi sonrası LDL kolesterol değerleri ile relatif risk (RR) azalması arasındaki ilişki. Kaynak 30'dan değiştirilerek. (*= bir kardiyak olaya engel olmak için beş yıl süre ile tedavi edilmesi gereken hasta adedi)

Çalışma	Bazal LDL	Sonra LDL	Ldl (%)	Rr Azalması (%)	Fayda İçin Tedavi Adedi*
4S	188	122	35	34	12
CARE	150	112	25	24	28
LIPID	139	98	32	24	34

Tablo 5. Koroner hastalığı olanlarda değişik tedaviler ile bir kardiyak olaya (kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve inme) engel olmak için kaç hasta tedavi edilmesi gerektiğinin gösterilmesi. Statinler için verilen adetlerin farklılığı yüksek kolesterol düzeyli olan ve olmayanların arasındaki etki farklılığındandır.*

	Statin	Ace-I	Sigara
KV ÖLÜM	31-44	44	20
MI	15-40	29	11
İNME	63-125	71	

Ace inhibitör kullanımı

Renin anjiyotensin sistemi ateroskleroz gelişiminin erken fazlarından itibaren önemli bir rol oynamaktadır. ACE inhibitörü kullanımının hemodinamik etkileri yoluyla kan basıncını düşürdüğü, kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığı, asemptomatik sol ventrikül yetersizliğinde kalp yetersizliği gelişimini azalttığı bilinmesine rağmen aynı ilaçların miyokard infarktüsü ve diğer iskemik olayların gelişimini azalttıkları daha sonraları ortaya konmaya başlamıştır. Bu yöndeki etkileri hemodinamik etkilerinden bağımsızdır. Anjiyotensin II endotel fonksiyonlarının bozulmasında rol oynamakta, damar duvarının oksidatif durumunu arttırmakta, bu da lipoproteinlerin oksidasyonunu kolaylaştırmaktadır. Angiotensin II düz adele hücrelerinin büyümesi ve migrasyonunu stimüle eder. Endotel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonunu ve oksidatif stresi artırır, monositleri aktive eder ve endotel hücrelerine yapışmalarını artırır. Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretimini uyararak ve trombosit agregasyonunu artırarak trombojenik bir ortam yaratır (31,32) (Şekil-1). PAI-1 kuvvetli bir endojen fibrinoliz inhibitörüdür. Ateroskleroz gelişiminde önemli bir basamak olan okside LDL'nin endotel altına alınmasında rol oynayan özel reseptörlerin Anjiyotensin II düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ACE-İ kullanımı ile endoteldeki bu reseptörlerin baskılandığı gösterilmiştir (33). Endotel hücrelerinden salgılanan ve vasodilatör, antiagregan ve büyümeyi engelleyici etkileri olan nitrik oksid sekresyonu aterosklerozda bozulmaktadır. Nitrik oksid üzerinden vasodilatasyona neden olan bir madde olan asetilkolin aterosklerotik damarlarda vasokonstriksiyona neden olurken, ACE-İ kullanımını sonrası endotelde nitrik oksid sekresyonunun artması ile birlikte vasodilatasyon meydana gelmektedir (34). ACE-İ kullanımı ile birlikte parçalanması azalan bradikininin düzeylerinin yükselmesi lo-

kal vasodilatasyon etkisinin yanı sıra, endojen fibrinolizde etkili olan doku plasminojen aktivatörü sekresyonunun artmasına, fibrinolitik aktivitede azalmaya yol açan plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeylerinin azalmasına neden olur (35). Bu etkiler ACE inhibitörlerinin pıhtı oluşumu ile parçalanması arasındaki dengede ne kadar önemli bir rol oynadıklarını gösterir. Anlaşılabileceği gibi ACE-İ kullanımının vasküler fonksiyonları düzeltme etkisi çok yönlüdür. Bradikinin düzeylerinin artışının yarattığı vasodilatasyon dışında nitrik oksid parçalanmasının azalması (anjiyotensin II etkisi ile olan oksidatif inaktivasyonda azalma) da etkili olmaktadır (36). ACE inhibitörleri koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarını düzeltmekte, plak stabilizasyonunu sağlamaktadırlar.

Sayılan bu etkilerin anjiyografik çalışmalar ile gösterilmesinin mümkün olmadığı ancak klinik olaylarda azalma ile gösterilebileceği açıktır. Gerçekten de kantitatif anjiyografik çalışmalarda enalapril kullanımının koroner darlıklara etkisi gösterilememiştir (37,38). Klinik son noktalarla yönelik olarak yapılan SAVE(39) ve SOLVD(40), AIRE(41), SMILE(42) çalışmalarında ACE inhibitörlerinin miyokard infarktüsünün tekrarlamasını ve ani ölümü azalttıkları gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarına etkisi TREND (43) çalışmasında gösterilmiştir. Bir ACE inhibitörü olan quinapril kullanımı öncesi asetilkolin infüzyonu ile koroner arterlerdeki çap azalması %14.3 iken 6 ay tedavi sonrası %2.3 olarak (p<0.014) saptanmıştır.

Klinik olayların önlenmesi açısından en önemli çalışmalardan biri HOPE (44) çalışmasıdır. HOPE çalışmasının önemi koroner olay gelişme riski yüksek olan, ventrikül fonksiyonları bozuk olmayan çok büyük bir grupta yapılmış olmasıdır. Primer son nokta miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm gelişimidir. Öngörülen beş yıllık takip süresinden kısa süre önce çarpıcı sonuçlar nedeni ile durdurulan çalışmada 10 mgr ramipril kullanılan grup lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Kardiyovasküler ölüm %25 (p<0.001), miyokard infarktüsü %20 (p<0.001), inme %31 (p<0.001) ölüm %16 (p<p<0.001) yeni diyabet oluşumu %32 (p=0.002), diyabet komplikasyonlarının gelişimi %16 (p=0.03) oranında azalmıştır. Bu son noktalarla ulaşım aspirin, beta bloker, lipid düşürücü ilaç veya antihipertansif

ilaç kullanılıp kullanılmaması ile ilgili değildi. Plasebo ve ramipril grupları arasındaki farklılaşma ilk yılın sonundan itibaren başlıyor ve takip süresince azalmadan devam ediyordu.

Ramipril ile elde edilen bu faydalı etkinin bir sınıf etkisimi olduğu veya ACE inhibitörü yerine AT1 reseptör blokerleri kullanımının aynı faydayı sağlayıp sağlamayacağını söylemek için bu ilaçlar ile yapılan çalışmalarını beklemek gerekmektedir.

Beta bloker kullanımı

Sempatik aktivitedeki ani artış (soğuk hava, aşırı egzersiz, duygusal stres, vb.), kan basıncında, kalp hızında, koroner akımda ve kardiyak kontraktilitede ani artışa neden olarak plak yırtılmasını indükleyebilir. Beta adrenerjik blokerler bu hemodinamik faktörleri inhibe ederek plak yırtılmasına engel olabilirler. Beta blokerlerin kullanıldığı sekonder koruma çalışmalarında, tekrardan infarktüs gelişmesi ve ani ölümün azaldığı gösterilmiştir. Bu tür çalışmaların metaanalizinde kardiyak mortalitede %20, infarktüsün tekrarlamasında %25, ani ölüme ise %30 azalma elde edildiği gösterilmiştir (45).

Bununla beraber beta bloker kullanımının aterosklerotik plakların gelişimini engelleyebilirliği ile ilgili çalışmalar olumlu sonuçlar vermemiştir. Sadece yeni bildirilen BCAPS (beta bloker kolesterol lowering asymptomatic plaque study) çalışmasında (46) karotis bifurkasyon düzeyinde beta bloker kullanımı ile ateroskleroz progresyonunda %42 gerileme elde edilmiştir. Buna karşın fluvastatin kullanımı ile ana karotis arterlerde ateroskleroz progresyonu yavaşlamış iken, bu bölgeye metoprolol'ün tesiri olmamıştır. Ateroskleroz gelişimi üzerine beta bloker ile elde edilen bu etki yakın zaman önce yayınlanmış olan bir çalışmada kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile karotis düzeyinde elde edilen faydayı düşündürmektedir (Prevent Çalışması) (47). Uzun etkili kalsiyum kanal blokeri olan amlodipin'in kullanıldığı Prevent çalışmasında koroner darlıklarda olan gerileme plasebodan bir farklılık göstermemişken, karotisteki aterosklerozda anlamlı gerileme elde edilmiştir. Bu da ACE inhibitörleri hariç diğer antihipertansif ilaçların ateroskleroz üzerine olumlu etkilerinin ancak hemodinamik etkileri ile elde edilebildiğini düşündürmektedir.

Antibiyotik kullanımı

Aterosklerotik dokularda Klamidya pnömonia bakterisinin saptanması ile bu bakteriye karşı antibiyotik kullanımının koroner olay sıklığını azaltıp azaltmayacağı bir süredir merak edilen bir konudur. Yapılan ufak iki pilot çalışmada (48,49) antibiyotik tedavisinin koroner olay gelişimini azalttığı gösterilince ilgi giderek artmıştır. Bu teoremin doğruluğunu araştırmak üzere planlanan ACADEMIC çalışması (50) yeni sonuçlanmıştır. Üç ay süre ile klamidya için azitromisin kullanılan grup ile plasebo grubu arasında kardiyovasküler olay gelişimi açısından bir fark saptanmamıştır. Bu soruya cevap aramak için iki ayrı çalışma daha sürmektedir. Bir hafta Zitromaksın kullanıldığı WIZARD (51) ve yine azitromisinin kullanıldığı ACES (52) çalışmalarının sonuçlarının 2003 yılında alınması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Davies MJ, Bland JM Hangartner JR, et al: Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203
2. Ojio S, Takatsu H, Tanaka T, et al: Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans *Circulation* 2000;102:2063
3. Hambrecht R, Wolf A, Gielen, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454
4. Oldbridge NB, Guyatt GH, Fisher ME, et al: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction:combined experience of randomised clinical trials. *JAMA* 1988;260:945
5. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al: An overview of randomised trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234
6. Matetzky S, Tani T, Kangavari S, et al: Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques:Implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000;102:602
7. Wilhelmson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415
8. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, et al: Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam-computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972
9. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289
10. Blankenhorn DZ, Azen SP, Krams DM, et al: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the

Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993;119:9969

11. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al: Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography:the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994;89:959

12. Pitt B, Ellis SG, Mancini GB J, et al: Design and recruitment in the United States of a multicenter quantitative angiographic trial of Pravastatin to limit Atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I) *Am J Cardiol* 1993;72:31

13. van Boven AJ, Jukema JW, Bal ET, et al: Remodeling of coronary artery lesions:regression to the mean or effect of cholesterol lowering therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:132A

14. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, et al: KAPS:the effect of pravastatin on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1994;90 (suppl):I-127. (Abstract)

15. Gotto AM Jr: Aggressive management of lipids. Presented at the 67th Annual Scientific Sessions of the American Heart Association, November 16, 1994, Dallas, Tex.

16. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease:the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344:1383

17. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301

18. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Sacks FM Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001

19. CARE investigators. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction:the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:40

20. AFCAPS/TEXCAPS Research Group. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol results:results of AFCAPS/TEXCAPS. *JAMA* 1998;279:1615

21. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349

22. Laufs U, La Fata Vi Plutzky J, et al: Upregulation of endothelial nitric oxide synthesis by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129

23. Cooke JP, Tsao PS: Arginine:a new therapy for atherosclerosis ? *Circulation* 1997;95:311

24. Toschi V, Gallo R, Lettino, et al: Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaque. *Circulation* 1997;95:594

25. Rogler G, Lackner KJ, Schmitz G: Effects of fluvastatin on growth of porcine and human vascular smooth muscle cells in vitro. *Am J Cardiol* 1995;76:114 A

26. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al: Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. Long term effect of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230

27. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731

28. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JA-MA* 1990;264:3007

29. Jacobson TA: "The lower the better" in hypercholesterolemia therapy:A reliable clinical guideline ? *Ann Intern Med* 2000;133:549

30. Sacks FM, Tonkin AM Shepherd J, et al: Effect of pravastatin on coronary disease in subgroups defined by coronary risks. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;102:1893

31. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al: Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II:evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993;87:1969

32. Van Leeuwen RTJ, Kol A, Andreotti F, et al: Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells *Circulation* 1994;90:362

33. Morawietz H, Rueckschloss U, Niemann B, et al: Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein. *Circulation* 1999;100:899

34. Prasad A, Husain S, Quyyumi AA: Effect of enalaprilat on nitric oxide activity in coronary artery system. *Am J Cardiol* 1999;84:1

35. Brown NJ, Ağırbaşlı M, Vaughn DE: Comparative effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic activity in humans. *Hypertension* 1999;34:285

36. Koh KK, Bui NN, Hathaway L, et al: Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:327

37. Hemphill CL, Holmvang G, Chan RC, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. Quinapril Ischemic Event Trial. *Am J Cardiol* 1999;83:43

38. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al: Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The Sim-

vastatain/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748

39. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L, et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669

40. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685

41. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821

42. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al: The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80

43. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258

44. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145

45. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al: Beta blockade during

and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc dis* 1985;27:335

46. Berglund GJ, Wikstrand L, Janzon H, et al: Low dose metoprolol and fluvastatin slow progression of atherosclerosis. Main results from BCAPS for the BCAP study Group. Congress of International Society of Atherosclerosis 2000

47. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503

48. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction *Circulation* 1997;96:404

49. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al: Randomised trial of roxithromycin in non-Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997;350:404

50. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al: Randomised secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease :primary clinical results of the ACADEMIC Study. *Circulation* 2000;12:1755

51. Dunne M: Wizard and the design of trials for secondary prevention of atherosclerosis with antibiotics. *Am Heart J* 1999;138:S542

52. Grayston JT, Jackson LA, Kennedy WJ, et al: Secondary prevention trials for coronary artery disease with antibiotic treatment for chlamydia pneumoniae: design issues. *Am Heart J* 1999;138:S545