

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεταβολές φλεγμονωδών και θρομβωτικών δεικτών σε υπερτασικούς ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο*

Ν. Ράικος
Γ. Βυσσούλης
Χ. Αντωνακούδης
Κ. Κυφνίδης
Γ. Αντωνακούδης
Σ. Χρηστάκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεγμονώδης αντίδραση συμμετέχει στην παθογένεια των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ). Ωστόσο η διακύμανση των τιμών φλεγμονωδών και θρομβωτικών δεικτών σε υπερτασικούς ασθενείς κατά την οξεία ενδοσοκομειακή φάση ΟΣΣ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα και αυτός είναι ο σκοπός της παρούσης εργασίας. Μετρήθηκαν τα επίπεδα IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα, MCP-1, ινωδογόνου, INR, ATIII, πρωτεΐνη C, πλασμινογόνο, αντιπλασμίνη, PAI-1 και t-PA κατά την εισαγωγή (μέτρηση α) και πριν την έξοδο (μέτρηση β) από το νοσοκομείο σε 47 ασθενείς με ΟΣΣ (27 υπερτασικοί - ομάδα Α και 20 νορμοτασικοί - ομάδα Β) και σε 11 ασθενείς με παλαιό έμφραγμα - ομάδα ελέγχου (6 υπερτασικοί - ομάδα Α1 και 5 νορμοτασικοί - ομάδα Β1). Έγινε σύγκριση των τιμών της μέτρησης α των ομάδων Α και Β με τις αντίστοιχες των ομάδων Α1 και Β1 αλλά και με τις τιμές της μέτρησης β σε κάθε ομάδα. Ακόμη έγινε διερεύνηση της συσχέτισης όλων των παραμέτρων με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Στους υπερτασικούς ασθενείς η σύγκριση ως προς τις φλεγμονώδεις παραμέτρους μεταξύ των ομάδων Α (μέτρηση α) και Α1, έδειξε αυξημένα επίπεδα IL-6 ($22,5 \pm 24,8$ vs $10,0 \pm 2,3$ pg/ml), τα οποία και παρέμειναν αυξημένα και στη μέτρηση β συγκριτικά με τη μέτρηση α ($22,5 \pm 24,8$ vs $20,7 \pm 19,7$ pg/ml, p: NS) και αυξημένα επίπεδα του παράγοντα TNFα ($22,7 \pm 11,2$ vs $15,1 \pm 4,9$ pg/ml, p: 0.02) τα οποία επίσης παρέμειναν αυξημένα και στη μέτρηση β ($22,7 \pm 11,2$ vs $22,9 \pm 12,7$ pg/ml, p: NS). Η σύγκριση (μεταξύ μέτρησης α και β) ως προς τις παραμέτρους θρομβογένεσης-ινωδόλυσης έδειξε μείωση της ATIII στη μέτρηση β ($89,7 \pm 18,1$ vs $75,8 \pm 27,2\%$, p: 0,006) και αύξηση t-PA ($5,82 \pm 4,46$ vs $10,23 \pm 5,57$ ng/ml, p: 0,0004). Στους νορμοτασικούς βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων Β (μέτρηση α) και Β1 στα επίπεδα της IL-6 ($27,7 \pm 22,8$ vs $12,4 \pm 4,0$ pg/ml, p: 0,01) τα οποία και παρέμειναν αυξημένα στη μέτρηση β ($27,7 \pm 22,8$ vs $27,6 \pm 19,1$ pg/ml, p: NS) και του ινωδογόνου (349 ± 129 vs $269 \pm 45\%$, p: 0.03) τα οποία και αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο στη μέτρηση β (349 ± 129 vs 451 ± 122 mg%, p: 0,02). Δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές ως

προς τις παραμέτρους θρομβογένεσης-ινωδόλυσης που μετρήθηκαν. Τέλος, φαίνεται ότι οι μεταβολές μίας έκαστης παραμέτρου είναι ανεξάρτητες από τους άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου αφού δεν βρέθηκε μικρή μόνο θετική συσχέτιση του INR με υπερχοληστερολαιμία (r : 374, p : 0.004) και αρνητική της αντιπλασμίνης με το κάπνισμα (r : -276, p : 0.036). Οι μεταβολές αυτές δείχνουν ότι σε υπερτασικούς με ΟΣΣ υπάρχει αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση τόσο κατά την εισαγωγή όσο και πριν την έξοδο από το νοσοκομείο οπότε και υπάρχει αυξημένη τάση θρομβογένεσης και μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα. Η μέτρηση των παραμέτρων αυτών αποτελεί χρήσιμο κριτήριο στην αντιμετώπιση και διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών.

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, η συνάθροιση αιμοπεταλίων και ο σχηματισμός θρόμβου, που ακολουθεί, είναι ο πιο σημαντικός και αποδοτικός μηχανισμός με τον οποίο η αθηροσκλήρωση οδηγεί στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) – ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα, αιφνίδιος θάνατος¹. Ο ρόλος των γνωστών κλασικών παραγόντων κινδύνου (ΠΚ), όπως η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης αλλά και την εκδήλωση των ΟΣΣ έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες. Φαίνεται όμως ότι και άλλοι ειδικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεια των ΟΣΣ, αν και ο ακριβής τους ρόλος δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Σήμερα πιστεύεται ότι η φλεγμονώδης αντίδραση συμμετέχει στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης και των ΟΣΣ^{1,2}. Τοπικά φλεγμονώδη κύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες οι οποίες ενεργοποιούν το ενδοθήλιο τροποποιώντας τις φυσικές αντισυγκολλητικές και αντιπηκτικές του ιδιότητες. Το γεγονός αυτό έχει αποδειχθεί από ιστολογικές-ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις, από τη διερεύνηση της συσχέτισης συστηματικών λοιμώξεων με ΟΣΣ αλλά και από την ανεύρεση, μελέτη και σημασία απλών φλεγμονωδών

δεικτών (CRP, serum amyloid A, Interleukin-6, sP selectin)²⁻⁵. Σήμερα είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι απλοί φλεγμονώδεις δείκτες μετρούμενοι στο πλάσμα έχουν σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία στα ΟΣΣ.

Οι μεταβολές των φλεγμονωδών αυτών δεικτών παράλληλα με μεταβολές παραμέτρων θρόμβωσης και ινωδόλυσης σε υπερτασικούς ασθενείς με εκδήλωση ΟΣΣ δεν έχουν διερευνηθεί μέχρι σήμερα. Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκαν οι μεταβολές φλεγμονωδών παραμέτρων, όπως είναι οι κυτοκίνες IL-1α, IL-1β, IL-8, TNFα, ο MCP-1 και το ινωδογόνο (INΔ) παράλληλα με τις μεταβολές παραμέτρων ενδεικτικών θρόμβωσης και ινωδόλυσης, όπως ο INR, η αντιθρομβίνη III (ATIII), η πρωτεΐνη C, το πλασμινογόνο (ΠΛΣ), η αντιπλασμίνη, ο αναστολέας ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (PAI-1) και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) κατά την οξεία ενδονοσοκομειακή φάση ΟΣΣ (μετρήθηκαν τα επίπεδα των παραμέτρων αυτών κατά την εισαγωγή και κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο) σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς. Ακόμη έγινε σύγκριση με αντίστοιχες τιμές σε ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από ασθενείς με παλαιό έμφραγμα καθώς και συσχέτιση των μεταβολών αυτών με τους κλασικούς ΠΚ όπως το φύλο, ΑΥ, κάπνισμα, διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν 47 ασθενείς με ΟΣΣ. Από τους ασθενείς αυτούς 27 (ομάδα Α) ήταν υπερτασικοί (ιστορικό υπέρτασης 140/90 mg/Hg πάνω από 5 έτη), άνδρες 20 και γυναίκες 7 με μέση ηλικία $63,3 \pm 8,9$ έτη. Καπνιστές ήταν οι 17 (63%), υπερλιπιδαιμικοί οι 9 (33,3%) και διαβητικοί οι 16 (59,3%). Νορμοτασικοί (ομάδα Β) ήταν

Πίνακας 1. Κλινικά, επιδημιολογικά στοιχεία του συνόλου των ασθενών με ΟΣΣ και της ομάδας ελέγχου.

	Ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα		Ασθενείς με παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου	
	Υπερτασικοί	Νορμοτασικοί	Υπερτασικοί	Νορμοτασικοί
n	27	20	6	5
Φύλο (Α/Γ)	20/7	16/4	3/3	5/0
Ηλικία	$63,3 \pm 8,9$	$58,8 \pm 14,2$	$63,8 \pm 6,3$	$64,4 \pm 8,9$
Καπνιστές	17 (63,0%)	14 (70,0%)	5 (83,3%)	2 (40,0%)
Λιπιδαιμικοί	9 (33,3%)	7 (35,0%)	6 (100%)	3 (60,0%)
Διαβητικοί	16 (59,3%)	2 (10,0%)	2 (33,3%)	1 (20,0%)

20 ασθενείς, από τους οποίους 16 άνδρες και 4 γυναίκες, μέσης ηλικίας $58,8 \pm 14,2$ έτη. Καπνιστές ήταν οι 14 (70%), λιπιδαιμικοί 7 (35%) και διαβητικοί 2 (10%). Αναλυτικά τα κλινικά και επιδημιολογικά αυτά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΟΣΣ και της ομάδας ελέγχου φαίνονται στον πίνακα 1. Από την ομάδα ελέγχου οι 6 ήταν υπερτασικοί (ομάδα A_1) και 5 νορμοτασικοί (ομάδα B_1) με κλινικά χαρακτηριστικά ανάλογα με τις ομάδες των ασθενών με ΟΣΣ.

Στο σύνολο των ασθενών αυτών με ΟΣΣ κατά την ημέρα εισόδου στο νοσοκομείο και πριν την έναρξη οιασδήποτε αγωγής (αιμοληψία έγινε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών) μετρήθηκαν τα επίπεδα στο πλάσμα μίας σειράς παραγόντων σχετικών με φλεγμονώδη αντίδραση, θρομβογένεση και ινωδόλυση (μέτρηση α). Συγκεκριμένα μετρήθηκαν τα επίπεδα των κυτοκινών IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, του TNFα, του MCP-1 και του INΔ ως αντιπροσωπευτικών δεικτών της υπάρχουσας φλεγμονώδους αντίδρασης και τα επίπεδα INR, ΑΤΙΙΙ, πρωτεΐνη C, πλασμινογόνου, αντιπλασμίνης, PAI-1 και tPA ως αντιπροσωπευτικών δεικτών της σχέσης πήξη/ινωδόλυση. Για τη μέτρηση των κυτοκινών τα δείγματα πλάσματος διατηρήθηκαν στους -70° μέχρι να γίνουν οι βιοχημικές μετρήσεις. Τα επίπεδα των κυτοκινών προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο ELISA (χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια της εταιρείας R & D Systems Europe), όπως είναι η συνήθης πρακτική σήμερα. Εν συνεχεία σε κάθε ασθενή χορηγήθηκε η ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή. Ως προς την αντιπηκτική/αντιθρομβωτική αγωγή στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα με ανάρπασμα του ST διαστήματος έγινε θρομβόλυση και εν συνεχεία χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (XMBH). Στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα χωρίς ανάρπασμα του ST διαστήματος χορηγήθηκε για το ίδιο διάστημα XMBH. Ασπιρίνη ελάμβαναν όλοι οι ασθενείς. Πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο έγινε νέα αιμοληψία και μετρήθηκαν όλες οι παράμετροι που προαναφέρθηκαν (μέτρηση β).

Οι ασθενείς με ΟΣΣ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην ομάδα Α περιλαμβάνονται 27 υπερτασικοί ασθενείς και στην ομάδα Β 20 νορμοτασικοί ασθενείς. Στις δύο ομάδες εξετάστηκε η συχνότητα ύπαρξης των άλλων κλασικών ΠΚ όπως φύλο, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης. Σε κάθε ομάδα Α και Β έγινε σύγκριση με-

ταξύ των τιμών με τις αντίστοιχες των ομάδων A_1 (υπερτασικοί με παλαιό έμφραγμα) και B_1 (νορμοτασικοί με παλαιό έμφραγμα) από την ομάδα ελέγχου των ασθενών με παλαιό έμφραγμα.

Για τη στατιστική αξιολόγηση των μεταβολών χρησιμοποιήθηκε το Student t-test (τιμές $< 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές). Ακόμη έγινε διερεύνηση της συσχέτισης (correlation coefficient r values) μίας έκαστης από τις 14 παραμέτρους που μετρήθηκαν με τους γνωστούς κλασικούς ΠΚ (φύλο, υπέρταση, κάπνισμα, διαβήτης, χοληστερόλη).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από σύνολο των 58 ασθενών που μελετήθηκαν (47 υπό μελέτη ασθενείς με ΟΣΣ και 11 μάρτυρες ασθενείς με παλαιό έμφραγμα) οι 33 ήταν υπερτασικοί και 25 νορμοτασικοί. Στον πίνακα 2 φαίνονται τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, οι φυσιολογικές τιμές και οι μέσες τιμές όλων των δεικτών που μετρήθηκαν στο σύνολο των ασθενών χωριστά σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 δεν υπήρχαν ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ως προς τα επιδημιολογικά στοιχεία εκτός ίσως από το μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών (18 έναντι 2) στους υπερτασικούς. Ακόμη όπως φαίνεται στον πίνακα στο σύνολο των ασθενών (με ΟΣΣ και μάρτυρες) δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών σε όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα που προέκυψαν από τη σύγκριση των τιμών που βρέθηκαν στους υπερτασικούς ασθενείς μεταξύ των ομάδων Α (υπερτασικοί με ΟΣΣ) και A_1 (υπερτασικοί μάρτυρες) και στους νορμοτασικούς μεταξύ των ομάδων Β (νορμοτασικοί με ΟΣΣ) και B_1 (νορμοτασικοί μάρτυρες) και τα οποία φαίνονται στον πίνακα 3.

Στους υπερτασικούς ασθενείς δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων Α και A_1 ως προς τις φλεγμονώδεις παραμέτρους IL-1α, IL-1β, IL-8, MCP-1 και ινωδογόνο. Βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της IL-6 ($22,5 \pm 24,8$ vs $10,0 \pm 2,3$ pg/ml, p: 0,02) αλλά και του παράγοντα TNFα ($22,7 \pm 11,2$ vs $15,1 \pm 4,9$ pg/ml, p: 0,02): επιπλέον ότι η IL-6 και ο TNFα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΟΣΣ και είναι σημαντικό αφού IL-6 αποτελούν πλέον τεκμηριω-

Πίνακας 2. Κλινικά – επιδημιολογικά στοιχεία και τιμές των μετροηθέντων παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών (μάρτυρες και ομάδα ελέγχου) χωρισμένα σε υπέρτασικούς και νορμοτασικούς

	Υπέρτασικοί		Νορμοτασικοί		
n	33		25		
Φύλλο (Α/Γ)	23/10		21/4		
Ηλικία	63,4±8,4		59,9±13,3		
Καπνιστές	22 (66,7%)		16 (64,0%)		
Λιπιδαιμικοί	15 (45,5%)		10 (40,0%)		
Διαβητικοί	18 (54,5%)		3 (12,0%)		
			t	p	Φ.Τ.
IL-1α	4,64±2,81	5,69±3,61	1,20	NS	<3,9 pg/ml
IL-1β	16,5±7,6	15,5±6,6	0,54	NS	0-15"
IL-6	20,2±22,9	24,6±21,3	0,75	NS	3-8,5"
IL-8	84,7±128,9	67,2±54,9	0,70	NS	0-47"
TNFα	21,4±10,7	27,0±13,3	1,72	NS	0-20"
MCP-1	182±102	182±68	0,01	NS	<370"
INR	1,03±0,10	1,05±0,13	0,64	NS	-
Ινωδογόνο	341±104	333±121	0,26	NS	180-350 mg%
ΑΤΙΙΙ	85,5±24,1	86,9±15,3	0,27	NS	80-120%
Πρωτεΐνη C	114±46	111±34	0,29	NS	80-120"
Πλασμινογόνο	106,1±22,0	105,3±14,5	0,17	NS	70-140"
Αντιπλασμίνη	74,5±24,3	78,4±17,9	0,71	NS	80-120"
PAI-1	4,12±1,09	4,14±1,05	0,07	NS	0-3-3,5 ng/ml
tPA	6,30±4,58	8,89±7,46	1,53	NS	1-12"

Πίνακας 3. Επίπεδα τιμών όλων των παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών με ΟΣΣ ή παλαιό έμφραγμα, υπέρτασικών και νορμοτασικών

	Υπέρτασικοί			Νορμοτασικοί		
	ΟΣΣ	Π. Έμφραγμα	p	ΟΣΣ	Π. Έμφραγμα	p
IL-1α	4,71±3,05	4,33±1,49	NS	5,40±3,84	6,86±2,47	NS
IL-1β	15,5±7,2	20,8±8,4	NS	14,6±6,5	19,3±6,3	NS
IL-6	22,5±24,8	10,0±2,3	0,2	27,7±22,8	12,4±4,0	0,1
IL-8	60,0±38,8	195,7±283,8	NS	52,0±31,1	127,8±88,0	NS
TNFα	22,7±11,2	15,1±4,9	0,2	28,4±13,9	21,5±9,5	NS
MCP-1	176±108	212±63	NS	189±71	156±54	NS
INR	1,04±0,10	1,03±0,10	NS	1,05±0,11	1,05±0,22	NS
Ινωδογόνο	352±103	288±96	NS	349±129	269±45	0,03
ΑΤΙΙΙ	89,7±18,1	66,4±38,4	NS	88,2±14,3	82,0±19,8	NS
Πρωτεΐνη C	106±23	150±96	NS	105±22	136±60	NS
Πλασμινογόνο	103,2±22,8	119,2±11,3	NS	107,0±14,5	98,7±14,2	NS
Αντιπλασμίνη	74,5±21,4	74,7±37,5	NS	76,0±18,5	87,7±12,9	NS
PAI-I	4,34±1,03	3,12±0,83	NS	4,53±1,01	3,28±0,80	NS
tPA	5,82±4,46	8,44±4,92	NS	8,08±7,82	12,13±5,19	NS

μένο προγνωστικό δείκτη στα ΟΣΣ αλλά και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τις παραμέτρους INR, ΑΤΙΙΙ, πρωτεΐνη C, ΠΛΣ, αντιπλασμίνη, PAI-1 και t-PA δηλαδή παραμέτρους – δείκτες θρόμβωσης / ινωδολύσης.

Στους νορμοτασικούς βρέθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Β

και Β₁, από τις φλεγμονώδεις παραμέτρους που μετρήθηκαν, ως προς την IL-6 (27,7±22,8 vs 12,4±4,0 pg/ml, p: 0.01) και το ινωδογόνο (349±129 vs 269±45 mg%, p: 0,03), ενώ δεν βρέθηκε διαφορά ως προς τις υπόλοιπες φλεγμονώδεις παραμέτρους ενδεικτικές θρόμβωσης και ινωδολύσης.

Κύριος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η διακύμανση των τιμών των παραμέτρων αυ-

τών κατά την οξεία ενδονοσοκομειακή φάση ασθενών με ΟΣΣ, υπερτασικών και νορμοτασικών. Αυτό έγινε με τη στατιστική αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των μετρήσεων α και β για κάθε παράμετρο σε όλους τους ασθενείς. Αναλυτικά τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 4 για τους υπερτασικούς και στον πίνακα 5 για τους νορμοτασικούς και αναλύονται παρακάτω.

Υπερτασικοί. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4 ως προς τις φλεγμονώδεις παραμέτρους δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 μετρήσεων α και β. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι αυξημένες (πολύ πάνω από το φυσιολογικό και πάνω από τις τιμές της ομάδας ελέγχου) τιμές IL-6 στην α μέτρηση παρέμειναν περίπου στα ίδια επίπεδα και στη μέτρηση β ($22,5 \pm$

$24,8$ vs $20,7 \pm 19,7$ pg/ml, p:NS). Το εύρημα είναι σημαντικό επειδή η IL-6 είναι ένας σημαντικός δείκτης, η σημασία του οποίου έχει μελετηθεί περισσότερο από τις άλλες παραμέτρους. Το εύρημα δείχνει ότι στη φάση αυτή των ΟΣΣ, η φλεγμονώδης αντίδραση εξακολουθεί να είναι αυξημένη.

Από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν και έχουν σημασία στη θρομβογένεση στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων α και β βρέθηκε ως προς τις τιμές της ΑΤΙΙΙ, η οποία μειώθηκε σημαντικά στη β μέτρηση ($89,7 \pm 18,1$ vs $75,8 \pm 27,2\%$, p: 0.006). Η μείωση αυτή $16,7 \pm 28,5$ pg/ml κατά μέσο όρο ή ποσοστό 8,5% περίπου είναι σημαντικό εύρημα, επειδή όπως είναι γνωστό όσο χαμηλότερα τα επίπεδα ΑΤΙΙΙ τόσο μεγαλύτερη τάση για θρόμβωση υπάρχει. Επομένως, είναι

Πίνακας 4. Μεταβολές όλων των παραμέτρων στους υπερτασικούς ασθενείς

Υπερτασικοί					
	Μέτρηση α	Μέτρηση β	Διαφορά	t	p
IL-1α	4,71±3,05	4,59±3,36	-0,28±2,49	0,59	NS
IL-1β	15,5±7,2	17,8±7,7	1,70±7,74	1,14	NS
IL-6	22,5±24,8	20,7±19,7	-2,5±10,7	1,23	NS
IL-8	60,0±38,8	113,7±184,1	49,5±191,2	1,34	NS
TNFα	22,7±11,2	22,9±12,7	-0,7±10,7	0,32	NS
MCP-1	176±108	168±87	-14,0±134,8	0,54	NS
INR	1,04±0,10	1,03±0,10	-0,05±0,27	0,90	NS
Ινωδογόνο	352±103	411±181	43±187	1,20	NS
ΑΤΙΙΙ	89,7±18,1	75,8±27,2	-16,7±28,5	3,05	0,006
Πρωτεΐνη C	106±23	120±42	9,1±45,1	1,04	NS
Πλασμινογόνο	103,2±22,8	113,4±26,3	6,0±29,2	1,07	NS
Αντιπ्लाσμίνη	74,5±21,4	77,7±28,4	0,3±34,1	0,05	NS
PAI-I	4,34±1,03	4,25±0,85	-0,25±1,22	1,05	NS
tPA	5,82±4,46	10,23±5,57	4,03±5,00	4,19	0,0004

Πίνακας 5. Μεταβολές όλων των παραμέτρων στους νορμοτασικούς ασθενείς

Νορμοτασικοί					
	Μέτρηση α	Μέτρηση β	Διαφορά	t	p
IL-1α	5,40±3,84	4,97±3,23	-0,68±2,77	1,10	NS
IL-1β	14,6±6,5	16,2±6,6	0,81±6,66	0,54	NS
IL-6	27,7±22,8	27,6±19,1	-1,5±28,0	0,24	NS
IL-8	52,0±31,1	82,4±123,7	26,3±126,7	0,93	NS
TNFα	28,4±13,9	23,9±12,3	-5,7±12,8	2,00	NS
MCP-1	189±71	160±58	-37,0±107,4	1,54	NS
INR	1,05±0,11	1,02±0,07	-0,08±0,29	1,31	NS
Ινωδογόνο	349±129	451±122	79±173	2,05	0,02
ΑΤΙΙΙ	88,2±14,3	82,5±18,2	-9,8±27,6	1,58	NS
Πρωτεΐνη C	105±22	123±41	11,4±32,5	1,57	NS
Πλασμινογόνο	107,0±14,5	114,4±21,8	1,7±25,0	0,31	NS
Αντιπ्लाσμίνη	76,0±18,5	86,7±13,2	6,3±26,0	1,09	NS
PAI-I	4,35±1,01	4,22±0,83	-0,34±1,07	1,44	NS
tPA	8,08±7,82	10,50±6,51	1,90±8,18	1,04	NS

Πίνακας 6. Συσχέτιση των μετρηθέντων παραμέτρων με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου

	Φύλο	Υπέρταση	Κάπνισμα	Διαβήτης	Χοληστερίνη
IL-1α	.136	-.165	.134	-.0,23	-,179
IL-1β	-.066	.067	-.071	-.045	.026
IL-6	-.109	-.099	.097	-.157	-.169
IL-8	.110	.085	.024	-.068	.174
TNFα	.071	-.234	.148	-.024	-.222
INR	.053	-.066	-.142	-.098	.374
					.004
Ινωδογόνο	.113	.034	-.124	.091	.065
ΑΤΙΙΙ	-.094	-.035	.039	.038	-.190
Πρωτεΐνη C	-.232	.035	-.173	-.173	.153
Πλασμινογόνο	-.178	.021	.217	.004	-.117
Αντιπλασμίνη	.220	-.088	-.276	.140	.069
			.036		
PAI-I	-.157	-.010	.058	.081	-.091
TPA	-.043	-.213	.125	-.056	.061
MCP-1	.068	.001	-.111	.114	.204

ενδεικτικό ότι στη φάση αυτή των ΟΣΣ οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αυξημένες πιθανότητες νέου θρομβωτικού επεισοδίου.

Τέλος, σημαντικό εύρημα στους υπερτασικούς ασθενείς είναι και τα αυξημένα επίπεδα t-PA που βρέθηκαν στη μέτρηση β έναντι της μέτρησης α (5.82 ± 4.46 vs 10.23 ± 5.27 ng/ml, $p: 0.0004$). Το γεγονός αυτό είναι ένδειξη ότι οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα κατά την εισβολή των ΟΣΣ, η οποία όμως βελτιώνεται σημαντικά κατά την πορεία της νόσου και κατά την ενδονοσοκομειακή φάση.

Νορμοτασικοί. Στους νορμοτασικούς ασθενείς με ΟΣΣ δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των μετρήσεων α και β σε καμία από τις μελετηθείσες παραμέτρους εκτός από μικρή αλλά πάντως στατιστικά σημαντική αύξηση του ινωδογόνου στη β μέτρηση (349 ± 129 vs 451 ± 122 mg%, $p: 0.02$). Το γεγονός πάντως αυτό δεν μπορεί να αξιολογηθεί στην παρούσα μελέτη αφού πολλοί ασθενείς είχαν λάβει και θρομβολυτική αγωγή που επηρεάζει τα επίπεδα του ινωδογόνου ανάλογα και με το είδος του θρομβολυτικού που χρησιμοποιήθηκε. Σημειώνουμε πάντως ότι και στους νορμοτασικούς οι τιμές της IL-6 που ήταν αυξημένες σχετικά με τους μάρτυρες παρέμειναν αυξημένες και στη β' μέτρηση ($27,7 \pm 22,8$ vs $27,6 \pm 19,1$ pg/ml, $p: NS$).

Τέλος από τη διερεύνηση της συσχέτισης των μεταβολών όλων των παραμέτρων με τους κλασικούς ΠΚ φαίνεται ότι οι μεταβολές αυτές (Πίν. 6) είναι ανεξάρτητες από τους άλλους ΠΚ αφού δεν προέκυψε να υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ τους εκτός από μικρή θετική συσχέτιση του INR με

την υπερχοληστερολαιμία ($r: 374$, $p: 0,004$) και μικρότερη αρνητική συσχέτιση της αντιπλασμίνης με το κάπνισμα ($r: -0,276$, $p: 0,036$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ΟΣΣ βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος σήμερα αφού αποτελούν ίσως την πιο συχνή αιτία εισαγωγών στα νοσοκομεία και την πιο συχνή αιτία θανάτου^{1,2,3}. Η σημασία των κλασικών ΠΚ τόσο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης όσο και την εκδήλωση των ΟΣΣ είναι γνωστή. Καθοριστικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην παθογένεια των ΟΣΣ είναι η ρήξη της πλάκας, ο σχηματισμός θρόμβου αλλά σήμερα πιστεύεται ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η φλεγμονώδης αντίδραση σε όλα τα στάδια της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης⁴⁻⁶. Μάλιστα ήδη στη διεθνή βιβλιογραφία αρχίζει ο όρος αθηροσκλήρωση να αντικαθίσταται από τον όρο αθηροσκληρίτις. Η σημασία και η επίδραση των κλασικών ΠΚ και ιδιαίτερα της ΑΥ στη φλεγμονώδη αντίδραση κατά την οξεία φάση ΟΣΣ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα. Το θέμα είναι ενδιαφέρον ειδικά σήμερα που η φλεγμονώδης αντίδραση εκτιμάται εύκολα με τη μέτρηση απλών βιοχημικών δεικτών του πλάσματος, ορισμένοι από τους οποίους έχουν πλήρως πλέον τεκμηριωμένη προγνωστική αξία. Ιδιαίτερα έχουν μελετηθεί η CRP και η IL-6, όχι όμως ειδικά σε υπερτασικό πληθυσμό⁷⁻⁹ και από ορισμένους συγγραφείς συνιστάται πολυπαραμετρική εκτίμηση της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Στην κλινική μας έχουμε μελετήσει τις με-

ταβολές πολλών φλεγμονωδών παραμέτρων κατά την οξεία και υποξεία φάση ΟΣΣ καθώς και την πιθανή επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής. Η σημασία των κλασικών ΠΚ όπως η ΑΥ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Στη μελέτη αυτή:

1. μετρήθηκαν και τα επίπεδα πολλών φλεγμονωδών παραμέτρων και παραμέτρων σχετικών με θρομβογένεση και ινωδόλυση σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς με ΟΣΣ και συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα επίπεδα ασθενών με παλαιό έμφραγμα·

2. διερευνήθηκε η μεταβολή των παραμέτρων αυτών κατά την οξεία ενδονοσοκομειακή φάση των ΟΣΣ σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς·

3. έγινε διερεύνηση της συσχέτισης των μεταβολών των παραμέτρων αυτών με τους κλασικούς ΠΚ (φύλο, υπέρταση, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία).

Συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν οι μεταβολές των φλεγμονωδών δεικτών (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα, MCP-1, ινωδογόνο) κατά την οξεία φάση ΟΣΣ υπερτασικών ασθενών, παράλληλα όμως και οι μεταβολές παραγόντων σχετικών με θρομβογένεση-ινωδόλυση (ΑΤIII, πρωτεΐνη C, πλασμινογόνο, αντιπλασμίνη, PAI-1, tPA), ενώ έγινε και σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου.

Υπάρχουν πλούσια βιβλιογραφικά δεδομένα που αποδεικνύουν τον ενεργό ρόλο των κυτοκινών στα ΟΣΣ¹⁰⁻¹³. Τα ερωτήματα που παραμένουν ακόμη και σήμερα είναι: **α)** αν η φλεγμονώδης αντίδραση είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα της ρήξης της πλάκας, **β)** αν τα επίπεδα των βιοχημικών αυτών δεικτών μπορεί να είναι θεραπευτικός στόχος. Σήμερα πιστεύεται ότι η άσκηση αλλά και φάρμακα όπως η ασπιρίνη, στατίνες και από τα αντιυπερτασικά φάρμακα οι αΜΕΑ, έχουν πλειοτροπικές – αντιφλεγμονώδεις δράσεις¹⁴⁻¹⁶.

Πρώτος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσουμε αν υπάρχουν διαφορές μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών στο σύνολο των ασθενών με ΟΣΣ και με παλαιό έμφραγμα, δηλαδή με χρόνια στεφανιαία νόσο. Έτσι, στο σύνολο των ασθενών (47 ασθενείς με ΟΣΣ και 11 με παλαιό έμφραγμα) δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ασθενών. Όμως πρέπει να σημειώσουμε ότι από τους φλεγμονώδεις δείκτες που μετρήθηκαν, τα επίπεδα της IL-6 ήταν πολύ πάνω από τα φυσιολογικά και

στους υπερτασικούς και τους νορμοτασικούς. Το εύρημα αυτό δείχνει τη συμμετοχή της IL-6 στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης αλλά και την εκδήλωση των ΟΣΣ. Πολλές άλλες μελέτες έχουν πράγματι αποδείξει τη σημασία της IL-6, η οποία σήμερα έχει καθιερωθεί ως διαγνωστικό και προγνωστικό κριτήριο στο ΟΣΣ.

Ένας δεύτερος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσουμε τα επίπεδα των τιμών όλων των φλεγμονωδών και θρομβωτικών παραμέτρων ξεχωριστά στην ομάδα υπερτασικών και νορμοτασικών με ΟΣΣ και υπερτασικών και νορμοτασικών με παλαιό έμφραγμα και να γίνει σύγκριση μεταξύ τους.

Ενδιαφέροντα στοιχεία προέκυψαν από τις τιμές που βρέθηκαν στις φλεγμονώδεις παραμέτρους. Έτσι στους υπερτασικούς με ΟΣΣ τα επίπεδα IL-6 ήταν υψηλότερα από ότι στους υπερτασικούς με παλαιό έμφραγμα ($22,5 \pm 24,8$ vs $10,0 \pm 23$ pg/ml, p: 0,02). Η IL-6 αποδεδειγμένα πλέον συμμετέχει στην παθογένεια των ΟΣΣ. Αυξημένα ήταν επίσης και τα επίπεδα του παράγοντα TNFα ($22,7 \pm 11,2$ vs $15,1 \pm 4,9$ pg/ml, p: 0,02). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ιδιαίτερο ρόλο στην παθογένεια των ΟΣΣ στους υπερτασικούς ασθενείς. Οι τιμές των άλλων φλεγμονωδών παραμέτρων που μετρήθηκαν κυμάνθηκαν περίπου στα ίδια επίπεδα σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς με ΟΣΣ ή με παλαιό έμφραγμα. Τα ίδια ευρήματα προέκυψαν και από τη μέτρηση στις ομάδες αυτές ξεχωριστά των παραμέτρων που έχουν σχέση με τη θρομβογένεση. Οι τιμές όλων των παραμέτρων αυτών κυμάνθηκαν περίπου στα ίδια επίπεδα. Μικρή διαφορά υπήρχε μεταξύ υπερτασικών με ΟΣΣ και υπερτασικών με παλαιό έμφραγμα ως προς το tPA που ήταν χαμηλότερο στους υπερτασικούς με παλαιό έμφραγμα ($5,82 \pm 4,46$ vs $8,44 \pm 4,92$, p: NS), γεγονός που ίσως δείχνει μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα των υπερτασικών κατά την εισβολή ΟΣΣ.

Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι στους υπερτασικούς με ΟΣΣ όχι μόνο υπάρχει αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση, αλλά ότι αυτή προηγείται και δεν είναι το αποτέλεσμα της θρομβωτικής διαδικασίας. Αν και σήμερα εξακολουθεί να υπάρχει διχογνωμία στο θέμα αυτό, αφού πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η φλεγμονώδης αντίδραση είναι δευτερογενές φαινόμενο, εν τούτοις οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η φλεγμονώδης αντίδραση είναι πρωτογενές

γενεσιουργό αίτιο. Δεν αποκλείεται το όφελος από την ασπιρίνη στους υπερτασικούς να οφείλεται και στην αντιφλεγμονώδη της δράση. Πάντως είναι ένδειξη ότι η φλεγμονώδης αντίδραση πρέπει να αποτελεί θεραπευτικό στόχο. Έτσι η άσκηση που δρα ευεργετικά πρέπει να συνίσταται ιδιαίτερα στους υπερτασικούς, ενώ από τα αντιυπερτασικά φάρμακα υπάρχουν δεδομένα για την ευεργετική επίδραση των α-MEA στη φλεγμονώδη αντίδραση¹⁷⁻¹⁹.

Τρίτος και σημαντικότερος ίσως στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η διακύμανση των τιμών όλων των παραμέτρων φλεγμονωδών και θρομβογενών, κατά την οξεία ενδονοσοκομειακή φάση των ΟΣΣ τόσο στους υπερτασικούς όσο και τους νορμοτασικούς ασθενείς. Η διερεύνηση αυτή ίσως γίνεται για πρώτη φορά αφού δεν βρέθηκαν σχετικές μελέτες στην πρόσφατη βιβλιογραφία που να διερεύνησαν τις μεταβολές αυτές σε υπερτασικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που μελετήθηκαν δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ της μέτρησης α και β, δηλαδή της μέτρησης κατά την εισαγωγή και της μέτρησης πριν την έξοδο από το νοσοκομείο. Όμως οι υψηλές τιμές της IL-6 στη μέτρηση α παρέμειναν υψηλές και στη μέτρηση β. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι στη φάση αυτή των ΟΣΣ εξακολουθεί να υπάρχει αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση και πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στη διαστρωμάτωση κινδύνου και τον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ειδικά φάρμακα – αντικυτοκίνες, δεν χρησιμοποιούνται βεβαίως στην κλινική πράξη ακόμη αλλά πάντως δοκιμάζονται ήδη με επιτυχία, όπως η πεντοξυφυλλίνη κ.α¹⁸. Μέχρι να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των ουσιών στους υπερτασικούς με ΟΣΣ ίσως πρέπει να είμαστε πιο επιθετικοί στη χρήση των α-MEA αλλά και των στατινών που πιστεύεται ότι διαθέτουν αντιφλεγμονώδη δράση¹⁹.

Στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών σημειώθηκαν σημαντικές μεταβολές και σε ορισμένες παραμέτρους-δείκτες της θρομβωτικής και ινωδολυτικής κατάστασης. Έτσι σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ΑΤΙΙΙ (89,7±18,1 vs 75,8±27,2%, p: 0,006) και ως γνωστόν χαμηλότερα επίπεδα ΑΤΙΙΙ σημαίνουν μεγαλύτερη προδιάθεση για θρόμβωση. Η μείωση αυτή δείχνει ότι οι υπερτασικοί σε αυτή τη φάση έχουν αυξημένη τάση για

θρόμβωση. Ακόμη είναι σημαντικό ότι στη δεύτερη μέτρηση αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα του tPA (5,82±4,46 vs 10,23±5,57 ng/ml, p: 0,0004), αφού ως γνωστόν αυξημένα επίπεδα tPA δείχνουν μεγαλύτερη ινωδολυτική ικανότητα¹⁴.

Αντίθετα στους νορμοτασικούς δεν παρουσιάστηκαν οι παραπάνω μεταβολές εκτός από μικρή αλλά πάντως στατιστικά σημαντική αύξηση του INΔ, η οποία όμως θα μπορούσε να αποδοθεί στα θρομβολυτικά που χρησιμοποιήθηκαν στους ασθενείς με έμφραγμα.

Τέλος, ο τέταρτος στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης όλων των παραμέτρων που μετρήθηκαν (φλεγμονωδών και θρομβωτικών παραμέτρων) με τους γνωστούς ΠΚ (φύλο, υπέρταση, κάπνισμα, διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία). Το γεγονός ότι δεν προέκυψε συσχέτιση, εκτός της συσχέτισης του INR με την υπερχοληστερολαιμία και της αντιπ्लाσμίνης με το κάπνισμα, δείχνει ότι οι παράμετροι αυτοί είναι ανεξάρτητοι ΠΚ και ήδη ορισμένοι από αυτούς υπάγονται στους λεγόμενους νεότερους ή αναδυόμενους ΠΚ.

Συμπερασματικά από τα ευρήματα της μελέτης προκύπτει:

1. Στους υπερτασικούς ασθενείς υπάρχει αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση κατά την εισβολή των ΟΣΣ, όπως αυτό φάνηκε από τα αυξημένα επίπεδα IL-6 στη μέτρηση α.
2. Αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση εξακολουθεί να υπάρχει ακόμη και πριν την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο όπως αυτό φάνηκε από τα αυξημένα επίπεδα IL-6 στη μέτρηση β.
3. Αυξημένη τάση για θρομβογένεση και εμφάνιση νέων επεισοδίων στους υπερτασικούς υπάρχει και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, όπως φάνηκε από τη μείωση των επιπέδων ΑΤΙΙΙ.
4. Η φλεγμονώδης αντίδραση πρέπει να αποτελεί θεραπευτικό στόχο και να χρησιμοποιείται ως κριτήριο αξιολόγησης και διαστρωμάτωσης κινδύνου των ασθενών.
5. Θεραπευτικό στόχο πρέπει να αποτελεί και η αυξημένη τάση για θρομβογένεση στους υπερτασικούς κατά την έξοδο από το νοσοκομείο καθώς και η μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα. Η αντιθρομβωτική αγωγή στη φάση αυτή πρέπει να είναι πιο έντονη στους υπερτασικούς.
6. Οι μεταβολές των φλεγμονωδών παραμέ-

τρων είναι ανεξάρτητες από τους άλλους παράγοντες κινδύνου.

SUMMARY

Raikos N, Vyssoulis G, Antonakoudis H, Kifnidis K, Antonakoudis G, Christakos S. Inflammatory and thrombotic parameters changes in hypertensives with acute coronary syndromes. *Arterial Hypertension* 2002; 11: 51-60.

Although there is an increasing role for inflammation in Acute Coronary Syndromes (ACS) its role in hypertensives has not been studied sufficiently up-to-date. Aim of this study was to investigate changes of inflammatory indices (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1, Fibrinogen) in parallel to prothrombotic or fibrinolysis related indices (ATIII, Protein C, Plasminogen, INR, antiplasmin, PAI-1, t-PA) in hypertensives with ACS. All these parameters were measured in 47 pts with ACS (27 hypertensives, 20 normotensives) at day of hospital admission (measurement a). Values founded were compared to values of a control group consisted of 11 pts with an old myocardial infarction (6 hypertensives, 5 normotensives) and to values of these parameters before hospital discharge (measurement b). High values of IL-6 and TNF α were found in hypertensives with ACS as compared to controls while these values continued to be high before hospital discharge, indicating high inflammation response. Increased inflammatory response observed along with all inhospital period and increased risk for new thrombotic episodes before hospital discharge could be used as a significant tool in risk stratification of hypertensives with ACS. In addition, regarding thrombotic or fibrinolytic parameters, levels of ATIII were lowered from admission to 5th-6th day and levels of tPA were increased. These changes indicate high possibility of new thrombotic episodes at this phase of ACS in hypertensives while no such change was observed in normotensives. Furthermore these changes were independent to other classical coronary risk factors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Brawnwald E, Mark DB, Jones RH, et al.* Unstable angina: diagnosis management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services. 1994:1. AHCPR Publication 94-0602.
2. National Center for Health Statistics. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1996. Hyattsville, MD: National Hospital Discharge Survey, 1996. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 1998:13. Data from Vital and Health Statistics.
3. *Nourjah P.* National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 1997 emergency department summary. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 1999: 304. Advance data from Vital and Health Statistics.
4. *Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes RJ.* National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
5. *Braunwald E.* Unstable angina: an etiologic approach to management (editorial). *Circulation* 1998; 98: 22-19-22.
6. Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη Ε, Λευκός Ν, Κλωνιζάκης Ι, και συν. Παράγοντες της φλεγμονής στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο ρόλος των μονοπύρηνων του περιφερικού αίματος. *Καρδιολογία* 1999; 2,1: 44-49.
7. *Liuzzo G, Biazucci LM, Gallimore JR, et al.* The prognostic value of e-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
8. *Tshiro H, Shimokava H, Yamamoto K, et al.* The toxic and hematologic effects of interleukin-1 alpha administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1141.
9. *Roberts R, Fromm RE.* Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: and idea whose time has come. *Circulation* 1999; 98: 1831-3.
10. *Rebuzzi AG, Quatanta G, Liuzz G, et al.* Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-9.
11. *Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, et al.* Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 142-7.
12. *Oltrona L, Ardission D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzanon A.* C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-6.
13. *Biasucci LM, Viteli A, Liuzzo G, et al.* Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-7.
14. *Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB,* for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
15. *Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al.* C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute co-

- ronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis In Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
16. *Chaisas NK, Shahi CN, Foley B, et al.* Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1997; 80: 619-9.
17. *Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Gianetti F, et al.* Increasing levels on IL-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079-2084.
18. *Mulvihill NT, Foley JB.* Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 87: 201-204.
19. *Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al.* ACE inhibitor prevents arterial nuclear factor – KB activation, MCP-1 expression and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532-1541.