

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Κ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ
ΔΕΙΚΤΗ ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΟΞΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ
ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ ΓΡ. ΤΑΡΕΝΙΔΗ
ΙΑΤΡΟΥ – ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΛΑΡΙΣΑ 2008

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ *Καθηγητής Καρδιολογίας*
ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας*
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ *Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής*
Θώρακος – Καρδιάς και Αγγείων

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ

ΦΙΛΙΠΠΟΣ Κ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ *Καθηγητής Καρδιολογίας*

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ *Καθηγητής Καρδιολογίας*
ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας*
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ *Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής*
Θώρακος – Καρδιάς και Αγγείων
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ *Καθηγητής Παθολογίας*
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΑΤΖΟΥΛΗΣ *Καθηγητής Οφθαλμολογίας*
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΕΡΜΕΝΗΣ *Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας*
ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ *Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας*

« Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, δεν υποδηλοί αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως». (Νόμος 5343/32, αρθρ.202 § 2 και ν.1268/82 αρθρ.50 § 8)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ

Το μικρό αυτό λιθαράκι γνώσης αφιερώνεται :

Στην οικογένειά μου

Ντορέτα
Γρηγόριο – Αναστάσιο – Ρωμανό

Στους γονείς μου

Γρηγόριο – Ελένη
Αναστάσιο – Ευανθία

Στους Δασκάλους μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ	11
ΟΞΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΟΙΣ)	11
1. ΟΡΙΣΜΟΙ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	11
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	13
3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	14
4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	14
4.1. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	14
4.2. Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ (ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ).....	16
4.3. ΕΙΔΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ	20
4.4. ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ.....	21
5. Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ.....	23
5.1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ	23
5.2. ΡΗΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ.....	24
5.3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ	25
6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ Ο.Ι.Σ. ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	28
6.1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ	28
6.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	28
6.3. ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ (ΗΚΓ).....	29
6.4 ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ	31
6.5 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	31
6.6 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	33
6.7 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ.....	35
6.8 ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ	35
6.9 ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ	36
6.10 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	36
6.11 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ (ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ).....	37
6.12 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ NSTE-ACS	37
7. ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ NSTE-ACS.....	38
7.1 ΑΝΤΙΪΣΧΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	39
7.2 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ	43
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	43
1.ΑΣΠΙΡΙΝΗ.....	43
1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΕΩΣ	43
1.2 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ – ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ	45
1.3 Η ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ	
ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ST	46
2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ	48
3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ADP (ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ)	48
3.1 ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ	48
3.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ.....	49
3.3 ΒΑΣΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ	51
3.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ.....	51
3.5 ΟΙ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ	
ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ST	53

3.6 ΟΙ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ.....	54
3.7 ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ADP	56
4. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ IIb / IIIa ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ.....	56
4.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ	57
4.2 Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤ.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ.....	62
1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	62
2. ΟΔΕΙΚΤΗΣ ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (WALL MOTION SCORE INDEX – WMSI).....	63
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	65
1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	66
1.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ	66
1.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	67
2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	68
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	68
3.1 ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ)	68
3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΔΕΙΚΤΗ ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ.....	72
3.3 ΑΝΤΙΪΣΧΑΙΜΙΚΗ & ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	74
3.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	75
3.5 ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΟΡΕΙΑ	79
3.6 ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΟΓΡΑΦΙΑ	80
3.7 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΛΟΓΟ LF/ HF	81
3.8 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΠΡΟ ΤΗΣ ΕΞΟΔΟΥ.....	83
3.9 ΣΥΜΒΑΝΤΑ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	83
3.10 ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ 24ΜΗΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	84
ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ & ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	85
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	86
ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	93
SUMMARY AND CONGLUSIONS	95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	97

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η στεφανιαία νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο στους άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών και στις γυναίκες άνω των 65 ετών και το γεγονός αυτό δεν αναμένεται να αλλάξει έως το 2020.¹

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η γεωγραφική κατανομή της βαρύτητας της πάθησης, με πενταπλάσια θνητότητα στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης απ' ότι της Δυτικής Ευρώπης.²

Πρέπει να σημειωθεί ότι η θνητότητα στην Ελλάδα κατά τη χρονική περίοδο 1970-1992 αυξήθηκε, σε αντίθεση με άλλες μεσογειακές (Ιταλία, Γαλλία) ή άλλες Βορειοευρωπαϊκές χώρες (Φιλανδία, Ολλανδία, Βέλγιο).³

Το συχνότερο αίτιο στεφανιαίας νόσου είναι η αθηροσκλήρυνση (αθηρωμάτωση) που χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαβών στο τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών με αποτέλεσμα στενωτικά φαινόμενα ή την εκδήλωση της σημαντικότερης επιπλοκής της αθηροσκλήρωσης που είναι η αθηροθρόμβωση, η ρήξη δηλαδή της αθηρωματικής πλάκας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πυροδότηση του μηχανισμού πήξης και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, και ως εκ τούτου την οξεία αρτηριακή θρόμβωση που επιφέρει μυοκαρδιακή ισχαιμία και αρκετές φορές μυοκαρδιακή νέκρωση.

Έτσι ένα ευρύ κλινικό φάσμα των ασθενών που παρουσιάζουν την παραπάνω παθολογική διεργασία αναγνωρίζεται με την αρχική διάγνωση οξέος ισχαιμικού (ή στεφανιαίου) συνδρόμου.⁴

Μέχρι και το τέλος της προηγούμενης δεκαετίας η διάγνωση των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων βασιζόταν στη κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα καθώς και την αύξηση των καρδιακών ενζύμων που απελευθερώνονταν στη κυκλοφορία μετά από νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων. Επίσης η θεραπευτική αντιμετώπιση περιοριζόταν κυρίως στη χρήση ασπιρίνης και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης μαζί με τη χορήγηση νιτροδών και β-αναστολέων.

Την τελευταία δεκαετία, μετά από εκτεταμένες ερευνητικές προσπάθειες και την τεχνολογική εξέλιξη, είδαν το φως της δημοσιότητας αλλά και τέθηκαν σχετικά γρήγορα στη κλινική πράξη νέες εξετάσεις που άλλαξαν ριζικά τη διαγνωστική, προγνωστική αλλά και θεραπευτική προσέγγιση. Έτσι υπήρξε νέα ταξινόμηση και ονοματολογία καθώς και νέοι ορισμοί για τη μυοκαρδιακή νέκρωση με την ανακάλυψη των τροπονινών, ενώ μελετήθηκαν πολλοί βιοχημικοί και άλλοι φλεγμονώδεις δείκτες για βελτίωση της διαστρωμάτωσης κινδύνου των ασθενών με οξέα ισχαιμικά σύνδρομα.

Παράλληλα η θεραπευτική φαρέτρα εμπλουτίστηκε με νεότερους και ισχυρότερους αντιαιμοπεταλικούς παράγοντες (π.χ. θειενοπυριδίνες και ανταγωνιστές των υποδοχέων IIb / III a των αιμοπεταλίων) αλλά και άλλες κατηγορίες φαρμάκων (π.χ. στατίνες) που βελτίωσαν σημαντικά τους δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας, οι οποίοι ωστόσο παραμένουν αρκετά υψηλοί.

Τέλος η τεχνολογική πρόοδος επιτρέπει στις μέρες μας μια πληρέστερη αξιολόγηση των ασθενών με απεικονιστικές εξετάσεις όπως υπερηχοκαρδιογράφημα, σπινθηρογράφημα, και στεφανιογραφία. Από αυτές η υπερηχοκαρδιογραφία λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων της (φορητότητα, ταχύτητα, χαμηλού κόστους, επαναληψιμότητα, κλπ) αποτελεί πλέον αναπόσπαστο εργαλείο αμέσως μετά το ηλεκτροκαρδιογράφημα στη διαφορική διάγνωση ασθενών με υποψία οξέος ισχαιμικού συνδρόμου για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών που μιμούνται Ο.Ι.Σ. αλλά

και για την εκτίμηση της συνολικής αλλά και τμηματικής τοιχωματικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Είναι ευρέως γνωστό ότι στην χρονική αλληλουχία των ισχαιμικών διαταραχών (ισχαιμικός καταρράκτης), οι διαταραχές της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας προηγούνται τόσο των ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών όσο και της εκδήλωσης των συμπτωμάτων που εμφανίζονται τελευταία. Για τη καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου και εκτίμηση της πορείας των ασθενών έγινε προσπάθεια ποσοτικοποίησης της τοιχωματικής κινητικότητας και επινοήθηκε ο δείκτης τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (wall motion score index-WMSI) που περιγράφει την τοιχωματική δυσλειτουργία (υποκινησία, ακινησία, δυσκινησία) των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

Τα παραπάνω δεδομένα αποτέλεσαν την αφορμή για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης, η οποία είχε ως βασικό σκοπό να μελετήσει την επίδραση δύο νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, μιας θεινοπυριδίνης (κλοπιδογρέλη) και ενός ενδοφλέβιου ανταγωνιστή των υποδοχέων $\text{Pb}/\text{III a}$ των αιμοπεταλίων (την επιφιμπρατίδη) στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό σύνδρομο χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST. Παράλληλα μελετήθηκαν όλα τα συνήθη επιδημιολογικά, κλινικά, ΗΚΓφικά, βιοχημικά και άλλα εργαστηριακά δεδομένα τόσο από τον πλήρη αναίμακτο καρδιολογικό έλεγχο (δοκιμασία κόπωσης , μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας, monitoring καρδιακού ρυθμού) όσο και από τον στεφανιογραφικό έλεγχο που διενεργήθηκε στη πλειοψηφία των ασθενών. Επίσης σε μια μελέτη σύγκρισης δύο φαρμακευτικών παραγόντων δεν θα μπορούσε να παραληφθεί η καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την αγωγή. Τέλος έγινε καταγραφή των καρδιαγγειακών συμβάντων, τόσο κατά τη περίοδο της νοσηλείας των ασθενών, όσο και για μια πολύμηνη περίοδο παρακολούθησης μετά την έξοδό τους.

Η μελέτη αυτή αποτελείται από τρία μέρη. Στο πρώτο ή γενικό μέρος παρουσιάζονται τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα, η παθογένεια της αθηροσκλήρωσης καθώς και ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αρτηριακή θρόμβωση . Επίσης γίνεται αναφορά στο ρόλο της υπερηχοκαρδιογραφίας και στην εφαρμογή και αξιολόγηση του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας.

Στο δεύτερο μέρος καταγράφεται το υλικό και η μέθοδος της μελέτης και παραθέτονται τα αποτελέσματά της με τη στατιστική τους επεξεργασία.

Τέλος στο τρίτο μέρος αναγράφονται η συζήτηση, και τα συμπεράσματα με την περίληψη στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα και τέλος η βιβλιογραφία.

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας), μετά τη σύμφωνη γνώμη στην επιλογή του θέματος και τη συνεχή προτροπή και καθοδήγηση του διευθυντή της Κλινικής, καθηγητή και δασκάλου μου κ. Φίλιππου Τρυποσκιάδη, προς τον οποίο από τη θέση αυτή θέλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστήριες όχι μόνο για τη καθοριστική βοήθειά του στο σχεδιασμό ,την ολοκλήρωση και στατιστική επεξεργασία αυτής της μελέτης, αλλά για την γενικότερη συμβολή του στην μεταπτυχιακή μου εκπαίδευση και κατάρτισή μου ως καρδιολόγου. Θεωρώ τον ευατό μου εξαιρετικά προνομιούχο που στα καθοριστικά χρόνια της ειδικότητας, «τύχη καλή», με έφερε κοντά του, στη Κλινική που διεθύνει με ξεχωριστή επιτυχία, αναγνωρισμένη από το σύνολο της Ελληνικής Καρδιολογικής Κοινότητας αλλά και από πρωτοπόρα διεθνή κέντρα. Σταματώ στα παραπάνω που θεωρούνται και “αυτονόητα”, αν και πολλές φορές “ζητούμενα”στις μέρες μας,για να μη θεωρηθούν τα λόγια μου ως κολακείες ενός υποψηφίου διδάκτορα. Επίσης ευχαριστώ θερμά τον επίκουρο καθηγητή κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη για τις επικοινωνιακές συμβουλές του καθ’όλη τη διάρκεια της μελέτης στην οποία

συμμετείχε ενεργά σε όλες τις φάσεις της. Υπήρξε άοκνος δάσκαλος μου στη καθημέρα κλινική πράξη και στήριγμα στις εφημέριες ιδιαίτερα στα πρώτα χρόνια της περιορισμένης μου κλινικής εμπειρίας. Επίσης ευχαριστώ και το τρίτο μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, καθηγητή κ. Τσιλιμίγκα για τις συμβουλές και παρατηρήσεις του.

Ευχαριστώ επιπρόσθετα τους συναδέλφους καθετηριαστές της κλινικής κ.κ. Δημόπουλο Βασιλείο, Σιταφίδη Γεώργιο και Κελεπέση Γλαύκο, που πραγματοποίησαν τους στεφανιογραφικούς ελέγχους των ασθενών και διαδραμάτισαν ουσιαστικό ρόλο με την εμπειρία τους καθ'όλη τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών της μελέτης.

Η εργασία αυτή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί χωρίς τη ξεχωριστή συμβολή του συμμαθητού μου στο Ε.Π.Λ. Κατερίνης και εξαίρετου συναδέλφου στο Π.Γ.Ν.Λάρισας, του καρδιολόγου Αθανασίου Χρήστο, ο οποίος με τιμά με τη φιλία του και τον οποίο από τη θέση αυτή θέλω να ευχαριστήσω θερμότατα από καρδιάς .

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλεται σε όλο το νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό του Τμήματος Επειγόντων, της Μονάδας Στεφανιαίας Νόσου, της Καρδιολογικής Κλινικής, του Εξωτερικού Καρδιολογικού Ιατρείου και του Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Επίσης θερμές ευχαριστίες οφείλονται στον αναπληρωτή καθηγητή Στατιστικής του Πανεπιστημίου Μακεδονίας κ. Ιωάννη Παπαναστασίου για την πολύτιμη καθοδήγησή του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ για την αμέριστη συμπαράσταση και ένα μεγάλο συγγνώμη για τις οικογενειακές στιγμές που τους στέρησα, οφείλω στη σύζυγό μου και στα παιδιά μου.

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΟΞΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΟΙΣ)

1. ΟΡΙΣΜΟΙ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Με τον όρο οξέα ισχαιμικά σύνδρομα (Ο.Ι.Σ.) ή Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (Ο.Σ.Σ.) αναφερόμαστε σε ένα φάσμα κλινικών συνδρόμων που αποδίδονται σε εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας οφειλόμενης σε οξεία διαταραχή του ισοζυγίου μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου στο μυοκάρδιο, με προεξάρχουσα την ελάττωση της προσφοράς.⁵

Τα Ο.Ι.Σ. ταξινομούνται⁶ σε: α) Ο.Ι.Σ. με εμμένουσα ανάσπαση του ST – STEMI- (συνήθως καταλήγουν σε διατοιχωματικό Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου) και σε β) Ο.Ι.Σ. χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST, δηλαδή στην ασταθή στηθάγχη (Α.Σ.) και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q – μη διατοιχωματικό (ή έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST – NSTEMI-). Η ασταθής στηθάγχη διακρίνεται σε α) Τυπική, β) Αγγειοσυσπαστική (εστιακή, μη εστιακή, μικροκυκλοφορική) και γ) Μετεμφραγματική (Πίνακας 1)

Πίνακας 1 : Ταξινόμηση οξέων ισχαιμικών συνδρόμων

- 1) Ασταθής στηθάγχη
 - α) τυπική ασταθής στηθάγχη
 - β) Αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (εστιακή, μη εστιακή, μικροκυκλοφορική)
 - γ) Μετεμφραγματική στηθάγχη
- 2) Έμφραγμα χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος
- 3) Έμφραγμα με εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος

Η ασταθής στηθάγχη και το έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST αποτελούν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI-ACS), ενώ το έμφραγμα μυοκαρδίου με εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST, αποτελεί διακριτή παθοφυσιολογική οντότητα (STEMI).

Όπως φαίνεται και από τον παραπάνω πίνακα, η ασταθής στηθάγχη περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων με διαφοροποιήσεις στην κλινική εικόνα και έως σχετικά πρόσφατα διαφορετικά συνώνυμα όπως «επαπειλούμενο έμφραγμα», «προεμφραγματική στηθάγχη», «ενδιάμεσο σύνδρομο» κυρίως λόγω της όχι σπάνιας (7-16%) εξέλιξης σε έμφραγμα μυοκαρδίου.

Οι συχνότερες μορφές εκδήλωσης της ασταθούς στηθάγχης περιλαμβάνουν : α) πρωτοεμφανιζόμενη στηθάγχη προσπθείας β) επιδεινωθείσα στηθάγχη προσπαθείας γ) στηθάγχη ηρεμίας, και δ) μετεμφραγματική στηθάγχη.

Για την καλύτερη ταξινόμηση και διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ασταθή στηθάγχη, έχει περιγραφεί από τον Braunwald μια κλινική ταξινόμηση (πίνακας 2) που λαμβάνει υπόψη την παθοφυσιολογία, το κλινικό υπόβαθρο και τη σοβαρότητα της στηθάγχης.⁷

Αναφορικά με τη παθοφυσιολογία, διακρίνεται σε ομάδα Α (δευτεροπαθής, όπου εξωκαρδικά αίτια επιτείνουν την μυοκαρδική ισχαιμία) σε ομάδα Β (πρωτοπαθής

χωρίς σημαντική επίδραση εξωκαρδιακών παραγόντων) και ομάδα C (εμφάνιση σε διάστημα έως δύο εβδομάδες μετά από έμφραγμα)

Αναφορικά με τη σοβαρότητα διαβαθμίζεται στις εξής κατηγορίες: I, νέα στηθάγχη ή επιδείνωση προηγούμενης στηθάγχης, χωρίς στηθάγχη ηρεμίας, II, στηθάγχη ηρεμίας κατά τον τελευταίο μήνα αλλά όχι κατά τις τελευταίες 48 ώρες , και III, στηθάγχη ηρεμίας κατά το τελευταίο 48ωρο. Υπάρχουν και επιπρόσθετες διαβαθμίσεις αναφορικά με την ύπαρξη και ένταση της προηγούμενης θεραπείας (1= καμία αγωγή 2= υπό αντιστηθαγχική αγωγή , 3= μέγιστη αντιθρομβωτική θεραπεία) καθώς επίσης και την παρουσία ΗΚΓ μεταβολών και τη θετικοποίηση καρδιακών δεικτών, αλλά τα τελευταία αυτά στοιχεία μόνο ως ερευνητικά εργαλεία χρησιμοποιήθηκαν, ενώ στη κλινική πράξη χρησιμοποιείται η κατάταξη του πίνακα 2

Πίνακας 2: Ταξινόμηση της Ασταθούς Στηθάγχης (ΑΣ)

	A	B	C
ΒΑΡΥΤΗΤΑ	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ	ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗ
I. Στηθάγχη προσπαθείας πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη	IA	IB	IC
II. Στηθάγχη ηρεμίας κατά τον τελευταίο μήνα αλλά όχι τις τελευταίες 48 ώρες (υποξεία ΑΣ)	IIA	IIB	IIC
III. Στηθάγχη ηρεμίας κατά τις τελευταίες 48 ώρες (οξεία ΑΣ)	IIIA	IIIB	IIIC

Τα συνηθέστερα αίτια δευτεροπαθούς ασταθούς στηθάγχης που πρέπει πάντοτε να διερευνούμε προς αποκλεισμό ή να αντιμετωπίζουμε εάν τεκμηριωθούν αναγράφονται στο πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αίτια δευτεροπαθούς στηθάγχης.

ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ	ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟ	ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΠΡΟΦΟΡΤΙΟ	ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΙΝΟΤΡΟΠΙΑ
Αναμία	Στένωση αορτικής βαλβίδας	Διάταση αριστερής κοιλίας	Συμπαθομιμητικά
Πυρετός	Αρτηριακή Υπέρταση	Υψηλή καρδιακή παροχή	Κοκαΐνη
Υποξία	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας		
Ταχυαρρυθμίες			
Θυρεοτοξίκωση			

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η διάγνωση ενός NSTEMI-ACS είναι πιο δύσκολο να τεκμηριωθεί συγκριτικά με τη διάγνωση ενός STEMI. Ως εκ τούτου ο υπολογισμός της επίπτωσης NSTEMI-ACS είναι δυσχερέστερος. Επιπρόσθετα κατά την τελευταία δεκαετία, τροποποιήθηκαν οι ορισμοί του εμφράγματος μετά την ανακάλυψη πιο ευαίσθητων και πιο ειδικών βιολογικών μορίων ανίχνευσης κυτταρικού θανάτου των μυοκυττάρων.⁸

Τα στοιχεία από τις περισσότερες καταγραφικές μελέτες (registries) δείχνουν ότι η ετήσια επίπτωση NSTEMI-ACS, είναι μεγαλύτερη από την επίπτωση STEMI, με την ποσοστιαία αναλογία συνεχώς να μεταβάλλεται αυξητικά για την ομάδα NSTEMI-ACS, χωρίς να έχει δοθεί μια απόλυτα τεκμηριωμένη εξήγηση για το γεγονός αυτό, αν και πιθανολογείται ότι η βελτίωση της πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου στις μέρες μας, αποτελεί ίσως μέρος της εξήγησης αυτού του φαινομένου.⁹

Από στοιχεία της καταγραφής της Euro Heart survey¹⁰ που διενεργήθηκε σε 25 Ευρωπαϊκές χώρες από το Σεπτέμβριο του 2000 έως το Μάιο 2001 σε 10.484 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καταγράφηκε ότι ποσοστό 42.3% παρουσίασε STEMI και ποσοστό 51.2% NSTEMI και ασταθή στηθάγχη.¹¹

Τα στοιχεία από την καταγραφή GRACE¹² που διενεργήθηκε σε 14 χώρες από τον Απρίλιο 1999 έως τον Δεκέμβριο του 2000 σε 11.543 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τα ποσοστά για STEMI ήταν 30% και για NSTEMI και ασταθή στηθάγχη 63%. Πρέπει να αναφερθεί ότι η θνητότητα καθώς και το μη θανατηφόρο έμφραγμα σε διάρκεια 6 μηνών άγγιζε το 13%. (πίνακας 4).

Στην Ελλάδα τα Οξεία ισχαιμικά σύνδρομα ευθύνονται για περίπου 50.000 εισαγωγές στα νοσοκομεία ετησίως και η θνητότητά τους ανέρχεται σε 25% περίπου, εάν συνυπολογισθούν και οι ασθενείς που καταλήγουν πριν φτάσουν στο νοσοκομείο. Με αναγωγή από τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα περίπου 30.000 -35.000 Έλληνες νοσηλεύονται ετησίως με διάγνωση ασταθούς στηθάγχης με τον κίνδυνο για εξέλιξη σε έμφραγμα μυοκαρδίου ή θανάτου κατά τις πρώτες 45 ημέρες από την έναρξη της συμπτωματολογίας να ανέρχεται σε ποσοστό 8%-14%.¹³

Η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία των Η.Π.Α. κατά το 1996 ανέφερε 1.433.000 νοσηλείες λόγω Ο.Ι.Σ.

Περίπου το 60% των εισαγωγών στο νοσοκομείο ήταν άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, ενώ το 46% των ασθενών ανεξαρτήτου ηλικίας ήταν γυναίκες.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Χώρες	Χρονική περίοδος	STEMI (%)	NSTEMI -UA (%)
EuroHeart Survey	10.484	25	9/2000 έως 5/ 2001	42,3	51,2
GRACE	11.543	14	4/1999 έως 12/2000	30	63

Πίνακας 4: Πίνακας επιδημιολογικών δεδομένων από τις μελέτες EuroHeart Survey & Grace

3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα εμφανίζουν τα εξής χαρακτηριστικά:

Α) ΜΗ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΚΑΡΔΙΑΣ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ οφειλόμενης σε μυοκαρδιακή ισχαιμία / νέκρωση (π.χ. επιδείνωση προϋπάρχουσας στηθάγχης, πρωτοεμφανιζόμενη στηθάγχη, στηθάγχη ηρεμίας).

Β) ΜΕΓΑΛΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ως προς τον υποκείμενο μηχανισμό (από αγγειοσύσπαση μέχρι θρομβωτική απόφραξη), τις κλινικές εκδηλώσεις (από στηθάγχη προσπαθείας μέχρι παρατεταμένη στηθάγχη ηρεμίας), τους βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης και φλεγμονώδους αντίδρασης (από φυσιολογικές τιμές μέχρι σημαντική αύξηση) και τέλος τα ευρήματα στην στεφανιαία αρτηριογραφία (από φυσιολογικές αγγειογραφικά στεφανιαίες αρτηρίες, μέχρι εκτεταμένη στεφανιαία νόσο στελέχους ή/και τριών αγγείων).

Γ) ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΜΕ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΟΣ ΣΤΟ ΑΛΛΟ, γεγονός που προκαλεί πολλές φορές σύγχυση ως προς την διάγνωση και την ονοματολογία. Για τον παραπάνω λόγο, και επειδή η αρχική διάγνωση αποτελεί τον θεμέλιο λίθο για την έγκαιρη εφαρμογή των κατάλληλων θεραπευτικών χειρισμών, έχει επικρατήσει στη κλινική πράξη η ονοματολογία που στηρίζεται σε ηλεκτροκαρδιο-γραφικά ευρήματα κατά την έναρξη της ισχαιμικής συμπτωματολογίας, δηλαδή στα ευρήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος προσέλευσης και όχι στα καταληκτικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα.

Δ) ΜΕΓΑΛΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ η οποία είναι άριστη στη μικροκυκλοφορική ασταθή στηθάγχη και δυσμενής στο εκτεταμένο έμφραγμα προσθίου τοιχώματος.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι στην στη πλειοψηφία των περιπτώσεων η διάγνωση βασίζεται αρχικά στην κλινική εικόνα και τα αρχικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και στην πορεία συμπληρώνεται ή τροποποιείται από τις ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, τις μεταβολές των βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης και συχνά ολοκληρώνεται με τα ευρήματα της στεφανιαίας αρτηριογραφίας.

4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

4.1. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η στεφανιαία κυκλοφορία εξασφαλίζει την απρόσκοπτη τροφοδοσία του καρδιακού μυός με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά (στεφανιαίες αρτηρίες), καθώς επίσης και την απομάκρυνση των προϊόντων του μεταβολισμού (καρδιακές φλέβες)

Το αρτηριακό σύστημα αποτελείται από της αριστερή και τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και τους κλάδους τους. Από άποψη ανατομίας, το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας εκφύεται από τον αριστερό κόλπο του Valsalva και λίγο μετά την έκφυσή του διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπώμενη αρτηρία. Ο πρόσθιος κατιόντας πορεύεται στη πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα και δίνει μικρότερους κλάδους που αρδεύουν τα πρόσθια 2/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το πρόσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, και το πρόσθιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας (διατιτραίνοντες, διαγώνιοι, και δεξιοί κοιλιακοί

κλάδοι αντίστοιχα). Η περισπώμενη αρτηρία πορεύεται στην αριστερή κολποκοιλιακή αύλακα και δίνει τους αμβλείς επιχείλιους κλάδους που αρδεύουν το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από το δεξιό κόλπο του Valslava , πορεύεται στη δεξιά κολποκοιλιακή αύλακα και δίνει οξείς επιχείλιους κλάδους που αρδεύουν το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας. Το σημείο συνάντησης της κολποκοιλιακής αύλακας με την οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα ονομάζεται σταυρός της καρδιάς. Η αρτηρία που κατέρχεται στην οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα μετά το σταυρό ονομάζεται οπίσθιος κατιόντας κλάδος και σε ποσοστό 90% αποτελεί συνέχεια της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (δεξιά επικρατών τύπος) ενώ στους υπόλοιπους της περισπωμένης (αριστερά επικρατών τύπος).¹⁴

Από ιστολογικής πλευράς ,οι στεφανιαίες αρτηρίες ανήκουν στις μυϊκές αρτηρίες και αποτελούνται από μέσα προς τα έξω από τρεις χιτώνες: α) Από τον έσω χιτώνα που αποτελείται από το ενδοθήλιο και τη βασική μεμβράνη, β) το μέσο χιτώνα που αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και θεμέλιο ουσία και γ) τον έξω χιτώνα που αποτελείται από κολλαγόνο, ινοβλάστες, και μικρό αριθμό λείων μυϊκών ινών. Στον έξω χιτώνα ανευρίσκονται τα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum) λεμφαγγεία και νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ελέγχουν τον αρτηριακό τόνο.

Ο έσω χιτώνας αφορίζεται από το μέσο από το έσω ελαστικό πέταλο, ενώ ο έξω χιτώνας αφορίζεται από το μέσο χιτώνα από το έξω ελαστικό πέταλο.

Τη σπουδαιότερη ενδοκρινή και παρακρινή δραστηριότητα διαδραματίζει το ενδοθήλιο αφού συμβάλει στη διατήρηση του αγγειακού τόνου, ρυθμίζει την ανάπτυξη των αγγειακών κυττάρων , συμβάλει στη διατήρηση ισορροπίας μεταξύ μηχανισμού πήξης και μηχανισμού ινωδόλυσης , μεσολαβεί σε φλεγμονώδεις και ανοσιακές διεργασίες, ρυθμίζει την προσκόλληση έμμορφων συστατικών στην επιφάνειά του, ασκεί μεταβολικές δραστηριότητες μέσω τροποποίησης της οξειδωσης των λιπών και τέλος ρυθμίζει τη διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος.

Η στεφανιαία ροή καθορίζεται από τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο έτσι ώστε να διατηρείται ισορροπία μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου.

Η κατανάλωση οξυγόνου είναι ανάλογη του παραγόμενου μηχανικού έργου από τη μυοκαρδιακή αντλία και επηρεάζεται πρωτίστως από την καρδιακή συχνότητα, τη μυοκαρδιακή τάση και τη συσταλτικότητα.

Η στεφανιαία ροή ισούται με το πηλίκο της πίεσης αιμάτωσης προς την αντίσταση στη ροή. Η πίεση αιμάτωσης (οδηγός πίεση) ισούται με τη διαφορά της μέσης πίεσης της αορτής μείον την πίεση του στεφανιαίου κόλπου.

Η αντίσταση είναι το άθροισμα τριών συνιστωσών: α) της αντίστασης στις επικαρδιακές αρτηρίες (που όταν δεν υφίστανται στενώσεις η τιμή της είναι μικρή)

β) αντίσταση από τα προτριχοειδή αρτηρίδια (αποτελεί τη σημαντικότερη συνιστώσα) και γ) την αντίσταση από τα ενδοτοιχωματικά στεφανιαία τριχοειδή που αυξάνει λόγω συμπίεσης κατά τη συστολή.¹⁵

Σημαντικό είναι πάντως να θυμόμαστε ότι η ροή στη στεφανιαία κυκλοφορία, καθορίζεται πρωτίστως από τις μυοκαρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο και λιγότερο από την πίεση αιμάτωσης και αυτό είναι γνωστό ως φαινόμενο αυτορρυθμισμού. Αυτό οφείλεται σε αντιρροπιστικές μεταβολές του τόνου αγγείων με διάμετρο μεγαλύτερη από 150 μm που διενεργούνται μέσω μυογενών και ενδοθηλιακών μηχανισμών.

Επίσης η κατανομή της στεφανιαίας ροής δεν είναι ομοιογενής αφού η αυξημένη ροή στο ενδοκάρδιο αποδίδεται στην κατά 20% περίπου αυξημένη μυοκαρδιακή τάση σε σχέση με το επικάρδιο.

Η παρουσία αθηροσκληρωτικής πλάκας στον αυλό μιας στεφανιαίας αρτηρίας που προκαλεί στένωση επιφέρει αντίσταση στη ροή του αίματος. Ο κύριος

παράγοντας που καθορίζει (κατά εκθετικό τρόπο) την αντίσταση στη ροή, είναι το εμβαδόν της διατομής του αυλού και δευτερευόντως το μήκος της στενωτικής περιοχής (γραμμική συσχέτιση) , η διατασιμότητα του στενωτικού τμήματος , η γεωμετρία των στομίων εισόδου και εξόδου κα.

Αιμοδυναμικά σημαντικές θεωρούνται οι στενώσεις που προκαλούν ελάττωση της διαμέτρου του αυλού κατά τουλάχιστον 50% ενώ σοβαρή στηθάγχη συνήθως εμφανίζεται όταν η διάμετρος ελαττωθεί κατά 85% ή περισσότερο. Υπό αυτές συνθήκες της συνθήκες εκδηλώνονται τα περισσότερα επεισόδια στηθάγχης στη προσπάθεια.

Τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα συνήθως εκδηλώνονται είτε μετά από ρήξη μιας αθηροσκληρυντικής πλάκας που δεν προκαλεί σημαντική στένωση του αυλού (75% των περιπτώσεων) είτε μετά από διάβρωση (ενδοθηλιακή απογύμνωση) μιας αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί άλλοτε άλλου βαθμού στένωση (25% των περιπτώσεων).¹⁶ Άλλες σπανιότερες αιτίες είναι ο σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών (συνηθέστερα σε περιοχές του αγγείου όπου η βλάβη είναι μη σημαντική αιμοδυναμικά ή ακόμα και μη ορατή αγγειογραφικά) καθώς επίσης και οι διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

Τόσο η ρήξη όσο και η διάβρωση οδηγούν στο σχηματισμό ενδοαγγειακού θρόμβου, ο οποίος αποφράσσει μερικά (NSTEMI) ή ολικά (STEMI) τον αυλό του της στεφανιαίας αρτηρίας και ελαττώνει σημαντικά ή διακόπτει την τροφοδοσία μιας περιοχής του μυοκαρδίου με αίμα .

Η έκταση της προκαλούμενης μυοκαρδιακής νέκρωσης εξαρτάται από το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας που υπέστη ρήξη, το μέγεθος του ενδοαγγειακού θρόμβου και την παρουσία ή όχι παράπλευρης κυκλοφορίας.

Πριν αναλυθεί ο μηχανισμός της ρήξης ή διάβρωσης της αθηρωματικής πλάκας, θα ακολουθήσει μια βραχεία αναφορά στη παθογένεια της αρτηριοσκληρυνσης.

4.2. Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ (ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ)

Η αθηροσκλήρωση είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη πάθηση των αρτηριών, η οποία χρονικά αρχίζει από την παιδική ηλικία, αλλά οι κλινικές επιπτώσεις – εκδηλώσεις γίνονται εμφανείς πολύ αργότερα, συνήθως στη μέση ηλικία ή και αργότερα στην τρίτη ηλικία. Οι κυριότερες από τις εκδηλώσεις αυτές προέρχονται βασικά από την προσβολή βασικά των στεφανιαίων και των εγκεφαλικών αρτηριών, λιγότερο δε των αρτηριών των κάτω άκρων και είναι αυτές που ευθύνονται για το 50% περίπου των θανάτων στις δυτικές βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες.

Όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, η αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζεται από ένα ποικίλο συνδυασμό δομικών αλλαγών των αρτηριών, πρωτίστως του έσω χιτώνα τους, που περιλαμβάνουν μεταβολές του ενδοθηλίου, τη συσσώρευση λιπιδίων, τη συμμετοχή κυτταρικών στοιχείων του αίματος (λεμφοκύτταρα, μακροφάγα), καθώς και στοιχείων του τοιχώματος του αγγείου, όπως λείες μυϊκές ίνες, συνδετικός ιστός κλπ.

α) Ιστορική αναδρομή :

Στην Αρχαία Ελλάδα δεν υπάρχουν σχετικές αναφορές, επειδή η ανατομική εξέταση των νεκρών απαγορευόταν επειδή το νεκρός πλέον θεωρούνταν ιερός.

Αντιθέτως οι νεκροτομές ήταν επιτρεπτές ήδη στην Αρχαία Αίγυπτο. Έτσι τον 4^ο π. Χ. αιώνα, δύο Έλληνες ιατροί της Σχολής της Αλεξάνδρειας, ο δάσκαλος Ερασίστρατος και ο μαθητής Ηρόφιλος, ασχολήθηκαν με τις ανθρώπινες νεκροτομές και περιέγραψαν σκληρωτικές αλλαγές στο τοίχωμα των αρτηριών γενικότερα και στις στεφανιαίες αρτηρίες ειδικότερα.¹⁷ Πάντως τη λέξη «αθήρωμα» τη συναντάμε τον 2^ο μ. Χ. αιώνα, στα «Άπαντα τα Έργα» του Κλαύδιου Γαληνού¹⁸ ο οποίος γράφει: «Αθήρωμα εστι χιτών νευρώδης, αθερώδες υγρόν περιέχων». Ακόμη τον 7^ο μ. Χ. αιώνα ο Βυζαντινός Παύλος ο Αιγινήτης στο βιβλίο του «Επιτομή Ιατρικής» περιγράφει την αθηροσκληρωτική βλάβη του αγγείου ως εξής: « το δε εν τω αθηρώματι, την από του σίτου αθήρα», δηλαδή το «αθήρωμα» ως ομοιάζον με το από του σίτου άθηρο (μπληγούρι).¹⁹

Όμως ουσιαστικά οι πρωτοποριακές μελέτες του William Harvey (1579-1657) έθεσαν τις βάσεις της σύγχρονης ανατομίας, ο οποίος μαζί με τον Giovanni Morgani (1682-1771), περιέγραψαν παραστατικότερα τις «σκληρωτικές» αγγειακές αλλοιώσεις. Στη συνέχεια ο Lobstein ο πρώτος καθηγητής της έδρας Παθολογικής Ανατομικής της Ευρώπης στο Στρασβούργο, περιγράφει τις αγγειακές αλλοιώσεις και χρησιμοποιεί για πρώτη φορά τον όρο «αρτηριοσκλήρωση». Πάντως λίγα χρόνια αργότερα, ο Rokitansky το 1845 και ο Virchow το 1858 είναι ουσιαστικά οι πρώτοι που περιέγραψαν όχι μόνο τις λεπτές μεταβολές της αθηροσκλήρωσης των αγγείων, αλλά επιπλέον με βάση αυτές ανέπτυξαν και τις δικές τους θεωρίες για τη παθογένεια της, οι οποίες δεν διαφέρουν ουσιωδώς από αυτές που ισχύουν ακόμη και σήμερα²⁰ (ιδέ παρακάτω).

Τέλος μετά από ένα κενό περίπου 125 ετών, και ουσιαστικά από το 1970, το πρόβλημα της παθογένειας της αθηροσκλήρωσης επανέρχεται και τίθεται σε νέες βάσεις οι οποίες όπως θα περιγράψουμε εστιάζονται στη διαπίστωση ότι η αθηροσκλήρωση δεν θεωρείται πλέον μια «εκφυλιστική» διεργασία, αλλά μια συνεχής και ενεργός «φλεγμονώδης» αντίδραση των αγγείων, έναντι ποικίλων γνωστών αλλά και αγνώστων μέχρι τις μέρες μας παραγόντων.²¹

β) Σύγχρονη θεώρηση:

Έτσι ουσιαστικά η παθογένεια της αρτηριοσκλήρυνσης δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως και ως εκ τούτου υπάρχουν πολλές θεωρίες που επιχειρούν να ερμηνεύσουν τους υπεύθυνους για την ανάπτυξη των αθηροσκληρυντικών βλαβών μηχανισμούς.

Η επικρατέστερη σήμερα είναι η θεωρία της «φλεγμονώδους αντίδρασης σε τραυματισμό» σύμφωνα με την οποία η διαδικασία αρχίζει μετά από τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονώδη αντίδραση του αρτηριακού τοιχώματος.²² Τα στάδια δημιουργίας μιας αθηροσκληρυντικής βλάβης είναι τα εξής:

1) Τραυματισμός ενδοθηλίου

Στα αίτια του τραυματισμού περιλαμβάνονται η αύξηση και η οξειδωση των LDL, οι δημιουργούμενες από το κάπνισμα & το οξειδωτικό stress ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η αρτηριακή υπέρταση, η μηχανική τάση που ασκείται κατά τη συστολή, ο σακχαρώ-δης διαβήτης, γενετικοί παράγοντες καθώς επίσης και η αύξηση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος. Σημαντικό ρόλο φαίνεται πως διαδραματίζουν και διάφοροι μικροοργανισμοί όπως τα χλαμύδια της πνευμονίας, ο ιός του απλού έρπητα, ο μεγαλοκυτταρικός ιός και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Ένας πιθανός τρόπος με τον οποίο οι μικροοργανισμοί τραυματίζουν το ενδοθήλιο είναι ο ακόλουθος: Μετά από κάποια λοίμωξη του αναπνευστικού με χλαμύδιο της πνευμονίας, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εισέρχονται από τους πνεύμονες στην κυκλοφορία, μεταναστεύουν και εγκαθίστανται στο ενδοθήλιο ή τα λεία μυϊκά κύτταρα, με αποτέλεσμα την πρόκληση των παθολογικών αλλοιώσεων στα αγγεία.

II) Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Χαρακτηρίζεται από αυξημένη σύνθεση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, ελαττωμένη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου στις λιποπρωτεΐνες και σε άλλες ουσίες του πλάσματος, εξασθένηση της θρομβοαντίστασης, προσκόλληση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων στην ενδοθηλιακή στιβάδα και υπερπλασία των κυτταρικών στοιχείων του αρτηριακού τοιχώματος.

Η βαρύτητα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του στεφανιαίου δικτύου, σε ορισμένες από τις οποίες παρατηρείται ενδοθηλιακή απογύμνωση (erosion).

Η διαταραχή στη σύνθεση των αγγειοδραστικών ουσιών που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, έχει ως αποτέλεσμα την εξασθένηση ή την κατάργηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοχάλασης, φαινόμενο το οποίο παρατηρείται τόσο στις αρχικές (τύποι I-III) όσο και στις προχωρημένες (τύποι IV-V) βλάβες. Έτσι η ακετυλοχολίνη,

η οποία όταν το ενδοθήλιο είναι φυσιολογικό έχει αγγειοδιασταλτική δράση προκαλεί αγγειοσύσπαση όταν υπάρχει αθηροσκληρυντική βλάβη. Τούτο αποδίδεται σε ελαττωμένη δραστηριότητα του NO, απότοκο: α) ελαττωμένης σύνθεσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς τις λείες μυϊκές ίνες, και β) ελαττωμένης διάχυσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς τις λείες μυϊκές ίνες, και γ) αυξημένης αποδόμησης από ανιόντα υπεροξειδίου που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα.

Η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, μεσολαβούμενη από το NO, την προστακυκλίνη, τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα, την αγγειοτασίνη II, και την ενδοθηλίνη, έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο και παγίδευση LDL στο αρτηριακό τοίχωμα. Η είσοδος των LDL διεκολύνεται από την αγγειοτασίνη II, τα επίπεδα της οποίας είναι αυξημένα σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Οι παγιδευμένες LDL οξειδώνονται (τροποποιημένες LDL) και στη συνέχεια προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα, στα οποία εισέρχονται από ειδικούς υποδοχείς (scavenger receptors).

Η είσοδος των LDL στα μακροφάγα, οδηγεί στο σχηματισμό υπεροξειδίων των λιπιδίων και διευκολύνει την συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης και την μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Η πρόσληψη των LDL από τα μακροφάγα, αρχικά προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες από την τοξική δράση των LDL.

III) Χρόνια φλεγμονή

Χαρακτηρίζεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων, μονοκυττάρων, T-λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων και παρατηρείται συνήθως σε περιοχές όπου η ροή του αίματος χαρακτηρίζεται από χαμηλή διατμητική τάση (shear stress) και είναι στροβιλώδης. Οι προαναφερθείσες συνθήκες ροής σε συνδυασμό με την παρουσία χημειοτακτικών μορίων, όπως οι τροποποιημένες LDL, επάγουν την έκφραση ειδικών μορίων (σελεκτίνες, διακυτταρικά προσκολλητικά μόρια, μόρια προσκολλητικά των αγγειακών κυττάρων κλπ) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων με επακόλουθο την προσκόλληση σε αυτά μονοκυττάρων και T-λεμφο-

κυττάρων. Στη συνέχεια τα μονοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα, υπό την επίδραση χημειοπροσελκυστικών μορίων (χημειοτακτική πρωτεΐνη 1, οστεοποντίνη, τροποποιημένες LDL κλπ), διέρχονται την ενδοθηλιακή στιβάδα και μεταναστεύουν στο εσωτερικό του αρτηριακού τοιχώματος. Οι αλληλεπιδράσεις των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων με τα χημειοπροσελκυστικά μόρια, αυξάνουν τον βαθμό ενεργοποίησης των εν λόγω κυττάρων, επάγουν κυτταρική υπερπλασία και περιχαράκωνουν την φλεγμονώδη αντίδραση στα σημεία των βλαβών. Η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων στις αθηροσκληρυντικές βλάβες, εξασφαλίζεται από παράγοντες όπως ο διεγερτικός παράγοντας των αποικιών κοκκιοκυττάρων – μακροφάγων (granulocyte – macro-

phage colony-stimulating factor) και η Ιντερλευκίνη II, αντιστοίχως. Αντίθετα, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η Ιντερφερόνη – γ, φαίνεται ότι προκαλούν απόπτωση των μακροφάγων και συμμετέχουν στο σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα των επιπλεγμένων βλαβών.

Αναπόσπαστο στοιχείο της φλεγμονώδους αντίδρασης και της αθηρογένεσης, αποτελεί η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, το εκτεθειμένο κολλαγόνο και τα μακροφάγα, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό επιφανειακού θρόμβου. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και εκκρίνουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι μαζί με την θρομβίνη συμβάλλουν στην υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και των μονοκυττάρων. Επιπρόσθετα από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνεται θρομβοξάνη A₂, η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, καθώς επίσης λευκοτριένια, τα οποία ενισχύουν την φλεγμονώδη αντίδραση.

IV) Αρτηριακή αναδιαμόρφωση

Εάν η φλεγμονώδης αντίδραση δεν εξουδετερώνει ή δεν απομακρύνει τα αίτια που τραυματίζουν και προκαλούν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, τότε αυτή συνεχίζεται επ' αόριστον με αποτέλεσμα: α) τη μετανάστευση λείων μυϊκών ινών από το μέσο χιτώνα στη φλεγμαίνουσα περιοχή του έσω χιτώνα, β) την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και γ) την παραγωγή από τις λείες μυϊκές ίνες κολλαγόνων I και III, ελαστίνης και γλυκοπρωτεϊνών που αποτελούν τη θεμέλιο ουσία της αθηροσκληρυντικής βλάβης και της προσδίδουν δομική σταθερότητα. Τα προαναφερθέντα καταλήγουν στο σχηματισμό *ενδιάμεσης* αθηροσκληρυντικής βλάβης, η οποία προκαλεί αύξηση του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος και συνοδεύεται από αύξηση της διαμέτρου του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας. Το φαινόμενο αυτό της αντιρροπιστικής αρτηριακής διάτασης κατά τη διάρκεια της προκαλούμενης από τη φλεγμονώδη εξεργασία αύξησης του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος ονομάζεται *αρτηριακή αναδιαμόρφωση* (arterial remodeling) και αποτρέπει την ελάττωση της διαμέτρου του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας.

V) Προχωρημένη αθηροσκληρυντική βλάβη

Η συνεχιζόμενη φλεγμονώδης αντίδραση προκαλεί την είσοδο μακροφάγων και λεμφοκυττάρων από το αίμα στο αρτηριακό τοίχωμα και τον πολλαπλασιασμό τους στην περιοχή της βλάβης. Η ενεργοποίηση των προαναφερθέντων κυττάρων προκαλεί την απελευθέρωση υδρολυτικών ενζύμων, κυτοκινών, χημειοκινών και αναπτυξιακών παραγόντων που αυξάνουν το μέγεθος της βλάβης και προκαλούν εστιακή νέκρωση. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι συσσώρευσης μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, μετανάστευσης και υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών και ο σχηματισμός ινώδους ιστού, προκαλούν αύξηση του μεγέθους και μεταβολή της δομής της αθηροσκληρυντικής βλάβης. Η προβολή της αθηρωματικής πλάκας μέσα στον αυλό του αγγείου γίνεται όταν το πάχος της πλάκας υπερβαίνει το 50% του φυσιολογικού αυλού του αγγείου. Μέχρι δηλαδή του πάχους αυτού, η πλάκα μεγεθύνεται μέσα στο τοίχωμα και λόγω της συνυπάρχουσας αναδιαμόρφωσης του αγγείου πρέπει να αποκτήσει σημαντικό μέγεθος ούτως ώστε να προβάλλει προς τον αυλό. Η αθηρωματική πλάκα αποκτά *ινώδη κάψα*, η οποία υπέρκειται του αποτελούμενου από λιπίδια και νεκρωτικό υλικό, *πυρήνα*. Εάν η κάψα είναι ισχυρή και έχει ικανοποιητικό πάχος, τότε η αθηρωματική πλάκα είναι σταθερή και δεν διατρέχει κίνδυνο ρήξης (σταθερή πλάκα).

VI) Απόφραξη του αυλού

Μπορεί να είναι σταδιακή ή απότομη. Η πρώτη οφείλεται σε προοδευτική αύξηση του μεγέθους της αθηροσκληρυντικής βλάβης, ενώ η δεύτερη σε ρήξη της

ινώδους κάψας και επαφή του αίματος με τον πυρήνα της αθηροσκληρυντικής βλάβης, ο οποίος είναι πλούσιος σε ιστικό παράγοντα (Tissue Factor, TF).

Ο ιστικός παράγοντας είναι μια γλυκοπρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους, η οποία ενεργοποιεί το εξωγενές σύστημα της πήξης και προκαλεί το σχηματισμό του ερυθρού θρόμβου. Εάν η διαδικασία της πήξης δεν ανασταλεί από το ενδογενές ινωδόλυσης ή από την χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών, ο ερυθρός θρόμβος θα αποφράξει πλήρως τον αυλό της στεφανιαίας αρτηρίας.

4.3. ΕΙΔΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Το ενδοθήλιο των αρτηριών, δεν αποτελεί έναν απλό φραγμό στη διέλευση του αίματος αλλά έναν ενδοκρινή αδέν που μεταξύ των άλλων επιτρέπει την ομαλή ροή του αίματος. Από τις πρώτες δεκαετίες της ζωής του ανθρώπου αρχίζει η αθηρωμάτωση των αγγείων, η οποία αρχικά προκαλεί διαταραχή της ροής λόγω μεταβολής της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Αναλυτικότερα, τα έμμορφα συστατικά του αίματος προσκολλώνται στο τοίχωμα του ενδοθηλίου, του οποίου η διαπερατότητα αυξάνει και επιτρέπει την είσοδο λευκών αιμοσφαιρίων και λιπιδίων κυττάρων στις εν τω βάθει στιβάδες. Υπάρχουν διάφορα είδη αθηροσκληρυντικών βλαβών, τα οποία μπορούν να συνυπάρχουν στις στεφανιαίες αρτηρίες ενός ασθενούς. Με βάση τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά οι εν λόγω βλάβες διακρίνονται στους εξής τύπους: ²³

Βλάβες τύπου I: Ονομάζονται και *αρχικές βλάβες*. Πρόκειται για εναποθέσεις λιπιδίων στον έσω χιτώνα που συνοδεύονται από αντιδραστικές συσσωρεύσεις μακροφάγων αφρωδών κυττάρων (μακροφάγων ή λείων μυϊκών κυττάρων που περιέχουν μεγάλη ποσότητα εστέρων χοληστερόλης, χοληστερόλη και φωσφολιπίδια)

Δεν είναι μακροσκοπικά ορατές (ανιχνεύονται μόνο με μικροσκοπικές ή χημικές μεθόδους) και δεν προκαλούν στένωση του αυλού. Ανευρίσκονται κρίως σε νεογνά και παιδιά αλλά μπορεί να παρατηρηθούν και σε ενήλικες.

Βλάβες τύπου II: Ονομάζονται και *λιπώδεις γραμμώσεις* και είναι μακροσκοπικά ορατές ως κιτρινωπές λωρίδες, ταινίες ή κηλίδες στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών. Αποτελούν εστιακές παχύνσεις του έσω χιτώνα και συνίστανται από αφρώδη κύτταρα και λεμφοκύτταρα T. Οι λιπώδεις γραμμώσεις δεν προκαλούν στένωση του αυλού, συνήθως εμφανίζονται στις στεφανιαίες αρτηρίες μετά την ηλικία των εννέα ετών και ο αριθμός τους αυξάνεται κατακόρυφα κατά την διάρκεια της εφηβείας. Οι βλάβες τύπου II διακρίνονται σε α) βλάβες τύπου II α, οι οποίες παρατηρούνται στις ίδιες περιοχές με τις βλάβες τύπου I και μπορεί να εξελιχθούν σε βλάβες τύπου III ή επιπλεγμένες βλάβες (βλέπε συνέχεια) και β) βλάβες τύπου II β, οι οποίες αποτελούν την πλειονότητα των βλαβών τύπου II, εμφανίζονται σε περιοχές όπου ο έσω χιτώνας είναι λεπτός και περιέχει λίγες λείες μυϊκές ίνες που είτε δεν εξελίσσονται, είτε εξελίσσονται βραδέως.

Βλάβες τύπου III: Ονομάζονται και *ενδιάμεσες βλάβες ή προαθηρώματα* διότι αποτελούν το μεταβατικό στάδιο μεταξύ των βλαβών τύπου II και των αθηρωμάτων (βλαβών τύπου IV). Χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα των βλαβών τύπου III είναι η παρουσία *εξωκυττάρων σταγονιδίων λίπους*. Οι βλάβες τύπου III περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα ελεύθερης χοληστερόλης, λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων, συγκριτικά με τις βλάβες τύπου II. Συνήθως εμφανίζονται μετά την εφηβεία και δεν προκαλούν στένωση του αυλού.

Βλάβες τύπου IV: Ονομάζονται και *αθηρώματα*. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία λιπώδη πυρήνα, δηλαδή μεγάλη ποσότητα εξωκυττάρου λίπους

(χοληστερόλης και εστέρων χοληστερόλης), που καταλαμβάνει μια εκτεταμένη και σαφώς αφοριζόμενη περιοχή του έσω χιτώνα. Ο λιπώδης πυρήνας είναι μακροσκοπικά ορατός και προκαλεί πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος, συνήθως χωρίς στένωση του αυλού. Η περιοχή μεταξύ του λιπώδους πυρήνα και της επιφάνειας της βλάβης περιέχει πρωτεο-γλυκάνες και μακροφάγα αφρώδη κύτταρα, μικρό αριθμό λείων μυϊκών ινών με ή χωρίς έγκλειστα σταγονίδια λίπους και ελάχιστη ποσότητα κολλαγόνου. Λόγω της σύστασής της η εν λόγω περιοχή χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επιφανειακών διαβρώσεων ή ρήξεων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβων. Οι τελευταίοι μπορεί να προκαλέσουν μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού του αγγείου.

Βλάβες τύπου V: Χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη ινώδους ιστού, κυρίως κολλα-γόνου, στη περιοχή του έσω χιτώνα που παρεμβάλλεται μεταξύ του λιπώδους πυρήνα και του αυλού της αρτηρίας (ινώδης κάψα). Όταν ο ινώδης ιστός παρατηρείται σε βλάβη με λιπώδη πυρήνα, η βλάβη χαρακτηρίζεται ως *τύπου Va ή ινοαθήρωμα*, ενώ όταν υπάρχει σε βλάβη με ασβέσωση του λιπώδους πυρήνα ή άλλων περιοχών χαρακτηρίζεται ως *ασβεστωμένη βλάβη ή βλάβη τύπου Vb*. Η απουσία λιπώδους πυρήνα χαρακτηρίζει τις *ινώδεις βλάβες ή βλάβες τύπου Vc*. Οι βλάβες τύπου V συνήθως προκαλούν στένωση του αυλού.

Βλάβες τύπου VI: Ονομάζονται και *επιπλεγμένες*. Πρόκειται για βλάβες τύπου IV ή V με ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά: α) επιφανειακές διαβρώσεις ή εξελκώσεις, β) ενδοτοιχωματική αιμορραγία και γ) επιφανειακή θρόμβωση. Μπορεί να προκαλέσουν οξεία απόφραξη του αυλού.

4.4. ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Οι αθηροσκληρυντικές βλάβες αυξάνουν σε μέγεθος κατά ώσεις. Έτσι η προοδευτική συσσώρευση υλικού μέσα στην αθηροσκληρυντική βλάβη διακόπτεται από περιόδους απότομης ανάπτυξης, οφειλόμενης σε επιφανειακή ρήξη και ενδοστεφανιαία θρόμβωση. Η εξέλιξη αυτή είναι απρόβλεπτη και συνήθως παρατηρείται σε αθηροσκληρυντικές βλάβες τύπου IV και Va, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη μεγάλης ποσότητας χοληστερόλης και λεπτής ινώδους κάψας (ασταθείς βλάβες). Ως εκ τούτου, οι αθηροσκληρωτικές πλάκες διακρίνονται σε σταθερές και ασταθείς με βάση των ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτών που έχουν ως εξής:

I) Σταθερές πλάκες : Χαρακτηρίζονται από τη παρουσία πυκνής ινώδους κάψας, που περιβάλλει τις βλάβες και τις προστατεύει από ρήξη υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων. Οι πλάκες αυτές εξαιτίας του μεγέθους και της προβολής τους στον αυλό της αρτηρίας, συνήθως προκαλούν στενωτικά φαινόμενα στο αγγείο, που κλινικά εκδηλώνονται με τις μορφές της χρόνιας στεφανιαίας νόσου και συνηθέστερα ως χρόνια στηθάγχη ή στηθάγχη προσπαθείας.

II) Ασταθείς πλάκες: Διακρίνονται από τη παρουσία λεπτής ινώδους κάψας, που περιβάλλει τις βλάβες και τις καθιστά «ευάλωτες» σε κάθε είδους τραυματισμό και ρήξη. Οι πλάκες αυτές είναι συνήθως μικρού μεγέθους, δεν προκαλούν ιδιαίτερα στενωτικά φαινόμενα στον αυλό του αγγείου, είναι δύσκολο σχετικά να ανιχνευθούν αγγειογραφικά, αλλά φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες.

Πράγματι, οι περισσότερες περιπτώσεις οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, προκαλούνται εξαιτίας «εκδοράς», υπερβολικής «λέπτυνσης» του τοιχώματος ή ρήξης της ινώδους κάψας, οι οποίες και συμβαίνουν στα πλάγια (αυχένα) της βλάβης και όχι στα κεντρικά της σημεία, σε θέσεις δηλαδή όπου αυτή εφάπτεται ή μεταπίπτει στο υγιές τοίχωμα (ενδοθήλιο) του αγγείου.

Πρέπει να τονισθεί ότι στις θέσεις αυτές συναθροίζονται και δραστηριοποιούνται μακροφάγα κύτταρα, που συμβάλλουν στη διαδικασία της αποκαλούμενης «απόπτωσης» και γενικότερης αποδόμησης της ινώδους κάψας. Η διεργασία αυτή γίνεται δια μέσου δραστηριοποίησης των μακροφάγων, μετά από διέγερσή τους από τα T- λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα τη παραγωγή ορισμένων «μεταλλοπρωτεϊνών» (όπως κολλαγονάσες, ελαστάσες, και ιστομυελυσίνες), οι οποίες προκαλούν αποδόμηση και «αστάθεια» της πλάκας αλλά και ενεργοποίηση του άνοσου παράγοντα (immune response) . Επίσης οι μεταβολές αυτές είναι δυνατό να συνοδεύονται από τη σύνθεση του ιστικού προθρομβωτικού παράγοντα, αλλά και άλλων αιμοστατικών παραγόντων, οι οποίοι τελικά αυξάνουν τη πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικών παραγόντων. Η περιγραφείσα διαδικασία ρήξης της πλάκας και της θρόμβωσης που ακολουθεί, θεωρείται ο υπεύθυνος μηχανισμός για τις μισές τουλάχιστον περιπτώσεις οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με πρωταγωνιστικό το ρόλο των αιμοπεταλίων .

Σε γενικές γραμμές και για λόγους εποπτικούς η ανάπτυξη των αθηροσκληρυντικών βλαβών μπορεί να υποδιαιρεθεί σε πέντε φάσεις ²⁴:

Η φάση 1: Παρατηρείται στις πρώτες δεκαετίες της ζωής και χαρακτηρίζεται από την ασυμπτωματική εμφάνιση βλαβών τύπου I-III σε περιοχές του στεφανιαίου δικτύου, όπου η ροή του αίματος είναι στροβιλώδης. Η ανάπτυξη των εν λόγω βλαβών επιταχύνεται από καταστάσεις όπως, η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα.

Η φάση 2: Χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαβών τύπου IV και Va. Η παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων στη φάση αυτή εξαρτάται από το βαθμό της προκαλούμενης από τη βλάβη στένωσης του αυλού της αρτηρίας. Εάν η στένωση δεν είναι σημαντική ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός, ενώ εάν είναι σημαντική εμφανίζονται συμπτώματα κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης (σταθερή στηθάγχη).

Η φάση 3: Χαρακτηρίζεται από ρήξεις στην επιφάνεια αθηροσκληρυντικών βλαβών τύπου IV και Va και από τη δημιουργία ενδοαυλικού μη αποφρακτικού θρόμβου, ο οποίος οδηγεί στο σχηματισμό επιπλεγμένης (τύπου VI) βλάβης. Όπως και στη φάση 2, ο ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή συμπτωματικός ανάλογα με την βαρύτητα της προκαλούμενης στένωσης του αυλού.

Η φάση 4: Ξεχωρίζει από την επιφανειακή ρήξη αθηροσκληρυντικών βλαβών τύπου και συνοδεύεται από την δημιουργία μεγάλου αποφρακτικού θρόμβου, ο οποίος συχνά αποφράσσει τον αυλό της στεφανιαίας αρτηρίας και προκαλεί την εμφάνιση συμπτωμάτων στην ηρεμία (έμφραγμα μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, ισχαιμικός αιφνίδιος θάνατος). Οι φάσεις 3 και 4 είναι παρόμοιες ως προς το είδος των αθηροσκληρυντικών βλαβών, αλλά διαφέρουν ως προς το μέγεθος του σχηματιζόμενου θρόμβου και τη συνοδό συμπτωματολογία.

Η φάση 5: Ακολουθεί την φάση 3 ή τη φάση 4 και χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία ασβεστωμένων (τύπος Vb) ή ινωτικών (τύπος Vc) βλαβών που προκαλούν σημαντική στένωση του αυλού και την εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την διάρκεια της κόπωσης.

Οι αθηροσκληρυντικές βλάβες της φάσης 5 μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη χωρίς επιφανειακή ρήξη είτε λόγω του μεγέθους τους είτε λόγω στάσης και σχηματισμού θρόμβου. Όμως οι αποφράξεις στη φάση 5 είναι συχνά ασυμπτωματικές, διότι σχηματίζονται με βραδύ ρυθμό και έτσι δύνεται η δυνατότητα άρδευσης της τροφοδοτούμενης από την αρτηρία περιοχής, από παράπλευρα αγγεία.

5. Η ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

5.1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Τα αιμοπετάλια προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Οι παράγοντες που ελέγχουν την παραγωγή των αιμοπεταλίων στο μυελό των οστών δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Η ουσία θρομβοποιητίνη, αυξάνει τον αριθμό των μεγακαρυοκυττάρων και το ποσό του κυτταροπλάσματός τους από το οποίο παράγονται τα αιμοπετάλια.²⁵

Τα αιμοπετάλια είναι απύρρηνα κύτταρα με σχήμα δίσκου και διάμετρο 1-2 μ. Στα παιδιά και στους ενήλικες ο αριθμός τους στο περιφερικό αίμα κυμαίνεται από 150.000 έως 400.000 mm³ και ο χρόνος ζωής τους είναι 8-10 ημέρες. Αποσύρονται από την κυκλοφορία με τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος στο ήπαρ και στο σπλήνα.

Τα αιμοπετάλια, παρά το γεγονός ότι είναι απύρρηνα κύτταρα, περιέχουν ποικιλία δομών και οργανιδίων με αλληλοεξαρτώμενες λειτουργίες και παραγωγή ενεργών συστατικών. Πιο συγκεκριμένα, η *μεμβράνη* είναι πλούσια σε λιπίδια και διαπερνάται από διάφορους κυτταρικούς υποδοχείς που περιλαμβάνουν διαμεμβρανικά τμήματα που είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μεσολαβητικών συστημάτων. Το *πυκνό σωληναριακό σύστημα* διατρέχει το αιμοπετάλιο και λειτουργεί ως ενδοκυττάρια αποθήκη ασβεστίου που αποτελεί ένα ενεργό μόριο με συμμετοχή σε πολλές, τόσο ενδοκυτταρικές όσο και εξωκυτταρικές διεργασίες.

Το *μικροσωληνώδες σύστημα* αποτελείται από τη πρωτεΐνη τομπουλίνη και λειτουργεί ως ένα συνεχές περιέλιγμα κάτω από τη κυτταρική μεμβράνη. Είναι υπεύθυνο για την επίτευξη του δισκοειδούς σχήματος (διαμόρφωση) του ανενεργού αιμοπεταλίου. Διάφοροι επιφανειακοί γλυκοπρωτεϊνικοί αιμοπεταλιακοί υποδοχείς μεσολαβούν στην αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με κυκλοφορούντα ή εξωκυττάρια μακρομόρια. Τα *πυκνά κοκκία* αποθηκεύουν ποσότητες σεροτονίνης διφωσφορικής και τριφωσφορικής αδενοσίνης (ADP, ATP) καθώς και ιόντων ασβεστίου. Τα *λυσosώματα* περιέχουν υδροξυλάσες που απελευθερώνονται μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα *κοκκία Α* περιέχουν ποικιλία πρωτεϊνών, μερικές εκ' των οποίων συνθέτονται εντός των αιμοπεταλίων, ενώ άλλες εισάγονται μέσω ενδοκυττάρωσης. Τέτοια μόρια είναι ο αιμοπεταλικός παράγοντας IV, η β-θρομβοσφαιρίνη, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, η P-σελεκτίνη που μεσολαβεί στην επίδραση των αιμοπεταλίων με μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα, ο παράγοντας V καθώς και ο παράγοντας Von Willebrand. Το *μικρολεπτονηματώδες σύστημα*, αποτελούμενο από μονομερή ακτίνης που πολυμερίζεται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και είναι υπεύθυνο για τη μεταβολή του σχήματος που υφίστανται τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και την ανάπτυξη ψευδοποδίων.

Το *ανοικτό σωληναριακό σύστημα* που είναι μια σειρά από εκκολπώσεις της κυτταρικής μεμβράνης που εξυπηρετούν την επικοινωνία μεταξύ αιμοπεταλιακής

επιφάνειας και κυτταροπλάσματος. Πιστεύεται ότι μέσω αυτού εξυπηρετείται η είσοδος και έξοδος των ουσιών από τα κοκκία -Α

Όταν προκληθεί τραυματική βλάβη του ενδοθηλίου ενός αγγείου και αποκάλυψη του κολλαγόνου της υπενδοθηλιακής στιβάδας, τότε προσκολλούνται στη περιοχή της βλάβης και στη συνέχεια απελευθερώνουν ADP που επάγει την περαιτέρω συγκόλληση τους ενώ από την απελευθέρωση σεροτονίνης και ισταμίνης αυξάνεται τοπικά ο τόνος του αγγείου, επάγεται δηλαδή τοπική αγγειοσυσπασση. Η θρομβοσθενίνη που περιέχουν συμβάλει στη συστολή του σχηματιζόμενου θρόμβου.

Παράγουν ακόμα παράγοντες που δρουν σε διάφορα στάδια της αιμόστασης, όπως τον παράγοντα I που επιταχύνει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, τον παράγοντα II που επιταχύνει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες, τον παράγοντα III που αποτελείται από φωσφολιπίδια και συμμετέχει στο σχηματισμό της θρομβοπλαστίνης, τον παράγοντα IV που εξουδετερώνει τη δράση της ηπαρίνης.

5.2. ΡΗΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

Τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα παρατηρούνται σε ασθενείς με ασταθής αθηροσκληρω-ντικές βλάβες τύπου IV και Va (φάση 2), καθώς επίσης και σε ασθενείς με επιπλεγμένες αθηροσκληρωτικές βλάβες τύπου VI (φάση 4).²⁶

Οι βλάβες τύπου IV και Va συνήθως δεν προκαλούν σημαντική στένωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας στην αγγειογραφία. Οι πρώτες περιέχουν μεγάλη ποσότητα εξωκυττάρων λιπιδίων αναμειγμένων με ινώδη ιστό και οι δεύτερες εξωκυττάρια πυρήνα αποτελούμενο από λιπίδια. Αμφότερες αφορίζονται από λεπτή ινώδη κάψα, η οποία εμποδίζει την επαφή του κυκλοφορούντος αίματος με το περιεχόμενο της αθηροσκληρωτικής βλάβης. Η ρήξη μιας βλάβης τύπου IV ή Va οδηγεί στο σχηματισμό ενδοαγγειακού θρόμβου και της επιπλεγμένης βλάβης τύπου VI. Οι βλάβες τύπου VI που ευθύνονται για τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεγάλου ενδαγγειακού θρόμβου. Τα δομικά, κυτταρικά, και μοριακά χαρακτηριστικά των αθηροσκληρωτικών βλαβών με προδιάθεση σε ρήξη αναγράφονται στον πίνακα

Η ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας οφείλεται τόσο σε παθητικά (μηχανικά) όσο και σε ενεργητικά (μη μηχανικά) αίτια.²⁷ Η παρουσία παθητικών μηχανισμών αναγνωρίζεται από το ότι η ρήξη συχνά συμβαίνει στα σημεία όπου η ινώδης κάψα είναι λεπτή. Ο όρος μηχανικά αίτια αναφέρεται σε δυνάμεις που ασκούνται στην πλάκα και οφείλονται στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας ή της έντασης της μυοκαρδιακής συστολής. Χαρακτηριστικές είναι οι ρήξεις των έκκεντρων πλακών στην περιοχή του ώμου, δηλαδή στην περιοχή όπου η βλάβη συνορεύει με το φυσιολογικό αρτηριακό τοίχωμα και η οποία υφίσταται την τη μέγιστη μηχανική καταπόνηση. Οι κύριοι μηχανικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη ρήξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης είναι :²⁸ α) η περιμετρική τοιχωματική τάση,

β) η εντόπιση, το μέγεθος και η σύσταση του λιπώδους πυρήνα και γ) τα χαρακτηριστικά της ροής του αίματος. Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα χαρακτηριστικά της πρόσκρουσης του ρέοντος αίματος στο εγγύς τμήμα της αθηροσκληρωτικής βλάβης, τα οποία, εκτός των άλλων, εξαρτώνται από τη διαμόρφωση και τη γωνίωση της αθηροσκληρωτικής βλάβης. Η παρουσία ενεργητικών μηχανισμών που οδηγούν σε ρήξη αναγνωρίζεται από το ότι οι αθηροσκληρωτικές βλάβες των ασθενών με οξύ ισχαιμικό σύνδρομο είναι πλούσιες σε μακροφάγα, τα οποία αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία με φαγοκυττάρωση και με την έκκριση ενζύμων (ενεργοποιητές πλασμινογόνου, μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιου ουσίας [κολλαγενάση γελατινάση, στρομελυσίνη] τα οποία προκαλούν λέπτυνση της ινώδους κάψας και

προδιαθέτουν σε ρήξη. Η είσοδος, η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός των μονοκυττάρων / μακροφάγων στις αθηροσκληρυντικές βλάβες εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως τα ενδοθηλιακά προσκολλητικά μόρια (VCAM-1, και ICAM), τα οποία προκαλούν την παραγωγή διαφόρων πεπτιδίων που ονομάζονται κυτοκίνες ή κυτταροκίνες. Τέτοια μόρια είναι η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP-1), ο διεγερτικός παράγοντας των αποικιών των μονοκυττάρων

(M-CSF) και οι ιντερλευκίνες 1,2 και 6. Τα εισερχόμενα μακροφάγα φαίνεται τελικά ότι υφίστανται αποπτωτικό θάνατο, ακολουθούμενο από τη διασπορά μεμβρανικών μικροσωματιδίων, την έκθεση φωσφατιδυλσερίνης στην κυτταρική επιφάνεια και την εμφάνιση θρομβογόνου δραστηριότητας. Η διασπορά των μεμβρανικών μικροσωματιδίων ευθύνεται για την δραστηριότητα του ιστικού παράγοντα (tissue factor) και είναι από τους κύριους πρωταγωνιστές της έναρξης του καταρράκτη της πήξης μετά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.

Εκτός από τα μακροφάγα, στις αθηροσκληρυντικές βλάβες που έχουν υποστεί ρήξη ανευρίσκονται σιτευτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα. Τα πρώτα παρατηρούνται στην περιοχή του ώμου της αθηροσκληρυντικής βλάβης, που εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα (τρυπτάση, χυμάση), τα οποία ενεργοποιούν τις προενζυμικές μορφές των μεταλλοπρωτεϊνών, ενώ ο ρόλος των δευτέρων δεν έχει αποσαφηνισθεί.

5.3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η ρήξη ή διάβρωση της αθηροσκληρυντικής βλάβης ακολουθείται από το σχηματισμό ενδαγγειακού θρόμβου, ο βαθμός και η διάρκεια εναπόθεσης του οποίου στο αρτηριακό τοίχωμα εξαρτάται από τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες. (βλέπε πίνακα 5).

ΤΟΠΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Δομική διαταραχή βλάβης (διάβρωση , εξέλκωση)	Χοληστερόλη
Βαθμός στένωσης (μεταβολή γεωμετρίας)	Κατεχολαμίνες (κάπνισμα, stress)
Ιστικό υπόστρωμα (πλάκα πλούσια σε λιπίδια)	Ινωδογόνο, διαταραχή ινωδόλυσης
Επιφάνεια υπολειπόμενου θρόμβου (υποτροπή)	Λοιμώξεις (Chlamydia, CMV, H.P)
Αγγειοσύσπαση (αιμοπετάλια ,θρομβίνη)	

Πίνακας 5: Παράγοντες που προδιαθέτουν σε θρόμβωση (CMV= Κυτταρομεγαλοϊός- H.P.= Ελικοβακτηρίδιο πυλωρού)

Έτσι, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο θρόμβος είτε λύεται μερικά, είτε οργανώνεται στα πλαίσια μιας επουλωτικής διεργασίας. Λιγότερο συχνά προκαλείται υπολική ή ολική απόφραξη του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας που οδηγεί σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σύμφωνα με in vitro μελέτες, το πιο θρομβογόνο συστατικό της αθηρωματικής πλάκας είναι ο λιπιδικός πυρήνας, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας του σε ιστικό παράγοντα, μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, παραγόμενη κυρίως από τα μακροφάγα της αθηροσκληρυντικής πλάκας.

Κεντρικό ρόλο στο μηχανισμό που οδηγεί στη δημιουργία αρτηριακού θρόμβου μετά από ρήξη ή διάβρωση μιας αθηρωματικής πλάκας και γενικότερα μετά από κάθε τραυματισμό του αρτηριακού τοιχώματος, διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια.²⁹

Στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων υπάρχουν επιφανειακά συμπλέγματα γλυκοπρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια των ιντεγκρινών και συνδέονται με πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας του αγγειακού ιστού. Οι δύο κύριοι μεμβρανικοί υποδοχείς των αιμοπεταλίων είναι το σύμπλεγμα Gp Ib – IX για τον παράγοντα von Willebrand (vWF) και το σύμπλεγμα Gp Ia – IIa για το κολλαγόνο. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ vWF και υποδοχέα Gp Ib – IX οδηγούν σε αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και εμφάνιση ψευδοποδίων, προάγοντας έτσι τη συσσώρευση αιμοπεταλίων το σημείο του τραυματισμού. Η σύνδεση του κολλαγόνου με τον υποδοχέα Gp Ia – IIa οδηγεί σε βιοχημικές αλλαγές που σηματοδοτούν την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση, κύριο χαρακτηριστικό της οποίας είναι η ενεργοποίηση του υποδοχέα Gp IIb – IIIa στον οποίο προσδένονται τα μόρια ινωδογόνου.³⁰ Ένα μόριο ινωδογόνου μπορεί να συνδεθεί με δύο αιμοπετάλια σχηματίζοντας έτσι γέφυρες μεταξύ γειτονικών αιμοπεταλίων. Ακολουθεί η εξαρτημένη από το ATP σύντηξη των α και δ κοκκίων με την αιμοπεταλιακή μεμβράνη και η απελευθέρωση ουσιών με βιολογική δράση στη προσκόλληση αιμοπεταλίων (vWF), στη συσσώρευση αιμοπεταλίων (ADP, σεροτονίνη, ινωδογόνο) στο σχηματισμό πήξης (παράγοντας V-Va), στην αναστολή της δράσης της ηπαρίνης (παράγοντας 4 των αιμοπεταλίων) και στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών (αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, β- αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού). Η απελευθέρωση του περιεχομένου των α- κοκκίων οδηγεί στην έκφραση της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, μιας ιντεγκρίνης που προάγει την προσκόλλησή τους σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα που εκφράζουν το ειδικό μόριο σύνδεσης.

Όλες οι βιοχημικές μεταβολές που συνοδεύουν την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση συμβαίνουν έπειτα από την αλληλεπίδραση του εκάστοτε αγωνιστή με ειδική G πρωτεΐνη συνδεδεμένη με τον επιφανειακό υποδοχέα. Για παράδειγμα, αγωνιστές όπως η θρομβίνη ενεργοποιούν τη φωσφολιπάση C μέσω G πρωτεϊνών, γεγονός που οδηγεί στη υδρόλυση της 4,5, διφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης σε διαγλυκερόλη και 1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη. Οι ενώσεις αυτές οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου το οποίο μαζί με τη διακυγλυκερόλη δρουν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι που ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C και προάγουν την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A2. Τα γεγονότα αυτά ενισχύουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα Gp IIb – IIIa, τη σύνδεση του ινωδογόνου και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων με μηχανισμό που δεν έχει αποσαφηνισθεί.

Η φωσφολιπάση A2 καταλύει την αποδέσμευση αραχιδονικού οξέως από τα φωσφολιπίδια της αιμοπεταλιακής μεμβράνης και το αραχιδονικό οξύ, μέσα από μια ενζυμική οδό εξαρτημένη από την κυκλοοξυγενάση, μεταβολίζεται σε θρομβοξάνη A2, έναν ασθενή αιμοπεταλιακό αγωνιστή που κινητοποιεί επιπρόσθετα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Η αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση περιορίζεται τόσο από προϊόντα των ιδίων των αιμοπεταλίων (cAMP, cGMP) όσο και από προϊόντα των ενδοθηλιακών κυττάρων (NO και PGI2 λόγω αύξησης των ενδοαιμοπεταλικών συγκεντρώσεων cGMP και cAMP αντίστοιχα).

Παράλληλα με τη διεργασία σχηματισμού του αιμοπεταλικού βύσματος, κινητοποιείται και ο μηχανισμός πήξης του αίματος, χαρακτηριζόμενος από ενδογενή, εξωγενή και κοινή οδό.³¹ Η ενδογενής οδός, στην οποία συμμετέχουν μόνο παράγοντες του πλάσματος, καταλήγει σε πρωτεολυτική ενεργοποίηση του

παράγοντα X σε Xa μέσω του συμπλέγματος της τενάσης (παράγοντας VIIIa - παράγοντας IXa), παρουσία ιόντων ασβεστίου και φωσφολιπιδίων της επιφάνειας των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Στην εξωγενή οδό απαραίτητος είναι ο ιστικός παράγοντας ο οποίος σχηματίζει σύμπλεγμα με τον παράγοντα VIIa παρουσία ιόντων ασβεστίου. Το σύμπλεγμα ιστικός παράγοντας – παράγοντας VIIa συνδέεται με τον παράγοντα X με συνέπεια την ενεργοποίηση του τελευταίου. Ο παράγοντας Xa μετατρέπει τη προθρομβίνη σε θρομβίνη (κοινή οδός). Η αντίδραση αυτή προαπαιτεί το σχηματισμό συμπλέγματος του παράγοντα Xa με τον παράγοντα Va παρουσία ιόντων ασβεστίου και φωσφολιπιδίων της επιφάνειας των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Η παραγόμενη θρομβίνη είναι ένας ισχυρός αυτοκαταλυτικός αιμοπεταλικός αγωνιστής , καθώς τα ίδια τα αιμοπετάλια που ενεργοποιεί είναι παραγωγοί θρομβίνης. Κεντρική σημασία έχει η δράση της θρομβίνης στο ινωδογόνο, που το μετατρέπει σε μονομερές του ινώδους. Το τελευταίο πολυμερίζεται αυτόματα σχηματίζοντας δίκτυα ινικής. Η ρύθμιση του μηχανισμού πήξης γίνεται σε διάφορα επίπεδα. Έτσι ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor – pathway inhibitor) αναστέλλει τις αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχει ο ιστικός παράγοντας, η αντιθρομβίνη (A-III), αναστέλλει τα περισσότερα από τα ένζυμα που συμμετέχουν στο μηχανισμό της πήξης, η πρωτεΐνη C τροποποιεί τη δραστηριότητα των παραγόντων VIIIa & Va και η πρωτεΐνη C ενισχύει την αντιπηκτική δραστηριότητα της πρωτεΐνης C.

Με το σχηματισμό του θρόμβου δημιουργούνται οι προϋποθέσεις λύσης του. Η ινωδόλυση πραγματοποιείται από το ένζυμο *πλασμίνη*, το οποίο παράγεται από περιορισμένη πρωτεόλυση μιας πρωτεΐνης του πλάσματος του *πλασμινογόνου*, με τη δράση κυρίως του ενζύμου ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t PA:tissue plasminogen activator). Ο t PA συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα από τα οποία παράγεται και ο αναστολέας που τον εξουδετερώνει. Η αποτελεσματική ενδογενής ινωδόλυση προϋποθέτει την ταχεία απελευθέρωση του tPA από το αγγειακό ενδοθήλιο. Η λύση του θρόμβου είναι πολύ πιο αποτελεσματική όταν ο t PA ενσωματώνεται στο θρόμβο κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του και όχι εκ των υστέρων. Η ικανότητα απελευθέρωσης tPA από το ενδοθήλιο είναι ελαττωμένη στους καπνιστές και αυτό αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό μέσου του οποίου το κάπνισμα προκαλεί οξέα στεφανιαία επεισόδια. Αξίζει να σημειωθεί ότι το κεντρικό στοιχείο της αιμόστασης, το ενεργοποιημένο αιμοπετάλιο, και το κεντρικό στοιχείο της πήξης, η θρομβίνη, αλληλοεξαρτώνται.

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ Ο.Ι.Σ. ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

6.1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η διάγνωση ενός Ο.Ι.Σ. και κυρίως αυτή της ασταθούς στηθάγχης είναι πρωτίστως κλινική, βασισμένη στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού.

Αναζητούνται τα κριτήρια στα οποία βασίζεται η ταξινόμηση κατά Braunwald, ενώ θα πρέπει να θυμόμαστε ότι πολλές φορές προηγείται η εκδήλωση προειδοποιητικών, μη ειδικών συμπτωμάτων όπως ανεξήγητη κόπωση, δύσπνοια και άτυπα προκάρδια άλγη. Επίσης πολλοί ασθενείς (συνήθως οι νεότεροι ηλικίας 25-40 ετών) παρουσιάζουν υποβαθμισμένα τα συμπτώματά τους, ενώ οι ηλικιωμένοι (>75 ετών) πολύ συχνά εκδηλώνουν άτυπη συμπτωματολογία (δύσπνοια, εύκολη κόπωση, συγκοπή). Άτυπη συμπτωματολογία είναι επίσης συνηθισμένη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, και άνοια. Τέλος είναι ευρέως γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν λιγότερο συχνά επώδυνα επεισόδια ισχαιμίας.³²

6.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ο κύριος σκοπός της φυσικής εξέτασης είναι να αναγνωρισθούν πιθανά αίτια που ευθύνονται για της εκδήλωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, όπως μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση ή θυρεοτοξίκωση ή άλλα αίτια του πίνακα 3. Ταυτόχρονα γίνεται εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης και έλεγχος για τυχόν συνύπαρξη παθολογικών καταστάσεων που μπορεί άμεσα να επηρεάζουν ή να επηρεάζονται από την εκδήλωση Ο.Ι.Σ. (π.χ. πνευμονοπάθεια, νεφροπάθεια) καθώς και αναζήτηση και αποκλεισμός μη καρδιακών αιτιών εκδήλωσης της συμπτωματολογίας.

Πρέπει να τονισθεί ότι η φυσική εξέταση συχνά δεν καταδεικνύει παθολογικά ευρήματα, αλλά το γεγονός αυτό δεν θα πρέπει να μας καθησυχάζει.

Η εξέταση ξεκινά με μέτρηση ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση στο δεξιό και αριστερό άνω άκρο, σφύξεις, θερμοκρασία, αναπνοές)

Σχετικά συχνά μπορεί να διαπιστωθεί τέταρτος καρδιακός τόνος λόγω έντονης κολπικής συστολής από τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Επίσης επί συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι συνηθέστερος ο τρίτος καρδιακός τόνος. Λόγω εξασθένησης της καρδιακής συστολής μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση της έντασης του πρώτου καρδιακού τόνου, ενώ επί ισχαιμίας θηλεοειδούς μυός μπορεί να εμφανισθεί συστολικό φύσημα ανεπάρκειας μιτροειδούς.

Η παρουσία συμπτωμάτων και σημείων αιμοδυναμικής αστάθειας (δύσπνοια, ορθόπνοια, υπόταση, φύσημα μιτροειδικής ανεπάρκειας κλπ) συνοδεύεται από δυσμενή πρόγνωση και αποτελεί λόγο ταχύτερης και επιθετικότερης αντιμετώπισης αφού παρά το γεγονός ότι η βιβλιογραφία για τη καρδιογενή καταπληξία εστιάζεται στο STEMI, οι μελέτες SHOCK,³³ GUSTO II³⁴, και PURSUIT έχουν δείξει ότι η καρδιογενής καταπληξία παρατηρείται σε ποσοστό έως 5% σε ασθενείς με NSTEMI με θνητότητα που υπερβαίνει το 60%.

6.3. ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ (ΗΚΓ)

Αποτελεί το βασικότερο και πρωϊμότερο διαγνωστικό εργαλείο συμβάλλοντας στην αναγνώριση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, στη διαφορική διάγνωση των μορφών των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων και στο καθορισμό της πρόγνωσης.

Ιδανικά θα πρέπει να διενεργείται το αργότερο εντός δεκαλέπτου από την άφιξη σε υγειονομικό σχηματισμό και να ερμηνεύεται από καρδιολόγο.³⁵

Ιδιαίτερη αξία έχει η καταγραφή ενός ΗΚΓ στη διάρκεια συμπτωματολογίας, αφού παροδικές μεταβολές του ST διαστήματος (μεγαλύτερες ή ίσες με 0,05 mV) που υποχωρούν με την ύφεση των συμπτωμάτων του ασθενούς, υποδηλώνουν σαφέστατα την παρουσία οξείας ισχαιμίας και την πολύ υψηλή πιθανότητα υποκείμενης σοβαρής στεφανιαίας νόσου. Η διαγνωστική ακρίβεια αυξάνεται εάν υπάρχουν παλιότερα ΗΚΓφήματα προς σύγκριση καθώς και με επαναλαμβανόμενες καταγραφές κατά το πρώτο 24ωρο.³⁶

Συχνότερα απαντάται η απόκλιση του διαστήματος ST (παροδική ανάσπαση ή κατάσπαση 1 mm ή περισσότερο σε δύο ή περισσότερες γειτονικές απαγωγές) καθώς και η αναστροφή του επάρματος T (>1 mm στις απαγωγές με υψηλό έπαρμα R) οι οποίες είναι συνήθως παροδικές. Η παραμονή τέτοιων αλλοιώσεων για περισσότερο από 12 ώρες συνηγορεί για εξέλιξη σε έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος.

Ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και αναστρέψιμη κατάσπαση του ST διαστήματος έχουν αυξημένη δραστηριότητα θρομβίνης, η οποία αντανάκλα στα αυξημένα επίπεδα ινωδοπεπτιδίων και στην ύπαρξη βλαβών που υποδηλώνουν θρόμβωση στη στεφανιαία αγγειογραφία.³⁷

Η εκσεσημασμένη (μεγαλύτερη από 0,2 mV) συμμετρική αναστροφή του κύματος T στις προκάρδιες απαγωγές υποδηλώνει ισχυρά τη παρουσία οξείας ισχαιμίας οφειλόμενης σε σημαντική στένωση του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Οι ασθενείς αυτοί συχνά εμφανίζουν υποκινησία του προσθίου τοιχώματος.³⁸

Οι μη ειδικές μεταβολές του κύματος T και του διαστήματος ST, που συνήθως ορίζονται ως απόκλιση του διαστήματος ST μικρότερη από 0,05mV ή αναστροφή του T μικρότερη ή ίση από 0,2 mV δεν προσφέρουν ιδιαίτερες πληροφορίες.

Ελάχιστη (<0,05 m V) κατάσπαση είναι δύσκολα αξιολογήσιμη στη κλινική πράξη, όμως η έκδηλη >1 mm (0,1 m V) κατάσπαση του ST σχετίζεται με 11% πιθανότητα θανάτου ή εμφράγματος στους επόμενους 12 μήνες, ενώ εάν η κατάσπαση είναι >2mm ο κίνδυνος θανάτου εξαπλασιάζεται.³⁹

Η παρουσία κυμάτων Q τα οποία είναι μεγαλύτερα ή ίσα από 0,04s , βοηθούν επίσης σε μικρότερο βαθμό στη διάγνωση της ΑΣ αφού υποδηλώνοντας παλαιό έμφραγμα, υποδεικνύουν αυξημένη πιθανότητα σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Τα μεμονωμένα κύματα Q στην απαγωγή III μπορεί να αποτελούν φυσιολογικό εύρημα, ιδιαίτερα επί απουσίας διαταραχών επαναπόλωσης στις υπόλοιπες κατώτερες απαγωγές.

Η παρουσία εντελώς φυσιολογικού ΗΚΓ σε ασθενή με θωρακικό άλγος δεν αποκλείει την πιθανότητα Ο.Ι.Σ. καθώς ποσοστό 1 % έως 6% αποδεικνύεται ότι τελικά υπέστησαν έμφραγμα (NSTEMI) ενώ ποσοστό ίσο ή μεγαλύτερο του 4% θα αποδειχθεί ότι έχουν ασταθή στηθάγχη. Τα παραπάνω έχουν επιβεβαιωθεί αφού μελέτες έδειξαν ότι ποσοστό περί το 5% ασθενών με φυσιολογικό ΗΚΓ που έλαβαν εξιτήριο από το τμήμα επείγτων, είχαν τελικώς υποστεί οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.⁴⁰

Πρέπει να σημειωθεί ότι τέτοιες περιπτώσεις συχνά έχουν ως αιτία ισχαιμία στη κατανομή της περισπώμενης αρτηρίας που μπορεί να μη καταδειχθεί στο 12 απαγωγών ΗΚΓ , αλλά να ανιχνευθεί στις απαγωγές V4R V3R και V7-V9. Επίσης παροδικά επεισόδια σκελικού αποκλεισμού μπορούν να καταγραφούν κατά τη διάρκεια ισχαιμικών επεισοδίων.

Κατά την αξιολόγηση του ΗΚΓ πρέπει να λαμβάνονται υπόψη άλλες αιτίες που μπορεί να ευθύνονται για τις μεταβολές του διαστήματος ST και του κύματος T.

(περικαρδίτιδα , διαχωριστικό ανεύρυσμα πρώιμη αναπόλωση, Prinzmetal , WPW, τρικυκλικά αντικαταθληπτικά ή φαινοθειαζίνες).

Διάφοροι ερευνητές έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος θανάτου και συμβαμάτων μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τη φύση των ΗΚΓ μεταβολών. Ασθενείς με αποκλεισμό σκέλους, βηματοδοτούμενο ρυθμό και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, εμφανίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, ακολουθούμενοι από τους ασθενείς με διαταραχές του ST διαστήματος. Τον χαμηλότερο κίνδυνο παρουσιάζουν οι ασθενείς με μεμονωμένη αναστροφή του κύματος T , όπως επίσης και αυτοί με φυσιολογικό ΗΚΓ.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω προγνωστικές πληροφορίες με βάση το ΗΚΓ αποτελούν ανεξάρτητο δείκτη της πιθανότητας θανάτου ακόμα και μετά τη προσαρμογή με βάση τα κλινικά ευρήματα και τις μετρήσεις των καρδιακών δεικτών.

Επίσης το μέγεθος και η έκταση των ΗΚΓ αλλοιώσεων παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες. Οι Lloyd -Jones et al ⁴¹ ανέφεραν ότι η διάγνωση οξέος Q εμφράγματος ήταν 3 έως 4 φορές πιθανότερη σε ασθενείς με ισχαιμικού τύπου δυσφορία που είχαν σε τρεις ή περισσότερες απαγωγές κατάσπαση του ST διαστήματος μεγαλύτερη ή ίση από 0,2 m V. Ερευνητές από την TIMI III ανέφεραν ότι η συχνότητα εμφάνισης θανάτου ή νέου εμφράγματος εντός ενός έτους σε ασθενείς με κατάσπαση του ST μεγαλύτερη ή ίση από 0,05 m V ήταν 16,3% σε σύγκριση με 6,8% σε ασθενείς με μεμονωμένες μεταβολές του κύματος T και 8,2% σε ασθενείς χωρίς ΗΚΓ μεταβολές.

Στην ίδια μελέτη η αρνητικοποίηση των κυμάτων T σε περισσότερες από 5 απαγωγές σε ασθενείς με ΑΣ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.

Δεδομένου ότι ένα ΗΚΓ -12 απαγωγών παρέχει μόνο μια στιγμιαία εικόνα μιας δυναμικής διεργασίας, μελετήθηκε η αξία της λήψης διαδοχικών ΗΚΓ ή της συνεχούς παρακολούθησης του ST διαστήματος. Παρόλο που τα διαδοχικά ΗΚΓ φήματα αυξάνουν τη δυνατότητα διάγνωσης ενός εμφράγματος, οι διαδοχικές μετρήσεις των καρδιακών δεικτών είναι αυτές που συνεισφέρουν περισσότερο.⁴²

6.4 ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ

Το 85% των επεισοδίων σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη δεν προκαλεί την εμφάνιση στηθαγχικής συμπτωματολογίας (σιωπηλή ισχαιμία) και αποκαλύπτεται από τις συνοδούς ισχαιμικές μεταβολές του διαστήματος ST και του κύματος T. Είναι προφανές ότι αυτές οι μεταβολές μπορούν να αποκαλυφθούν μόνο με παρατεταμένη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.

Σε παλαιότερες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε καταγραφή με Holter, βρέθηκε ότι το 60% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη που δεν λαμβάνει ασπιρίνη και το 5-20% των ασθενών που λαμβάνει ασπιρίνη, εμφανίζουν ισχαιμικού τύπου αποκλίσεις του ST και του T που δε συνοδεύονται από στηθαγχικά ενοχλήματα. Η μέθοδος αυτή λόγω της of-line ανάλυσης της δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς και διαφοροδιαγνωστικούς σκοπούς σε ασθενείς με Ο.Ι.Σ. και παραμένει χρήσιμη για την εκτίμηση της πρόγνωσης.

Τελευταία χρησιμοποιούνται υπολογιστικά πολυαπαγωγικά ηλεκτροκαρδιογραφικά συστήματα που επιτρέπουν τη συνεχή καταγραφή και ταυτόχρονη ανάλυση (on line) και κατέδειξαν ότι 15-30% των ασθενών με NSTEMI-ACS παρουσιάζουν δυναμικές μεταβολές του ST και πρωτίστως κατάσπαση του διαστήματος ST.⁴³ Οι πληροφορίες αυτές φαίνεται να προσθέτουν επιπρόσθετη προγνωστική αξία και μάλιστα ανεξάρτητη των πληροφοριών του ΗΚΓ ηρεμίας και των βιοχημικών δεικτών, αλλά η κλινική τους χρησιμότητα απαιτεί επιπρόσθετη διευκρίνιση.

6.5 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες είναι χρήσιμοι τόσο για τη διάγνωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης όσο και για την εκτίμηση της πρόγνωσης.

Η απώλεια της ακεραιότητας της μεμβράνης των μυοκυττάρων που υφίστανται νέκρωση, έχει ως αποτέλεσμα τη διάχυση ενδοκυττάρων μακρομορίων στο διάμεσο χώρο και ακολούθως στα λεμφαγγεία και τη μικροκυκλοφορία της καρδιάς.⁴⁴ Τελικά τα μακρομόρια αυτά που συνολικά ονομάζονται βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες, ανιχνεύονται στη περιφερική κυκλοφορία.

Ένας δείκτης μυοκαρδιακής βλάβης που ανιχνεύεται στη κυκλοφορία, θεωρείται ιδανικός όταν βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο μυοκάρδιο ενώ απουσιάζει από εξωκαρδιακούς ιστούς.⁴⁵ Πρέπει να ελευθερώνεται ταχέως στη κυκλοφορία μετά από βλάβη του μυοκαρδίου και τα μετρούμενα επίπεδά του να είναι ευθέως ανάλογα με την έκταση της βλάβης του μυοκαρδίου. Τέλος ο δείκτης πρέπει να παραμένει στο αίμα για επαρκές χρονικό διάστημα ώστε να εξασφαλίζεται ένα επαρκές χρονικό παράθυρο και να ανιχνεύεται με μια απλή και ταχεία τεχνική με όσο το δυνατό μικρότερο κόστος.

A) Κρεατινική κινάση

Η CK-MB αποτελείσε έως πριν λίγα χρόνια τον κύριο καρδιακό δείκτη ορού για την εκτίμηση των Ο.Ι.Σ.. Είναι κυτταρικό ισόένζυμο μοριακού βάρους 84.000 και τα επίπεδα του οποίου στο πλάσμα αυξάνουν 2-4 ώρες μετά από μυοκαρδιακή νέκρωση

Ο ακριβής προσδιορισμός της γίνεται με δοκιμασία μάζας ή δραστηριότητας.

Ποσοστό CK-MB / CK ολική >6% υποδηλώνει μυοκαρδιακή νέκρωση. Παρουσιάζει όμως αρκετούς περιορισμούς. Έτσι τα χαμηλά επίπεδα CK-MB στο αίμα υγιών ατόμων περιορίζουν την ειδικότητά της για την ανίχνευση μυοκαρδιακής νέκρωσης.

Επίσης μπορεί να βρεθεί αυξημένη σε περιπτώσεις σοβαρής βλάβης των σκελετικών μυών. Έτσι αυξημένα επίπεδα της μπορούν να παρατηρηθούν σε μυϊκό τραυματισμό, ενδομυϊκή ένεση, καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, ή καρδιονάταξη με απινίδωση.⁴⁶

Από τις ισομορφές της CK-MB μόνο η CK-MB-2 υπάρχει στο μυοκάρδιο, ενώ η CK-MB-1 βρίσκεται στο πλάσμα. Απόλυτη τιμή CK-MB-2 μεγαλύτερη από 1 U/L και λόγος CK-MB -2 / CK-MB -1 μεγαλύτερος από 1,5 παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία για τη διάγνωση εμφράγματος εντός των πρώτων 6 ωρών σε σύγκριση με τις συμβατικές αναλύσεις της CK-MB, αλλά οι δοκιμασίες αυτές παρουσιάζουν την ίδια έλλειψη ειδικότητας για το μυοκάρδιο.⁴⁷

B) Καρδιακές τροπονίνες

Το σύμπλεγμα της τροπονίνης αποτελείται από τρεις υπομονάδες: την TnT, την TnI και την TnC.⁴⁸ Οι αλληλουχίες των αμινοξέων των σκελετικών και καρδιακών ισομορφών της TnT και της TnI, παρουσιάζουν επαρκείς διαφορές με αποτέλεσμα να έχει επιτευχθεί η ανάπτυξη αναλύσεων που στηρίζονται σε μονοκλωνικά αντισώματα, με σκοπό την ανίχνευση της καρδιακής TnT (cTnT) και της καρδιακής TnI ((cTnI))

Δεδομένου ότι ο καρδιακός μύς και οι λείοι μύες έχουν τις ίδιες ισομορφές cTnC, δεν έχουν αναπτυχθεί αναλύσεις που να επιτρέπουν την εκλεκτική μέτρηση της cTnC για κλινικούς σκοπούς. Συνεπώς με τον όρο καρδιακές τροπονίνες ως βιοχημικούς δείκτες αναφερόμαστε στην είτε στην cTnT είτε στην cTnI ή και στις δύο.

Με τις διαθέσιμες μεθόδους ανάλυσης και οι δύο αυτές ισομορφές έχουν την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση καρδιακής βλάβης. Έτσι η επιλογή θα πρέπει να γίνεται με βάση το κόστος και τη διαθεσιμότητα της κάθε Κλινικής.

Δεδομένου ότι και οι δύο αυτές τροπονίνες δεν ανιχνεύονται γενικά στο αίμα υγιών ατόμων, το όριο πάνω από το οποίο τα επίπεδά τους θεωρούνται αυξημένα, έχει τεθεί λίγο πάνω από το ανώτερο όριο της ανάλυσης για τον υγιή πληθυσμό, οδηγώντας ορισμένους ερευνητές στη χρήση του όρου «μικρή μυοκαρδιακή βλάβη» ή «μικροέμφρακτο» για τους ασθενείς με αυξημένη τροπονίνη αλλά όχι και CK-MB στο αίμα ενώ υπήρξαν και αναφορές περιστατικών όπου υπήρξε και ιστολογική επιβεβαίωση.⁴⁹

Υπολογίζεται ότι περίπου 30% των ασθενών που παρουσιάζονται με πόνο ηρεμίας, χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST θα είχαν λανθασμένα διαγνωσθεί ως ασταθής στηθάγχη λόγω των φυσιολογικών επιπέδων της CK-MB, ενώ πλέον με βάση την αύξηση της τροπονίνης διαγιγνώσκεται NSTEMI.

Παρόλο που οι τροπονίνες είναι ακριβείς στην αναγνώριση μυοκαρδιακής νέκρωσης, η νέκρωση αυτή, δεν είναι απαραίτητα αποτέλεσμα αθηροσκληρωτικής νόσου.

Τα αυξημένα επίπεδα τροπονινών προσφέρουν προγνωστικές πληροφορίες πέραν από εκείνες που παρέχονται από τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, το ΗΚΓ και τη δοκιμασία κόπωσης που διεξάγεται προ της εξόδου από το νοσοκομείο.

Έτσι η θνητότητα στις πρώτες έξι εβδομάδες μετά από Ο.Ι.Σ. αυξάνεται ανάλογα με τα επίπεδα της τροπονίνης I από 1% στους ασθενείς με επίπεδα τροπονίνης I <0,4 ng/ml, σε 7,5% σε ασθενείς με επίπεδα τροπονίνης I >9,0 ng/ml.

Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος και με φυσιολογικά επίπεδα CK-MB, αυξημένο κίνδυνο θανάτου παρουσιάζουν οι ασθενείς με αυξημένη τιμή τροπονινών. Επίσης υπάρχει ποσοτική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των τιμών της τροπονίνης και τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με Ο.Ι.Σ.

Αυτό που πρέπει να τονισθεί είναι ότι τα επίπεδα των τροπονινών στο πλάσμα γίνονται παθολογικά αφού παρέλθουν τουλάχιστον 12 ώρες από την εγκατάσταση της

συμπτωματολογίας καθώς επίσης και ότι τα επίπεδά τους αργούν να επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές και αυτό επιτυγχάνεται μετά από δύο εβδομάδες περίπου.

Επίσης πρέπει να αξιολογούμε τυχόν συνύπαρξη εξωστεφανιαίων παθήσεων ή καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης (πίνακας 6).⁵⁰

Πίνακας 6 : Εξωστεφανιαία αίτια αύξησης τροπονινών

- 1) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (οξεία, χρόνια)
- 2) Διαχωρισμός αορτής, Νόσοι αορτικής βαλβίδας
- 3) Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- 4) Βηματοδότηση, κατάλυση, καρδιομετατροπή, ενδομυοκαρδιακή βιοψία
- 5) Φλεγμονώδη νοσήματα (μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα)
- 6) Ταχυαρρυθμίες – βραδυαρρυθμίες
- 7) Υπερτασική κρίση
- 8) Πνευμονική εμβολή, σοβαρή πνευμονική υπέρταση
- 9) Μυοκαρδιοπάθεια Tako- Tsubo (apical ballooning syndrome)
- 10) Υποθυρεοειδισμός
- 11) Νεφρική ανεπάρκεια (οξεία, χρόνια)
- 12) Οξεία νευρολογική βλάβη (ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο)
- 13) Διηθητικά νοσήματα (αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, σκληροδερμία)
- 14) Ραβδομύλυση
- 15) Ασθενείς σε σηπτική καταπληξία με ή χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια
- 16) Εκτεταμένα εγκαύματα (>30% της επιφάνειας σώματος)
- 17) Τοξικότητα φαρμάκων (κυρίως χημειοθεραπευτικά)

Γ) Μυοσφαιρίνη

Είναι αιμοπρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους που βρίσκεται τόσο στο καρδιακό μυ όσο και στους σκελετικούς μύες (δηλαδή δεν είναι ειδική για το μυοκάρδιο) και απελευθερώνεται στη κυκλοφορία πρώιμα 1-4 ώρες μετά την έναρξη της μυοκαρδιακής νέκρωσης. Εντούτοις η κλινική αξία των διαδοχικών μετρήσεων της μυοσφαιρίνης για τη διάγνωση του εμφράγματος περιορίζεται από τη βραχεία διάρκεια της αύξησής της (λιγότερο από 24 ώρες) και από την αναφερθείσα έλλειψη ειδικότητας για το μυοκάρδιο. Έτσι αυξημένες τιμές ανευρίσκονται όπως και με την CK-MB σε ποικίλες εξωκαρδιακές καταστάσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως.⁵¹

6.6 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ορισμένοι άλλοι βιοχημικοί δείκτες, έχουν μελετηθεί λιγότερο σε σύγκριση με τους βιοχημικούς δείκτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, για τη διαγνωστική και προγνωστική προσπέλαση ασθενών με Ο.Ι.Σ.

Τα μέχρι σήμερα στοιχεία δεν επαρκούν για να υποστηρίξουν τη χρήση τους ως μέρος της ρουτίνας στη κλινική πράξη, όμως παρουσιάζουν επιστημονικό ενδιαφέρον αφού μελέτες δείχνουν ότι μπορούν να συμβάλουν στην εκτίμηση της πιθανότητας Στεφανιαίας Νόσου, και της διαβάθμισης κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς.

Δείκτες της δραστηριότητας του συστήματος πήξης, όπως τα αυξημένα επίπεδα ινωδοπεπτιδίων πλάσματος και ινωδογόνου, φαίνεται ότι υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς με Ο.Ι.Σ.

Δεδομένου του ενδιαφέροντος που επικεντρώνεται στην υπόθεση ότι η αποσταθεροποίηση αθηρωματικών πλακών μπορεί να είναι αποτέλεσμα φλεγμονωδών

διαδικασιών, διάφοροι ερευνητές έχουν εκτιμήσει δείκτες της οξείας φάσης της φλεγμονής όπως η CRP, το αμυλοειδές Α του ορού, και η ιντερλευκίνη -6. Επίσης μελετήθηκαν τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης, όπως το μεσοκυττάριο μόριο προσκόλλησης -1, το μόριο προσκόλλησης -1 των αγγειακών κυττάρων, και η E- σελεκτίνη, μόρια τα οποία διερευνώνται ως δείκτες αυξημένου κινδύνου σε ασθενείς με Ο.Ι.Σ.

A) C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό, ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ελαττωμένης ροής του αίματος σε ένα στεφανιαίο αγγείο με σημαντική στένωση και της εκδήλωσης ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι ανεπαρκής, όπως ελλιπής είναι και αντίληψη ότι μια οξεία και εμμένουσα διακοπή της ροής του αίματος σε μια αρτηρία προκαλείται μόνο από θρόμβωση, σπασμό ή συνδυασμό αυτών.⁵²

Ολοένα και περισσότερες σοβαρές ενδείξεις ενίσχυσαν την άποψη ότι μια τοπική ή συστηματική φλεγμονώδης διεργασία παίζει κεντρικό ρόλο, όχι μόνο στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά και στην εμφάνιση των επιπλοκών της μέσω της διαδικασίας της αθηροθρόμβωσης. Ενισχυτικά αυτής της άποψης ήταν και ευρήματα παθολογοανατομικών μελετών που κατέδειξαν την παρουσία διαφόρων στοιχείων της φλεγμονώδους διεργασίας, όπως π.χ. μονοκυττάρων, κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, εντός και πέριξ των αθηροσκληρωτικών βλαβών, όπου η παρουσία τους υποδηλώνει επιπλέον και τη βαρύτητα αυτών των βλαβών.⁵³

Η βασική έκφραση μιας υποκείμενης τοπικής ή γενικευμένης φλεγμονής, είναι ως γνωστόν, η αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (Π.Ο.Φ) μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται και η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Στο πλαίσιο αυτό βρέθηκε ότι η CRP, όταν προσδιορίζεται με τεχνικές υψηλής ευαισθησίας ικανές να αποκαλύψουν ακόμα και χαμηλού βαθμού «μικροφλεγμονή», μπορεί να αποτελεί έμμεσο αλλά και ευαίσθητο τρόπο αναγνώρισης της ύπαρξης αθηροσκλήρωσης και κινδύνου αθηροθρόμβωσης των αγγείων.

Επίσης μελέτες⁵⁴ υποστηρίζουν ότι ο προσδιορισμός της CRP ενισχύει την προγνωστική αξία και του παράγοντα κινδύνου ολική ή / και HDL χοληστερόλη, γεγονός που πιθανολογεί ότι ο δείκτης αυτός της φλεγμονής μπορεί να έχει κλινική χρησιμότητα τόσο στη πρωτοπαθή, όσο και στη δευτεροπαθή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

B) Το ινωδογόνο

Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι σε ένα σεβαστό ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν οξέα στεφανιαία επεισόδια δεν ανευρίσκονται οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα,).⁵⁵

Κατά συνέπεια είναι βέβαιη η ύπαρξη και άλλων παραγόντων που παραμένουν άγνωστοι ή η σημασία τους είναι υποβαθμισμένη, όπως του ινωδογόνου (που ανήκει στους θρομβογόνους παράγοντες του πλάσματος) και έχει δείχθει ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων.⁵⁶

Γ) Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων

Με βάση την θεώρηση της φλεγμονώδους διεργασίας έχει δείχθει ότι ακόμα και ο πιο αδρός και κλασσικός δείκτης της, ο αριθμός των λευκών (WBC) αιμοσφαιρίων που είναι απλός και ευρέως διαθέσιμος αυξάνεται σε ασθενείς με έμφραγμα και μάλιστα οι ασθενείς με αυξημένο αριθμό WBC ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και επαναλαμβανόμενου εμφράγματος. Μάλιστα αυτή η σχέση ήταν ανεξάρτητη από τη τιμή της CRP. Σε ασθενείς με Ο.Ι.Σ. χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST παρατηρούμενη αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων δεν είναι το ίδιο σημαντική όσο στο έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος.

Δ) Νεότεροι βιολογικοί δείκτες

Εκτός από τους παραπάνω αναφερόμενους δείκτες τους οποίους υπολογίσαμε και στη δική μας μελέτη, έχουν βρεθεί και νεότεροι όπως το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP), τα επίπεδα του οποίου σχετίζονται με την πιθανότητα θανάτου, ακόμα μια ισχυρά απ' όσο σχετίζεται η κατάσταση κατά Killip, ακόμα και το κλάσμα εξώθησης των ασθενών.⁵⁷ Επίσης έχει δειχθεί ότι τα επίπεδα κρεατινίνης, η κάθαρση κρεατινίνης (CrCl), ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CFR), μας παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες.⁵⁸ Η συστατίνη -C (Cystatin -C) ένας όχι ευρέως διαθέσιμος παράγοντας, ανώτερος στην ανίχνευση νεφρικής δυσλειτουργίας από την κάθαρση κρεατινίνης αλλά και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, σχετίζεται με την πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.⁵⁹ Τέλος αρκετοί δείκτες οξειδωτικού stress (μυελοϋπεροξειδάσης⁶⁰) αλλά και νεότεροι δείκτες φλεγμονής και θρόμβωσης (CD-40 ligand⁶¹). Παρομοίως σχετίζονται προγνωστικά τα επίπεδα της ιντερλευκίνης -6 (καθορίζει τις πρωτεΐνες οξείας φάσης) και του αμυλοειδούς -A του ορού.⁶² Τέλος τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης, όπως το μεσοκυττάριο μόριο προσκόλλησης -1, το μόριο προσκόλλησης -1 των αγγειακών κυττάρων και η E-σελεκτίνη, φαίνεται να σχετίζονται προγνωστικά και αποτελούν αντικείμενο έρευνας.⁶³

6.7 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ

Η διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης σε ασθενείς με θωρακικό άλγος ύποπτο για στηθάγχη ή ενδείξεις οξείας ισχαιμίας στον ΗΚΓ έλεγχο, αντενδείκνυται μέχρι τη κλινική και ΗΚΓ σταθεροποίηση του ασθενούς και τον ασφαλή αποκλεισμό έστω και μικρής έκτασης μυοκαρδιακής νέκρωσης με τον επαναλαμβανόμενο έλεγχο των καρδιακών δεικτών.

Οι ασθενείς με υπόνοια Ο.Ι.Σ. αφού σταθεροποιηθούν μπορούν να υποβληθούν σε δοκιμασία κόπωσης προ της εξόδου από το Νοσοκομείο, ενώ οι ασθενείς με επιβεβαιωμένο Ο.Ι.Σ. υποβάλλονται συνήθως προ του εξιτηρίου τους σε δοκιμασία κόπωσης για τη διαπίστωση της επάρκειας της χορηγηθείσας φαρμακευτικής αγωγής και τη περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου ώστε οι υψηλού κινδύνου ασθενείς με πρώιμα θετικές δοκιμασίες (εμφάνιση συμπτωμάτων ή ισχαιμίας ή κακοήθων αρρυθμιών σε χαμηλή φόρτιση έργου π.χ. κατά τα πρώτα δύο στάδια του κατά Bruce πρωτοκόλλου) να οδηγούνται συντομότερα στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Αξίζει να αναφερθεί μια μελέτη⁶⁴ με 189 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης, 3 έως 7 ημέρες μετά την εμφάνιση NSTEMI-ACS και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επαναληπτική δοκιμασία μετά από ένα μήνα. Η διαγνωστική και προγνωστική αξία της δοκιμασίας στους δύο χρόνους ήταν παρόμοια, αλλά η δοκιμασία που διεξήχθηκε πρώιμότερα, αναγνώρισε τους ασθενείς που εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάματα στη διάρκεια του πρώτου μήνα, τα οποία και αντιπροσωπεύουν το ήμισυ του συνόλου των συμβαμάτων που παρουσιάστηκαν στο πρώτο έτος.

6.8 ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ολοένα και περισσότερο χρησιμοποιείται στα τμήματα επείγοντων για την εκτίμηση ασθενών με υποψία Ο.Ι.Σ. αφού έχει δειχθεί ότι μπορεί να συμβάλει πρωτίστως στη διαφορική διάγνωση (αναγνώριση διαχωριστικού ανευρύσματος, περικαρδιακής συλλογής, στένωσης αορτικής βαλβίδας κλπ) αλλά και στη διάγνωση

κυρίως όταν η ερμηνεία των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων είναι δυσχερής όπως σε προϋπάρχουσες ΗΚΓ αλλοιώσεις, ή επί απουσίας παλαιού ΗΚΓ για σύγκριση.

Επιπλέον λαμβάνονται επιπρόσθετες πληροφορίες για τις διαστάσεις και τη λειτουργικότητα της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, τη δομή και τη λειτουργία των καρδιακών βαλβίδων καθώς και χρήσιμες πληροφορίες για αιμοδυναμικές παραμέτρους (π.χ. καρδιακή παροχή, τελοδιαστολικές πιέσεις, συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, κα).⁶⁵

Η ισχαιμική περιοχή μπορεί να αναγνωρισθεί από την παρατηρούμενη διαταραχή της κινητικότητας του τοιχώματος (υποκινησία, ακινησία, δυσκινησία) ιδίως όταν η μελέτη διενεργείται επί συμπτωματολογίας ή πολύ κοντά (έως 30 min) από την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Η μέθοδος αυτή της βαθμονόμησης της τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας, αναλύεται διεξοδικότερα σε επόμενο κεφάλαιο.

Τα τελευταία χρόνια με τη ευρύτερη χρήση των παραγόντων αντίθεσης (contrast echo) υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που αυξάνουν την ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση Ο.Ι.Σ. ενώ προσδίδουν πρόσθετες πληροφορίες αναφορικά με την ύπαρξη ή όχι βιωσιμότητας ορισμένων περιοχών.⁶⁶

Τέλος τεχνικές πρόκλησης ισχαιμίας με δυναμική ή φαρμακολογική (δοβουταμίνη ή δυπιροδαμόλη) φόρτιση (stress echo) δεν έχουν θέσει στην οξεία φάση και παραμένουν ως χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία μετά την σταθεροποίηση ασθενών με κινητικά (ορθοπαιδικά, νευρολογικά) προβλήματα, αλλά και για το σύνολο σχεδόν των ασθενών με λίγους περιορισμούς σε ομάδες με περιορισμένο υπερηχογραφικό παράθυρο όπως είναι οι ασθενείς με σοβαρές πνευμονοπάθειες και οι παχύσαρκοι.⁶⁷

6.9 ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου η διάγνωση είναι δυσχερής από την κλινική και ΗΚΓφική εικόνα, δεν έχουν θετικοποιηθεί οι καρδιακοί δείκτες και τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δεν είναι ασφαλή.

6.10 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Με τη μέθοδο αυτή μπορούν να εκτιμηθούν με μεγάλη ακρίβεια, η εντόπιση, και η έκταση της εμφραγματικής ή και ισχαιμικής περιοχής καθώς και το πάχος του εμφράγματος ενώ επιπρόσθετα εκτιμάται η συνολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, τυχόν μηχανικές επιπλοκές αλλά και ακριβείς μετρήσεις των βαλβιδικών ανεπαρκειών. Επίσης αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας.⁶⁸

Επί του παρόντος δεν αποτελεί καθιερωμένη μέθοδο για την κατάδειξη της στεφανιαίας ανατομίας

Οι δυνατότητες της μεθόδου είναι αναμφισβήτητα πολύ μεγάλες και εφόσον επιλυθούν ορισμένοι τεχνικοί περιορισμοί και το ζήτημα της διαθεσιμότητας και του κόστους αναμένεται στο μέλλον να διευρυνθεί σημαντικά η χρήση της.

6.11 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ (ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ)

1.ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΟΓΡΑΦΙΑ

Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις όπου η αμφίβολη διάγνωση τεκμηριώνεται με τη διενέργεια στεφανιαίας αρτηριογραφίας, που αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, εξέταση στην οποία θα υποβληθεί και ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένο Ο.Ι.Σ. και κυρίως αυτοί που δεν σταθεροποιούνται παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή αλλά και αυτοί που θα διαβαθμισθούν στην ομάδα υψηλού κινδύνου με βάση τις αναίμακτες τεχνικές.

Σε ασθενείς με πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου την ασταθή στηθάγχη, οι μισοί περίπου ασθενείς πάσχουν από νόσο ενός αγγείου, ενώ το ποσοστό των ασθενών αυτής της ομάδας που πάσχει από νόσο τριών αγγείων δεν υπερβαίνει το 20%.

Τα δεδομένα είναι διαφορετικά στο σύνολο των ασθενών με ασταθή στηθάγχη, όπου το 20% πάσχει από νόσο του στελέχους, 40% από νόσο τριών αγγείων, 20% από νόσο δύο αγγείων, 10% από νόσο ενός αγγείου και ποσοστό περίπου 10% δεν παρουσιάζει σημαντικές αποφρακτικές βλάβες.⁶⁹

Η προκαλούσα την τυπική ασταθή στηθάγχη στένωση, συνήθως είναι έκκεντρη, ασύμμετρη, με κοίλη επιφάνεια, στενό αυχένα και προεξέχοντα χείλη. Συνήθως συνοδεύεται από θρόμβο (επιπλεγμένη βλάβη), αναγνωριζόμενο από την παρουσία ελλείμματος πλήρωσης (πρέπει όμως να έχουμε υπόψη ότι η ευαισθησία της στεφανιογραφίας για ανίχνευση θρόμβου είναι μικρή) αφού αναγνωρίζει περί το 50% των θρόμβων που απεικονίζονται με το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS)⁷⁰ Οι ασθενείς που πάσχουν από έμφραγμα χωρίς ανάρση του ST διαστήματος συγκριτικά με τους ασθενείς που πάσχουν από ασταθή στηθάγχη, εμφανίζουν συχνότερα : α) ολικές αποφράξεις (20-40% έναντι 10-20% αντίστοιχα) β) παρουσία θρόμβων και ελλειμμάτων πλήρωσης και γ) εξελκωμένων πλακών με προεξέχοντα χείλη.

2. ΠΟΛΥΤΟΜΙΚΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ (MSCT)

Με την ταχύτατη τεχνολογική εξέλιξη έχει καταστεί στις μέρες μας εφικτή η ικανοποιητική απεικόνιση σχεδόν του συνόλου των τμημάτων των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών με τη μέθοδο της αξονικής στεφανιογραφίας. Ωστόσο δεν συνιστάται επί του παρόντος ως εξέταση εκλογής για την απεικόνιση της στεφανιαίας ανατομίας λόγω της μικρότερης μέχρι στιγμής διαγνωστικής ακρίβειας, συγκριτικά με την κλασική στεφανιαία αρτηριογραφία σε συνδυασμό με την έκθεση σε ακτινοβολία που είναι συγκρίσιμη, όπως και την ανάγκη για χρήση σκιαγραφικού παράγοντα.⁷¹

6.12 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ NSTE-ACS

Η πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχει μεγάλη διακύμανση εφόσον και το φάσμα των ασθενών είναι μεγάλο. Έτσι η θνητότητα στις πρώτες 30 ημέρες των ασθενών που πάσχουν από ασταθή στηθάγχη είναι σχετικά περιορισμένη

στο 1,7% και ανέρχεται σε ποσοστό 7,4% για ασθενείς με NSTEMI και τελικά σε 11,1% για τους ασθενείς με STEMI.⁷²

Στις διάφορες κλινικές μελέτες, βάση των κριτηρίων εισαγωγής, μελετώνται κατά τεκμήριο ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο με αποτέλεσμα να έχει καταγραφεί κίνδυνος για θάνατο εντός 30 ημερών για τους ασθενείς αυτούς σε ποσοστό 3,5-4,5% με κίνδυνο επανεμφράγματος να ανέρχεται σε ποσοστό 6-12%.⁷³

Όλα τα παραπάνω αναγραφόμενα διαγνωστικά εργαλεία (ιστορικό, φυσική εξέταση, δείκτες, υπερηχογραφικά και αγγειογραφικά ευρήματα) μας δίνουν επιπρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες. Αναζητήθηκε όμως μια πρακτική βαθμονόμηση κινδύνου για προγνωστικούς λόγους και για καθοδήγηση των θεραπευτικών στρατηγικών. Έτσι στη μελέτη TIMI 11 B υπολογίσθηκαν επτά ανεξάρτητοι παράγοντες (πίνακας 7) χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση για την πρόγνωση θανάτου, εμφράγματος, υποτροπή ισχαιμίας και ανάγκης για επείγουσα επαναιμάτωση.⁷⁴ (πίνακας 8)

Με βάση αυτό το σύστημα βαθμονόμησης κινδύνου μπορούμε να διαστρωματώσουμε τον κίνδυνο ασθενών για θάνατο, έμφραγμα ή ανάγκη για επείγουσα επαναιμάτωση, που είναι 10πλάσιος στους ασθενείς με υψηλό score (40.9%) συγκριτικά με τον κίνδυνο ασθενών με το ελάχιστο score (4.7% p<0.001).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΒΑΘΜΟΣ
Ηλικία >65 έτη	1
≥ 3 παράγοντες κινδύνου (ΑΥ-ΣΔ-Δυσλιπιδαιμία-Κάπνισμα)	1
Γνωστή ΣΝ (στένωση ≥50%)	1
Λήψη ασπιρίνης την τελευταία εβδομάδα	1
Σοβαρή στηθάγχη προσφάτου έναρξης (≤24ώρες)	1
Αύξηση καρδιακών δεικτών νέκρωσης	1
Απόκλιση διαστήματος ST ≥ 0.5 mm	1
TIMI UA risk score	(0-7)

Πίνακας 7 : Βαθμονόμηση κινδύνου κατά TIMI

Βαθμολογία κατά TIMI	Θάνατος ή έμφραγμα	Θάνατος – έμφραγμα – Επείγουσα επαναιμάτωση
0/1	3%	5%
2	3%	8%
3	5%	13%
4	7%	20%
5	12%	26%
6/7	19%	41%

Πίνακας 8 : Πιθανότητα καρδιακών συμβαμάτων (%) κατά τις πρώτες 14 ημέρες μετά από επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ανάλογα με την βαθμονόμηση κινδύνου κατά TIMI

7. ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ NSTE-ACS

Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση οξέος ισχαιμικού συνδρόμου πρέπει να νοσηλεύονται σε Στεφανιαία Μονάδα και να λάβουν αντιϊσχαιμική αγωγή (νιτρώδη, βήτα αναστολείς και σε επιλεγμένες περιπτώσεις ανταγωνιστές ασβεστίου) καθώς και αντιθρομβωτική αγωγή που αποτελεί και τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης.

7.1 ΑΝΤΙΪΣΧΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

A) ΝΙΤΡΩΔΗ

Η ευεργετική δράση των νιτρωδών σχετίζεται με την παραγωγή του αγγειοδραστικού μορίου NO, το οποίο αυξάνει τα επίπεδα του c-GMP στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και προκαλεί αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων και περιφερικών αρτηριών και φλεβών. Η αγγειοδιαστολή στις στεφανιαίες αρτηρίες προκαλεί αύξηση της στεφανιαίας ροής και ως εκ τούτου της προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο, ενώ η αγγειοδιαστολή στις περιφερικές αρτηρίες και φλέβες επιφέρει ελάττωση του μεταφορτίου και προφορτίου της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα της ελάττωση της κατανάλωσης οξυγόνου. Τα νιτρώδη ασκούν επίσης και αντιαιμοπεταλιακή δράση με αποτέλεσμα την εξασθένηση δημιουργίας θρόμβου.

Λίγες μη τυχαιοποιημένες⁷⁵ και με μικρό σχετικά αριθμό ασθενών είναι οι διαθέσιμες μελέτες για την επίδραση των νιτρωδών σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και σε αυτές μελετήθηκαν κυρίως οι οδοί χορήγησης (ενδοφλέβια, από του στόματος, υπογλώσσια) η βέλτιστη δόση και η διάρκεια της θεραπείας.^{76 77}

B) ΒΗΤΑ- ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Κοινό χαρακτηριστικό των φαρμάκων της κατηγορίας αυτής είναι ο αποκλεισμός των β1 αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι εντοπίζονται στη καρδιά. Οι υποδοχείς αυτοί μεσολαβούν στην επίδραση του συμπαθητικού και η διέγερση τους προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της έντασης της μυοκαρδιακής συστολής και ως εκ τούτου αύξηση του παραγόμενου μυοκαρδιακού έργου και της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου. Ο αποκλεισμός των β1 αδρενεργικών υποδοχέων έχει ευεργετική επίδραση στο ισχαιμικό μυοκάρδιο περιορίζοντας τις καρδιοτοξικές δράσεις των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών και αποκαθιστώντας την ισορροπία μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου με τις πολλαπλές αντιϊσχαιμικές δράσεις των βήτα αναστολέων που αναφέρονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9 : Αντιϊσχαιμικές δράσεις των β- αναστολέων

- 1) Ελάττωση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου (ελάττωση καρδιακής συχνότητας, συσταλτικότητας και αρτηριακής πίεσης)
- 2) Αύξηση της στεφανιαίας ροής (αύξηση διαστολικής περιόδου, ανακατανομή της ροής προς όφελος των ισχαιμικών περιοχών)
- 3) Ελάττωση της συχνότητας ρήξης της αθηρωματικής πλάκας
- 4) Αντιαρρυθμική δράση
- 5) Αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων
- 6) Σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης
- 7) Ευμενής επίδραση στη μεταβολική λειτουργία του μυοκαρδίου

Δύο τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την επίδραση των β- αναστολέων έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Μετα- ανάλυση αυτών έδειξε ότι η ενεργός αγωγή με β- αναστολέα συνδυάστηκε με 13%

σχετική ελάττωση του κινδύνου για εξέλιξη της ασταθούς στηθάγχης σε έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος.⁷⁸

Οι β-αναστολείς συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς με NSTEMI-ACS επί απουσίας αντενδείξεων στη χρήση τους (κυρίως υψηλού κολποκοιλιακού αποκλεισμού, μη αντιρροπούμενης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και ενεργού βρογχικού άσθματος).

Γ) ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Αποτελούν ετερογενή ομάδα φαρμάκων με κοινό χαρακτηριστικό την ελάττωση της διαμεμβρανικής εισόδου ασβεστίου μέσω των διαύλων του ασβεστίου. Ως εκ τούτου επιφέρουν αρνητική ινότροπη δράση (κυρίως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη) και αγγειοδιαστολή στις στεφανιαίες και περιφερικές αρτηρίες.

Διακρίνονται σε τρεις ξεχωριστές χημικές κατηγορίες με ιδιαίτερες φαρμακολογικές ιδιότητες: I) Διυδροπυριδίνες (νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη κα) , II) Φαινυλαλκυλαμίνες (βεραπαμίλη) και III) Βενζοθειαζεπίνες (διλτιαζέμη). Οι τελευταίες δύο κατηγορίες δεν πρέπει να χορηγούνται σε βραδυκαρδία και σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Όλοι οι ανταγωνιστές ασβεστίου ελαττώνουν τις αντιστάσεις στη στεφανιαία κυκλοφορία και αυξάνουν τη στεφανιαία ροή, προκαλώντας διαστολή τόσο των μεγάλων επικαρδιακών αρτηριών όσο και των αρτηριολίων. Παράλληλα μειώνουν την μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου λόγω α) αρνητικής ινότροπης δράσης (κυρίως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη) και β) της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης άρα και του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας.

Σε γενικές γραμμές ελέγχουν τα συμπτώματα σε παρόμοιο βαθμό με τους βήτα – αναστολείς. Λιγες μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες μελέτησαν την δράση των ανταγωνιστών ασβεστίου σε ασθενείς με NSTEMI-ACS.^{79 80}

Στη μελέτη HINT⁸¹ που συγκρίθηκε η νιφεδιπίνη με τη μετοπρολόλη δεν υπήξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα , καταγράφηκε όμως μια τάση αύξησης του κινδύνου για έμφραγμα ή επανεμφάνιση στηθάγχης στην ομάδα της νιφεδιπίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ενώ αντίθετα η αγωγή με μετοπρολόλη ή ο συνδυασμός μετοπρολόλης με νιφεδιπίνη συνδυάστηκε με μείωση των ανωτέρω συμβαμάτων.

Ως εκ τούτου οι ανταγωνιστές ασβεστίου χρησιμοποιούνται επί συνυπάρχουσας υπέρτασης, επί στηθάγχης μεταβλητής ουδού και σε ασθενείς με ιστορικό υπερκοιλιακών αρρυθμιών,επί παρουσίας σημαντικού βρογχόσπασμου που να αποκλείει τη χρήση β-αναστολέων. Επίσης προτιμούνται σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης διότι υπήρξαν αναφορές μετά από λήψη βραχείας δράσης νιφεδιπίνης που κατέγραψαν αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁸²

7.2 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων και διακρίνεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Τα αντιαιμοπεταλικά φάρμακα που αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τα αντιπηκτικά που αναστέλλουν τον καταρράκτη πήξης του αίματος. Αναλυτικότερα:

Α)ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αναλύονται διεξοδικά στο δεύτερο κεφάλαιο αφού αποτελούν αντικείμενο μελέτης της παρούσας διατριβής.

B) ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Χορηγούνται στην οξεία φάση των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων. Χρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή χορηγείται μόνο σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών.

Οι κυριότερες ομάδες φαρμάκων τις κατηγορίας είναι :

I) ΜΗ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΗΠΑΡΙΝΗ : Αποτελεί εδώ και δεκαετίες την κλασική αντιπηκτική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Πρόκειται για μια γλυκοζαμινογλυκάνη μοριακού βάρους 5000-30000 , αποτελούμενη από εναλλασσόμενα μόρια D- γλυκοζαμίνης και ουρονικού οξέος, διαταγμένα σε 50 σακχαριδικές αλυσίδες.

Η αντιπηκτική της δράση οφείλεται σε έναν πεντασακχαρίτη, που εμφανίζει μεγάλη χημική συνάφεια με την αντιθρομβίνη III (AT III). Η ηπαρίνη κατάλύει την αδρανοποίηση της ενεργοποιημένης θρομβίνης (παράγοντα IIa) από την AT-III, παρέχοντας το υπόστρωμα το οποίο καθιστά δυνατή τη σύνδεση των δύο ουσιών. Μόλις σχηματισθεί το σύμπλεγμα θρομβίνης –AT-III, η ηπαρίνη αποδεσμεύεται και είναι ελεύθερη να συνδεθεί εκ νέου με άλλο μόριο AT-III. Πρέπει να τονισθεί ότι μόνο οι σακχαριδικές αλυσίδες της ηπαρίνης που πριέχουν περισσότερους από 18 σακχαρίδες αδρανοποιούν τη θρομβίνη με τη μεσολάβηση της AT-III.

Συνορηγούμενη με την ασπιρίνη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, η ηπαρίνη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου ή εμφράγματος κατά 33%. Το κλινικό όφελος από την χορήγησή της παρατηρείται κυρίως στην οξεία φάση του ισχαιμικού επεισοδίου και εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου.⁸³

Η χρήση της στη καθημέρα κλινική πράξη έχει σημαντικούς περιορισμούς. Πρώτον το αντιπηκτικό της αποτέλεσμα δεν είναι εύκολα προβλέψιμο και απαιτείται συνεχής παρακολούθηση του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (a PTT).

Δεύτερον, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη δε δρά στην θρομβίνη την προσδεμένη με την ινική , ούτε με τον παράγοντα Χα που είναι προσδεμένος στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια του θρόμβου. Οι σημαντικοί αυτοί παράγοντες της πήξης μπορεί να προκαλέσουν συνέχιση της διαδικασίας της πήξης και εξάπλωση του θρόμβου κατά τη διάρκεια της ηπαρινοθεραπείας καθώς επίσης και επανενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

II) ΗΠΑΡΙΝΕΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ (HXMB) : Παρασκευάζονται με ελεγχόμενο ενζυμικό αποπολυμερισμό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης , από τον οποίο παράγονται αλυσίδες μονοσακχαριδών ποικίλου μήκους (3-7 KD) αλλά παρόμοιου μοριακού βάρους (περίπου 5000). Όπως και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, οι HXMB ασκούν τη δράση τους συνδεδεμένες με την AT-III του πλάσματος μέσω μιας πεντασακχαριδικής αλληλουχίας αναγνώρισης. Όμως η αδρανοποίηση της θρομβίνης προϋποθέτει, εκτός από την πεντασακχαριδική αλληλουχία αναγνώρισης, την ύπαρξη αλυσίδας με 13 τουλάχιστον σάκχαρα (δηλαδή σακχαριδική αλυσίδα με συνολικά 18 ή περισσότερα σάκχαρα). Επομένως όταν το μόριο της ηπαρίνης περιέχει λιγότερους από 18 μονοσακχαρίδες, το σύμπλεγμα ηπαρίνης – AT-III δε μπορεί να αδρανοποιήσει τον παράγοντα Χα, για τον οποίο απαιτείται μόνο η αλληλουχία αναγνώρισης (ο πεντασακχαρίτης). Η σχέση αντί- Χα / αντί –II α είναι μεγαλύτερη στις HXMB από ότι στη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (κυμαίνεται μεταξύ 3.5 και 4.5 : 1) και η ιδιότητα αυτή των HXMB τους επιτρέπει να δρουν σε πρωϊμότερο στάδιο του μηχανισμού της πήξης και αυτό πιθανόν να αυξάνει το θεραπευτικό όφελος. Εκτός

από την ισχυρότερη αντι-Χα δραστηριότητα, οι ΗΧΜΒ υπερέχουν λόγω καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας που αποφέρει περισσότερο προβλέψιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, με ευκολότερο τρόπο χορήγησης (υποδόρια) και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και χωρίς την ανάγκη για εργαστηριακή παρακολούθηση.⁸⁴ Επίσης ενέχουν μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρομβοπενίας.⁸⁵

III) ΟΙ ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (ιρουδίνη κλπ), αναστέλλουν με πολύ μεγάλη ειδικότητα τη θρομβίνη, χωρίς τη διαμεσολάβηση συμπαράγοντα, όπως π.χ. η αντιθρομβίνη. Η ιρουδίνη μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που παρουσίασαν θρομβοπενία προκαλούμενη από την ηπαρίνη (HIT).⁸⁶

IV) ΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ, είναι παράγοντες που σε αντίθεση με τους παραπάνω που χορηγούνται παρενετερικά, λαμβάνονται από του στόματος, και χρησιμοποιούνται σε μακροχρόνια βάση (αφού απαιτούνται 3-5 ημέρες από την χορήγησή τους για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων) σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και δευτερευόντως σε ασθενείς με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ο συνδυασμός τους⁸⁷ με μικρές δόσεις ασπιρίνης αυξάνει την αντιθρομβωτική δράση σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, ενισχύει την πρόληψη θανάτου, επανεμφράγματος και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, με την βασική προϋπόθεση της καλής συμμόρφωσης και των τακτικών ελέγχων INR, και το κόστος της μεγαλύτερης πιθανότητας για μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις.⁸⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.ΑΣΠΙΡΙΝΗ

1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΕΩΣ

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ASA) ασκεί τη δράση της κυρίως παρεμβαίνοντας στη βιοσύνθεση των κυκλικών προστανοειδών, δηλαδή της θρομβοξάνης A₂(TXA₂), της προστακυκλίνης ή προσταγλανδίνης I₂ (PGI₂) και άλλων προσταγλανδινών. Τα προστανοειδή αυτά παράγονται από την ενζυμικώς καταλυόμενη οξείδωση του αραχιδονικού οξέος, που με της σειρά του προέρχεται

από φωσφολιπίδια της μεμβράνης με την επίδραση της φωσφολιπάσης A⁸⁹. Το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται υπό την επίδραση του ενζύμου συνθετάση της προσταγλανδίνης H (PGH synthase), το οποίο μέσω των κυκλοοξυγονασικών και υπεροξειδασικών δράσεων του οδηγεί διαδοχικά στο σχηματισμό της PGG2 & PGH2 αντιστοίχως. Στη συνέχεια η PGH2 μετατρέπεται από ειδικές για κάθε περίπτωση συνθετάσες, με αποτέλεσμα την παραγωγή προσταγλανδινών D2,E2, F2, I2 & TXA2. Κάθε μία από αυτές τις προσταγλανδίνες μεσολαβεί σε ειδική για κάθε περίπτωση κυτταρική λειτουργία.⁹⁰

Η PGH – synthase ,αναφερόμενη και ως COX (cyclooxygenase) υπάρχει σε δύο μορφές που παρουσιάζουν σημαντική αντιστοιχία ως προς την αλληλουχία των αμινοξέων τους.⁹¹ Μια απλή αντικατάσταση αμινοξέος στην καταλυτική θέση του ενζύμου παρέχει εκλεκτικότητα στους αναστολείς των ισομορφών της COX. Πρώτη ισομορφή (COX-1) απαντά ως συστατικό του ενδοπλασματικού δικτύου των περισσότερων κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων και οδηγεί στη σύνθεση προσταγλανδινών υπεύθυνων για τη ρύθμιση των φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών όπως π.χ. της προστασίας του γαστρικού βλεννογόνου, της διατήρησης της νεφρικής παροχής καθώς και της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων . Η δεύτερη ισομορφή (COX-2) δεν ανευρίσκεται στα περισσότερα κύτταρα και πιθανώς εκδηλώνεται υπό την επίδραση φλεγμονωδών ερεθισμάτων και αυξητικών παραγόντων με αποτέλεσμα την παραγωγή προσταγλανδινών που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη αντίδραση.⁹²

Η ασπιρίνη ασκεί την κύρια αντιθρομβωτική της δράση μέσω της αναστολής της COX δια της κατά μη αναστρέψιμο τρόπο ακετυλίωσης μιας ειδικής θέσεως σερίνης του μορίου του ενζύμου (σερίνη 530 της COX -1 και σερίνη 516 της COX-2).⁹³ Η αναστολή αυτή είναι 170 φορές πιο ισχυρή για την COX-1. Με την ασπιρίνη η COX-1 αδρανοποιείται πλήρως, ενώ η COX-2 μπορεί να μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ όχι σε PGH2 αλλά σε 15-R – υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ (15-R – HETE). Το τελικό αποτέλεσμα, είναι ότι μια από τις ισομορφές του ενζύμου δεν είναι ικανή να μετατρέψει το αραχιδονικό οξύ σε PGH2 δηλαδή το αναγκαίο ενδιάμεσο μόριο για την παραγωγή των προστανοειδών. Η προκύπτουσα δε μείωση της παραγωγής των προσταγλανδινών και της TXA2 φαίνεται ότι ευθύνεται για τη θεραπευτική δράση της ασπιρίνης, όπως επίσης και για τις παρενέργειές της. Η παραγωγή TXA2 από τα αιμοπετάλια, ως απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα, καταλήγει σε κινητοποίηση και άλλων αιμοπεταλίων, σε ενίσχυση της συσσωρευτικότητάς τους και σε αγγειοσύσπαση. Από την άλλη πλευρά, η ταυτόχρονη απενεργοποίηση και της COX του ενδοθηλίου θα μπορούσε να επιδράσει δυσμενώς στη σύνθεση της PGI2 που έχει αντισυσσωρευτική και αγγειοδιασταλτική δράση. Παρά τα δυνητικώς αντικρουόμενα αποτελέσματα της δράσης της ασπιρίνης επί των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι δυνητικά προθρομβωτική αναστολή της PGI2 δεν είναι κλινικά σημαντική και ότι το αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα από την αναστολή της TXA2 υπερিশχύει.⁹⁴ Αυτό έχει αποδοθεί κυρίως στη δυνατότητα που έχουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα να επανασυνθέσει COX εντός ωρών και να επιτευχθεί έτσι εκ' νέου η φυσιολογική λειτουργία, ενώ η αναστολή της COX των αιμοπεταλίων είναι μη αναστρέψιμη, δεδομένου ότι αυτά τα στερούμενα πυρήνα κυτταρικά θραύσματα έχουν περιορισμένα αποθέματα m RNA και περιορισμένη δυνατότητα συνθέσεως νέων πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα η ασπιρίνη να τα αποστερεί από τη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου και επομένως από τη δυνατότητα παραγωγής TXA2 για όλη την υπόλοιπη ζωή τους.⁹⁵

Επιπροσθέτως υπάρχουν ενισχυόμενες στη βιβλιογραφία ενδείξεις ότι η αντιθρομβωτική δράση της ασπιρίνης δεν ασκείται μόνο μέσω της αναστολής της αιμοπεταλιακής COX. Έχει δειχθεί ότι η ασπιρίνη διευκολύνει την αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από τα ουδετερόφιλα, μια δράση που φαίνεται να λαμβάνει χώρα μέσω διεργασίας εξαρτώμενης από το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και την c GMP. Επίσης η αναστολή της συνθέσεως PGI₂ στα ενδοθηλιακά κύτταρα εντείνει την παραγωγή NO. Επίσης η ασπιρίνη φαίνεται να ευνοεί στη μείωση της προόδου της αθηροσκλήρωσης, με το να προστατεύει την LDL από την οξειδωτική της μετατροπή και επιπλέον βελτιώνει τη λειτουργικότητα του προσβεβλημένου από αθηρωμάτωση, ενδοθηλίου. Για την εξήγηση των παραπάνω, έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί, με επίκεντρο κυρίως την αντιοξειδωτική δράση της ασπιρίνης. Έχει δειχθεί ότι τα σαλκυκλικά αποτελούν αναστολείς της κυτοκινοεξαρτώμενης προαγωγής της έκφρασης του γονιδίου NOS-II. Επίσης η ασπιρίνη μπορεί να δεσμεύσει άμεσα τις ρίζες υδροξυλίου σχηματίζοντας τα 2,3- και 2,5 – διυδροξυβενζοϊκά παράγωγα που χρησιμεύουν ως δείκτες του οξειδωτικού stress.

1.2 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ – ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η ασπιρίνη απορροφάται ταχέως από το ανώτερα γαστρεντερικό σωλήνα με αποτέλεσμα μετρήσιμη αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας σε 60 min.⁹⁶

Αυτή η δράση αποτυπώνεται με παράταση του χρόνου ροής και αναστολή της εξαρτώμενης από την TXA₂ συσσωρεύσεως των αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα παρατηρούνται πριν ακόμα η ασπιρίνη καταστεί ανιχνεύσιμη στο περιφερικό αίμα, γεγονός που συνηγορεί σε έκθεση των αιμοπεταλίων στη δράση της στη πυλαία κυκλοφορία. Επίσης η επικάλυψη των εντεροδιαλυτών δισκίων καθυστερεί σημαντικά την απορρόφηση της. Ακόμα πρέπει να επισημανθεί ότι η ασπιρίνη υφίσταται προσυστηματική υδρόλυση (απακετυλίωση) σε σημαντικό βαθμό και το σχηματιζόμενο σαλκυκλικό οξύ είναι μόνο ένας ασθενής αναστολέας της COX με μια ημιπερίοδο ζωής μέχρι 2-3 ώρες έναντι των 15-20 min της ασπιρίνης.⁹⁷

Η ημιπερίοδος ζωής της ασπιρίνης στο πλάσμα είναι μόνο 20 min. Επειδή όμως τα αιμοπετάλια αδυνατούν να συνθέσουν νέα COX, η επίδραση της ασπιρίνης στα αιμοπετάλια διαρκεί για όλη τη ζωή των εν λόγω αιμοπεταλίων (περίπου 10 ημέρες). Μετά από μόνο μία δόση ασπιρίνης, η δραστηριότητα της αιμοπεταλιακής COX αναλαμβάνει κατά 10% περίπου ημερησίως ως αποτέλεσμα της παραγωγής νέων αιμοπεταλίων που δεν έχουν επηρεασθεί από την ασπιρίνη. Επομένως, αν και χρειάζονται περίπου 10 ημέρες για την ανανέωση του πληθυσμού των αιμοπεταλίων, ως εκ τούτου και της πλήρους αποκαταστάσεως της δραστηριότητας της COX, έχει δειχθεί ότι η αιμόσταση μπορεί να είναι κανονική ακόμα και αν ένα μικρό μόνο μέρος του πληθυσμού των αιμοπεταλίων, τόσο όσο το 20%, έχει τη φυσιολογική δραστηριότητα της COX.⁹⁸

Αναφορικά με τη δόση της ασπιρίνης που απαιτείται για την επίτευξη επαρκούς αναστολής των αιμοπεταλίων, έχουν γίνει εκτενείς μελέτες. Μία δόση 100 mg αρκεί για την αποτελεσματική καταστολή της παραγωγής TXA₂ τόσο στα φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση. Δόση εφάπαξ μικρότερη από 100mg καταλήγει σε ανεπαρκή, δόσοεξαρτώμενη επίδραση επί της παραγωγής TXA₂. Όμως η επίδραση των επαναλαμβανόμενων ημερήσιων δόσεων είναι αθροιστική με αποτέλεσμα οι μικρότερες δόσεις να επιτυγχάνουν και αυτές τη μέγιστη καταστολή της COX αλλά μετά την παρέλευση 24ώρου.

Το θεραπευτικό όφελος σε ευρύ φάσμα των καρδιαγγειακών παθήσεων έχει δειχθεί με δόσεις κυμαινόμενες από 30 έως 1500 mg ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις όχι μόνο δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές, αλλά αυξάνουν και τον κίνδυνο παρενεργειών από το γαστρεντερικό σωλήνα. Οι χαμηλές δόσεις ή τα ελεγχόμενης εκλύσεως σκευάσματα καταλήγουν σε κάποιο βαθμό προτίμησης καταστολής της αιμοπεταλιακής COX έναντι της ενδοθηλιακής COX με αποτέλεσμα το θεωρητικό πλεονέκτημα της ανεπηρέαστης παραγωγής της αγγειοπροστατευτικής PGI₂ από το ενδοθήλιο. Συνεπώς ακόμα και πολύ χαμηλές δόσεις μέχρι και 20 mg έχουν αποδείξει αντιαιμοπεταλιακή δράση και μπορούν να αναστέλλουν εκλεκτικά τη σύνθεση TXA₂ και όχι την PGI₂. Απαιτείται όμως για αυτές τις μικρές δόσεις, χρονικό διάστημα πέραν του 48ώρου για να εκδηλωθεί το πλήρες αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα.

1.3 Η ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ST

Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την ωφελιμότητα της ασπιρίνης στη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης.⁹⁹ Αν και χρησιμοποιήθηκε σε ποικίλες δόσεις (75 έως 1300 mg την ημέρα) και μετά από παρέλευση άλλοτε άλλου χρονικού διαστήματος από την έναρξη των ασθενών στις μελέτες (<24ώρες έως 8 ημέρες), έδειξε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων. Γενικώς η ασπιρίνη από μόνη της μειώνει δραστικά (κατά 50% περίπου) τον κίνδυνο για έμφραγμα ή θάνατο στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Το όφελος παρατηρείται τόσο κατά την αρχική ενδονοσοκομειακή φάση της ασταθούς στηθάγχης όσο και κατά τη μετέπειτα μακροχρόνια παρακολούθηση. Ως εκ' τούτου, η χορήγηση ασπιρίνης θα πρέπει να ασχίζει αμέσως με τη διάγνωση και να συνεχίζεται επ' αόριστον. Βεβαίως, αν και μειώνει σημαντικά τη θνητότητα ακόμα και σε χαμηλές δόσεις (75 mg), δεν βελτιώνει το στηθαγχικό πόνο των ασθενών.¹⁰⁰

Ειδικότερα, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης ως μόνου αντιθρομβωτικού παράγοντα στην αρχική φάση της ασταθούς στηθάγχης, αναφέρεται ενδεικτικά ότι ο εντός έξι ημερών σχετικός κίνδυνος για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM) μειώθηκε κατά 72% στη μελέτη του Montreal Heart Institute (Theroux et al) και ο εντός 5 ημερών σχετικός κίνδυνος για OEM ή θάνατο κατά 57% στην Ευρωπαϊκή Μελέτη RISC.

Επιπρόσθετα αρκετές μελέτες υποστήριξαν ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και ηπαρίνης είναι ανώτερος από τη χορήγηση μονοθεραπείας από τα φάρμακα αυτά.¹⁰¹ Από άλλους ερευνητές υποστηρίχθηκε ότι η ηπαρίνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη¹⁰² και ότι ο συνδυασμός αυτών έχει αυξημένη πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών¹⁰³ αν και κάποιες άλλες μελέτες δεν κατέδειξαν ότι η ασπιρίνη υπολείπεται του συνδυασμού¹⁰⁴ ή της μονοθεραπείας με ηπαρίνη. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι μερικές από τις μελέτες ελέγχονται για τον τρόπο χορήγησης και διακοπής της ηπαρίνης. Συγκεκριμένα στη μελέτη RISC, που συνέκρινε την ασπιρίνη με την ηπαρίνη και τον συνδυασμό τους στην ασταθή στηθάγχη αποδείχθηκε ότι α) ο συνδυασμός ηπαρίνης και ασπιρίνης απέφερε το μεγαλύτερο όφελος, β) η θεραπεία με ασπιρίνη υπερείχε σημαντικώς από εκείνη της ηπαρίνης και γ) η ηπαρίνη από μόνη της δεν σημείωσε σημαντικό όφελος, όσον αφορά την επίπτωση του εμφράγματος και του καρδιαγγειακού θανάτου γεγονός που αποδίδεται από τους ερευνητές, σε ένα βαθμό τουλάχιστον, στη σημαντική καθυστέρηση στη έναρξη χορήγησης ηπαρίνης (μέσος χρόνος καθυστέρησης 33 ώρες).

Σε μεταγενέστερη μετανάλυση δείχθηκε ότι ο συνδυασμός ηπαρίνης και ασπιρίνης στη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος χωρίς Q, μείωσε κατά 33% (στατιστικώς μη σημαντικό) τον κίνδυνο για ΕΜ ή θάνατο σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, χωρίς να αυξηθούν οι αιμορραγικές επιπλοκές.¹⁰⁵

Όμως πρέπει να συνυπολογισθεί ότι ενισχυτικά για την συνχορήγηση δεδομένα έχουμε από τη διαπίστωση της αυξημένης πιθανότητας πρώιμης υποτροπής της στηθάγχης με τη διακοπή της ηπαρίνης, όταν δε δίδεται συγχρόνως και ασπιρίνη. Η υποτροπή αυτή αποδίδεται σε αύξηση της δραστηριότητας της θρομβίνης μετά την απότομη διακοπή της ηπαρίνης.¹⁰⁶ Η απάντηση αυτή μπορεί να περιορισθεί α) με την προοδευτική διακοπή (παραμένει αναπόδεικτο αν και συστήθηκε από ερευνητές) και β) με τη συγχορήγηση ασπιρίνης.

Αναφορικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης σε μια μετανάλυση επτά μελετών που αφορούσαν την παρακολούθηση 4000 περίπου ασθενών μετά την αρχική φάση της ασταθούς στηθάγχης, τα οφέλη από τη συνέχιση της χορηγήσεως της ασπιρίνης ήταν εξίσου σημαντικά με εκείνα της χορηγήσεως στην αρχική φάση και αφορούσαν στη μείωση της επίπτωσης εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΜ), του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και του καρδιαγγειακού θανάτου (ΚΑΘ) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (9% έναντι 14%).¹⁰⁷ Αυτή η ελάττωση μεταφράζεται σε αποφυγή 50 σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανά 1000 ασθενείς που θεραπεύονται με ασπιρίνη για 6μήνες. Επιπροσθέτως η μελέτη RISC έδειξε ότι η θεραπεία ασπιρίνη 75 mg περιορίσε την εξέλιξη σε σοβαρή στηθάγχη με ανάγκη στεφανιογραφίας κατά 40% στους 3 μήνες (10.8% έναντι 18.1%) και κατά 29% στους 12 μήνες (20.8% έναντι 29.2%). Χαμηλή δε δόση ασπιρίνης 75 mg ημερησίως έχει δείχθει ότι μειώνει τον κίνδυνο για ΕΜ ή καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με ασυμπτωματική (σιωπηλή) ισχαιμία στη δοκιμασία κόπωσης μετά από επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή ΕΜ χωρίς Q.¹⁰⁸

Όσον αφορά τη δόση της κατά τη μακροχρόνια χορήγηση, δόσεις από 75 έως 325 mg έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές.¹⁰⁹ Στις μελέτες αυτές η ασπιρίνη άρχισε να χορηγείται κατά τη νοσηλεία και συνεχίστηκε για διάστημα δύο ετών.

Συνοψίζοντας, η συνχορήγηση ασπιρίνης και ηπαρίνης στα NSTEMI αποτελεί ωφέλιμη πρακτική. Τα δύο φάρμακα χορηγούνται μαζί αμέσως μετά τη διάγνωση και η ασπιρίνη λαμβάνεται επ' αόριστον (σε δόση 100 έως 325 mg ημερησίως) μετά τη διακοπή της ηπαρίνης.

Αδιαμφισβήτητα η ασπιρίνη αποτελεί αποτελεσματικό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα με ευρεία χρήση τόσο στα οξεία ισχαιμικά επεισόδια, όσο και στη πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης. Ωστόσο η χρήση της συνοδεύεται από κάποιες παρενέργειες, οι οποίες όπως άλλωστε και οι θεραπευτικές της δράσεις οφείλονται στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Η επίπτωση ελασσόνων γαστρεντερικών διαταραχών (ναυτίας, εμέτου, επιγαστραλγίας και δυσπεπτικών ενοχλημάτων) αναφέρεται σε ποσοστό 5,2-40% , γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους σε ποσοστό 0,8-2,6% και μείζονος αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό (μέλαινας ή αιματέμεσης που απαιτεί μετάγγιση) σε ποσοστό <1%.¹¹⁰ Ελάσσονες αιμορραγίες (επίσταξη, αιματουρία, μέλαινα που δεν απαιτεί νοσηλεία, και εκχυμώσεις), εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη. Η επίπτωση γαστρεντερολογικών επιπλοκών εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη δοσολογία για εύρος δόσεων κυμαινόμενο από 30 έως 1300 mg χωρίς αυτό να σημαίνει ότι όσοι λαμβάνουν χαμηλές δόσεις (50-75 mg) δεν κινδυνεύουν από τις παραπάνω επιπλοκές.¹¹¹ Αρκετές είναι οι μελέτες που υποδηλώνουν τον αυξημένο

κίνδυνο αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη στα πλαίσια αντιμετώπισης του εμφράγματος,¹¹² καθώς επίσης και κατά τη λήψη ασπιρίνης για την πρωτογενή¹¹³ ή δευτερογενή¹¹⁴ πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης 16 μελετών που περιέλαβε 55.462 ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη ή placebo ,έδειξε μια σημαντικώς αυξημένη επίπτωση αιμορραγικών ΑΕΕ (RR 1,84 p<0,001) παρά τη μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ, των συνολικών ΑΕΕ και των εμφραγμάτων.¹¹⁵ Αυτός ο κίνδυνος μεταφράστηκε σε απόλυτη αύξηση των αιμορραγικών ΑΕΕ κατά 12 ανά 10.000 ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη.

2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ

Στην κατηγορία αυτή ανήκει η ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ η οποία περιορίζει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με μηχανισμό που δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί.

Η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης οδηγεί σε αύξηση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων του c-AMP, το οποίο δρά ανασταλτικά στην αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί είναι η αύξηση της σύνθεσης της προστακυκλίνης καθώς και η μείωση της πρόσληψης αδενοσίνης από τα τοιχωματικά κύτταρα των αγγείων και τα κύτταρα του αίματος, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του αναστολέα στο αίμα.¹¹⁶ Η διπυριδαμόλη έχει πολύ ασθενή αντιαιμοπεταλιακή δράση, στις θεραπευτικές (αγγειοδιασταλτικές) δόσεις (75 mg x 3) και ως εκ τούτου η χρησιμοποίησή της έχει πρακτικά μηδενισθεί.

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ADP (ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ)

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει την τικλοπιδίνη και τον νεότερο μέχρις στιγμής εκπρόσωπο, την κλοπιδογρέλη. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την μέσω της ADP

ενεργοποιούμενης, συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.¹¹⁷ Η τικλοπιδίνη σε συνδυασμό με την ασπιρίνη χρησιμοποιήθηκε ευρέως την προηγούμενη δεκαετία για την πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών της αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αρτηριών μετά από τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων¹¹⁸, ενώ έχειδειχθεί ότι είχε ισοδύναμη της ασπιρίνης επίδραση στην πρόληψη συμβαμάτων σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή νόσο.¹¹⁹ Ωστόσο υπήρξε επιφύλαξη ως προς την ασφάλεια του φαρμάκου, αναφορικά με τις σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες αιματολογικές επιπλοκές του.¹²⁰ Η κλοπιδογρέλη, παρουσιάζει παρόμοια φαρμακολογική δράση, αλλά προκαλεί λιγότερες επιπλοκές.¹²¹ Έχει δειχθεί στη μελέτη CAPRIE¹²², ότι η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης στη πρόληψη των σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική νόσο είναι τουλάχιστον εφάμιλλη της ασπιρίνης.

3.1 ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ

Χημικώς ανήκουν στις θειενοπυριδίνες (ΘΠ) . Η κλοπιδογρέλη διαφέρει από την τικλοπιδίνη κατά την ομάδα του μυρμηκικού μεθυλεστερά και σ' αυτή τη διαφορά αποδίδεται το καλύτερο profile παρενεργειών της κλοπιδογρέλης ενώ διατηρεί την αντιαιμοπεταλιακή αποτελεσματικότητά της. Από χημικής απόψεως η κλοπιδογρέλη είναι μεθυλ(+)-(S) -α-(Ο-χλωροφαινυλ)-6,7 διυδροθειενο [3,2-C] πυριδίνη -(4H) -οξεικό, θειϊκό άλας. Ο εμπειρικός τύπος είναι C16H16ClNO2S.H2SO4 και το

μοριακό της βάρος είναι 419.9. Η κλοπιδογρέλη είναι το δραστικό εναντιομερές μιας ένωσης (PCR 4099) με μονήρες κέντρο. Είναι λευκή προς υπόλευκη σκόνη. Είναι διαλυτή στο νερό, τη μεθανόλη και αιθανόλη, λίγο διαλυτή στο χλωριούχο μεθυλένιο, ελάχιστα διαλυτή στη διοξάνη αλλά πρακτικά αδιάλυτη στον αυθυλαιθέρα.¹²³

3.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη φαίνεται ότι αυτούσιες δεν έχουν αντιαιμοπεταλιακή δράση και για να εκδηλωθεί αυτή απαιτείται η μετατροπή τους σε φαρμακολογικώς ενεργό μεταβολίτη. Αν και η ακριβής μοριακή βάση της δράσεώς τους παραμένει αδιευκρίνιστη, τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω μη αναστρέψιμου αποκλεισμού της διεγερόμενης από το ADP δευτερογενούς οδού ανατροφοδότησης της μετατροπής των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/ IIIa στην ενεργό μορφή τους.¹²⁴

Επίσης έχει δειχθεί ότι οι ΘΠ δεν αναστέλλουν μόνο τη διεγερόμενη από το ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά μέχρι ενός βαθμού και τη διεγερόμενη από τη θρομβίνη και το κολλαγόνο.¹²⁵ Επιπρόσθετα έχουν διαπιστωθεί : 1) ότι η αναστολή της προκαλούμενης από το ADP συσσώρευσεως των αιμοπεταλίων είναι δόσοεξαρτώμενη και αυξάνει προοδευτικά όσο αυξάνει η δόση του φαρμάκου μέχρις ότου το επίπεδο αναστολής να φτάσει σε plateau, που αντιπροσωπεύει το μέγιστο της δυνατής αναστολής. 2) ότι αυτό το μέγιστο της δραστικής αναστολής της συσσώρευσεως των αιμοπεταλίων από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ADP, όπως η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη, παρατηρείται όχι μόνο κατά τη διεγερόμενη από το ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά και κατά τη διεγερόμενη από τη θρομβίνη και το κολλαγόνο και 3) ότι ενώ η αύξηση της συγκεντρώσεως της ADP δεν μπορεί να μειώσει το μέσω των θειενοπυριδικών προκαλούμενο βαθμό αναστολής της συσσώρευσεως που διεγείρεται από την ADP, η αναστολή από τις θειενοπυριδίνες της συσσώρευσεως της διεγερόμενης από τη θρομβίνη μπορεί να αναχαιτισθεί με την αύξηση αυτού του αγωνιστού.¹²⁶

Συνεπώς ο μηχανισμός με τον οποίο οι θειενοπυριδίνες αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που διεγείρεται από παράγοντες διαφορετικούς από την ADP, φαίνεται ότι εξαρτάται από την ικανότητά τους να εμποδίζουν την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων κατά το βαθμό που οι έτεροι παράγοντες ενισχύουν τη μέσω της ADP διεγερόμενης ενεργοποίησης. Πιο συγκεκριμένα οι παράγοντες αυτοί ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια προκαλώντας μεταξύ των άλλων και την έκλυση ADP από τα εκκρινόμενα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων. Τη δράση της παραγόμενης ADP αναστέλλουν οι θειενοπυριδίνες και η αναστολή γίνεται κατά τον αναλογούντα βαθμό, δεδομένου ότι οι άλλοι παράγοντες εξακολουθούν να διεγείρουν τα αιμοπετάλια μέσω των άλλων υποδοχέων και σε βαθμό εξαρτώμενο από την ισχύ και τη συγκέντρωσή τους.

Η ADP αποτελεί ισχυρό διεγέρτη της αιμοπεταλιακής δραστηριότητας. Προέρχεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα εκκριθέντα πυκνά κοκκία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και τα βεβλαμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα (στοιχεία της περιοχής της αρτηριακής βλάβης και της θρομβωτικής διεργασίας) και προάγει την προσκολλητικότητα και συσσωρευτικότητα των αιμοπεταλίων. Η απάντηση των αιμοπεταλίων στην ADP γίνεται μέσω μιας ομάδας νουκλεοτιδικών υποδοχέων συνδεδεμένων με κυτταρικές μεμβράνες, των P2 υποδοχέων. Αυτοί υποδιαιρούνται στους υποδοχείς P2X που βρίσκονται στις πύλες των ιοντικών διαύλων και στους υποδοχείς P2Y που είναι συνδεδεμένοι με τις πρωτεΐνες G. Με τις τεχνικές μοριακού

κλωνισμού από βιβλιοθήκες αιμοπεταλιακού c DNA έχουν προσδιορισθεί δύο ξεχωριστές υποομάδες υποδοχέων, οι P2X1 και οι P2Y1, εκ' των οποίων μόνο οι PAX1 έχουν εντοπισθεί σε πρωτεϊνικό επίπεδο. Οι υποδοχείς P2X1 προάγουν τη διαμεμβρανική ροή Ca⁺⁺ σε απάντηση της επίδρασης της ADP αλλά δεν παίζουν κάποιο μείζονα ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και δεν επηρεάζονται από τις θειενοπυριδίνες. Οι δημιουργούμενοι με τεχνικές κλωνισμού PAY1 υποδοχείς συμπεριφέρονται καθ'όμοιο τρόπο με τον αιμοπεταλιακό υποδοχέα της ADP, όταν εκφράζονται σε άλλους τύπους κυττάρων, και φαίνεται ότι είναι σημαντικοί για την απάντηση των αιμοπεταλίων στην επίδραση της ADP.¹²⁷

Πέραν των ανωτέρω, με βάση δεδομένα μελετών για τις θέσεις συνδέσεως της ADP στα αιμοπετάλια, υπάρχουν ενδείξεις παρουσίας τόσο μεγάλης όσο και μικρής συγγένειας αιμοπεταλιακών υποδοχέων P2Y, ένα δε ποσοστό 30% εξ' αυτών δεν επηρεάζεται από τις θειενοπυριδίνες. Περαιτέρω πειράματα λειτουργικής εκφράσεως με τη χρήση ειδικών ανταγωνιστών των P2Y1 υποδοχέων, έχουν δείξει ότι μερικοί από τους υποδοχείς συνδέονται με την αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης (υποδοχείς P2T ac) ενώ ένας άλλος υποπληθυσμός συνδέεται με την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C, την ενδοκυττάρια κινητοποίηση του ασβεστίου και την αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων (υποδοχείς P2T ac). Η αναστολή ενός οποιουδήποτε από αυτούς τους δύο υποπληθυσμούς εμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, γεγονός που σημαίνει ότι για την πλήρη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων απαιτείται συντονισμένη διέγερση μέσω και των δύο αυτών υποπληθυσμών υποδοχέων.

Οι Θειενοπυριδίνες α) αναστέλλουν την προκαλούμενη από την ADP αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, β) εμποδίζουν την προκαλούμενη από την ADP αναστολή της φωσφορυλίωσης της δομικής πρωτεΐνης VASP (vasodilator – stimulated phosphoprotein) των αιμοπεταλίων του ανθρώπου, γ) εμποδίζουν την ένωση πρωτεϊνών G με τη μεμβράνη των αιμοπεταλίων και δ) αποτυγχάνουν να εμποδίσουν την αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων ή την εισροή ιόντων ασβεστίου σε *ex vivo* μελέτες. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι θειενοπυριδίνες αναστέλλουν τους μη ταυτοποιημένους επί του παρόντος υποδοχείς P2T ac. Από την άλλη πλευρά, η αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης δεν αλλάζει την ανασταλτική τους δράση επί των αιμοπεταλίων, γεγονός που συνεπάγεται την παρουσία και κάποιων άλλων μηχανισμών δράσεως των θειενοπυριδινών. Συνεπώς αν και φαίνεται ότι ασκούν τη δράση τους μέσω των υποδοχέων της ADP, α ακριβής μηχανισμός της αντιαιμοπεταλιακής τους δράσης δεν έχει ακόμα πλήρως προσδιορισθεί.

Οι θειενοπυριδίνες, εκτός από την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και σε αντίθεση με την ασπιρίνη, έχει δειχθεί ότι σε *in vivo* πειράματα: 1) αναστέλλουν την προσκολλητικότητα των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο, 2) περιορίζουν, τόσο από μόνες τους όσο και σε συνδυασμό με την ασπιρίνη, την εναπόθεση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό ινώδους σε ενδαρτηριακά stents και 3) αναστέλλουν τη μετατραυματική υπερπλασία του έσω χιτώνα. Επιπλέον όπως και η ασπιρίνη, παρατείνουν σημαντικά το χρόνο ροής, χωρίς ωστόσο να επηρεάζονται οι λοιπές συνήθειες εξετάσεως της πηκτικότητας και της ινωδόλυσης.

Πρέπει να τονισθεί ότι ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης συνεπάγεται ισχυρότερη αντιθρομβωτική δράση από εκείνη του κάθε παράγοντα ξεχωριστά, όπως αυτό εκτιμάται τόσο σε *ex vivo* μετρήσεις υγιών εθελοντών και ασθενών στους οποίους εμφυτεύθηκε stent, όσο και σε κλινικό αποτέλεσμα με τη σημαντική μείωση των οξέων, υποξέων αλλά και απώτερων θρομβωτικών συμβαμάτων αγγειοπλαστικής με stent. Φαίνεται ότι η ADP και η TXA2 παίζουν μείζονα και συνεργικό ρόλο στη δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου και ότι ταυτόχρονη καταστολή και των δύο οδών επιτυγχάνει μέγιστο αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα.¹²⁸

3.3 ΒΑΣΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Στα ποντίκια, απλές δόσεις από το στόμα ή ενδοφλεβίως, κλοπιδογρέλης (10 mg/Kg) ανέστειλαν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP. Η μέγιστη αναστολή παρατηρήθηκε 4 ώρες μετά τη χορήγηση και παρέμεινε σε μεγάλο βαθμό για τουλάχιστον 4 ημέρες στη συνέχεια. Σε ποντίκια, η από του στόματος κλοπιδογρέλη, (0,6-4,8 mg/Kg/day) ανέστειλε τη συσσώρευση αιμοπεταλίων την προκαλούμενη από ADP, κολλαγόνο και θρομβίνη κατά 50%. Η κλοπιδογρέλη ανέστειλε επίσης τη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε διάφορα άλλα είδη ζώων (ποντίκια, κουνέλια, σκύλους και μπαμπούνους).

Η κλοπιδογρέλη παρουσιάζει αντιθρομβωτική δράση σε αρκετά μοντέλα θρόμβωσης. Για παράδειγμα, στο μοντέλο αρτηριοφλεβώδους παράκαμψης (shunt) σε ποντίκια, η κλοπιδογρέλη ήταν περίπου 110 φορές πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη στη πρόληψη της θρόμβωσης.¹²⁹ Επίσης η αντιθρομβωτική δράση της κλοπιδογρέλης συγκρίθηκε με την ασπιρίνη σε μοντέλο ανοικτού καρωτιδικού τραύματος σε κουνέλια, όπου τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο υποκείμενο υπενδοθήλιο.¹³⁰

Η άθροιση αιμοπεταλίων στο σημείο της αγγειακής βλάβης 24ώρες μετά το τραύμα είχε σημαντικά ανασταλεί μετά από μία ή επαναλαμβανόμενες δόσεις κλοπιδογρέλης 25 mg/kg. Αντιθέτως μία ή επαναλαμβανόμενες δόσεις ασπιρίνης 100mg/kg δεν είχαν κανένα αποτέλεσμα στο μοντέλο αυτό.

3.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Χορηγούμενη από το στόμα, η κλοπιδογρέλη απορροφάται ταχέως όμως η βιοδιαθεσιμότητά της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Επίσης η συνχορήγηση με αντιόξινα δεν επέφερε μεταβολή του βαθμού απορρόφησης της.¹³¹ Υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ στον μεταβολίτη της SR 26334. Ο Cmax για τον SR 26334 είναι υψηλός (3mg/L) και ο Tmax είναι 0.7-0.8 ώρες. Με βάση την αποβολή ραδιενέργεια στα ούρα, η ελάχιστη απορρόφηση κλοπιδογρέλης είναι 50%. Το μέγιστο της συγκέντρωσης του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη της στο πλάσμα, ένα ανενεργό παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος, παρατηρείται σε μία ώρα μετά τη λήψη της.¹³² Τα Cmax και AUC του SR 26334 αυξήθηκαν αναλογικά, με δόσεις κλοπιδογρέλης από 50 έως 150 mg. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις κλοπιδογρέλης, επιτεύχθηκαν σταθερά επίπεδα του SR 26334 στο πλάσμα μετά από τρεις ημέρες.

Η παλαιότερη τικλοπιδίνη, χορηγούμενη επίσης από το στόμα, απορροφάται ταχέως και σε ποσοστό περίπου 80%. Η απορρόφηση αυξάνεται σημαντικά, αν η λήψη γίνει μετά από γεύμα, ενώ ελαττώνεται από τη λήψη αντιόξινων. Συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό ποσοστό (98%) και μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Ωστόσο η αντιαιμοπεταλιακή δράση αυτών των παραγόντων φαίνεται ότι ασκείται μέσω ενός τουλάχιστον ενεργού μεταβολίτη. Πράγματι, ενώ οι πρωτογενείς παράγοντες, σε συγκεντρώσεις αντίστοιχες με τις in vivo διαπιστούμενες, έχουν in vitro ασθενέστερη αντιαιμοπεταλιακή δράση, το πλάσμα των ασθενών που λαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες, αναστέλλει ex vivo τα αιμοπετάλια που δεν έχουν εκτεθεί σε αυτούς, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία ενός τουλάχιστον ενεργού μεταβολίτη, για την ταυτοποίηση του οποίου δεν υπάρχουν προς το παρόν

δημοσιευμένα στοιχεία. Δεδομένων δε των δομικών ομοιοτήτων των μορίων των δύο θειενοπυριδινών, ο ενεργός μεταβολίτης ενδέχεται να είναι ο ίδιος και για τις δύο, αν και αυτό είναι κάτι που δεν έχει αποδειχθεί ακόμα.

Αποβάλλονται κυρίως μέσω των νεφρών (50%) αλλά εν μέρει με τη χολή και τα κόπρανα (46%) εντός 5 ημερών. Η πλασματική κάθαρσή τους μειώνεται επί νεφρικής ανεπάρκειας και επί ηλικιωμένων ατόμων. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εμφάνισαν μειωμένη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, την προκαλούμενη από το ADP, αλλά παρόμοια παράταση του χρόνου ροής σε σύγκριση με υγιή άτομα.¹³³ Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν κρίνεται αναγκαία η τροποποίηση της δόσης της σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία.

Οι θειενοπυριδίνες παρατείνουν το χρόνο ροής, αναστέλλουν τη συσσωρευτικότητα των αιμοπεταλίων και καθυστερούν τη συρρίκνωση του θρόμβου. Η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από 5μM ADP ήταν ο κύριος δείκτης για τη μέτρηση της φαρμακολογικής δραστηριότητας της κλοπιδογρέλης. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικές μελέτες με ανταγωνιστές υποδοχέων του ADP, εφόσον δείχνουν υψηλή εκλεκτικότητα για τη δράση αυτή. Η παράταση του χρόνου ροής χρησιμοποιήθηκε επίσης ως δείκτης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας. Ο χρόνος ροής επηρεάζεται μόνο από λειτουργία των αιμοπεταλίων, όπου δεν υπάρχει διαταραχή της λειτουργίας του αγγειακού τοιχώματος ή/ και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Οι θειενοπυριδίνες, αναστέλλοντας τη δράση της ADP που απελευθερώνεται από τα κοκκία και εμποδίζοντας την έκκριση αυτών των κοκκίων, αναστέλλουν επίσης και τη συσσωρευτικότητα των αιμοπεταλίων που διεγείρεται από άλλους αγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της TXA2 και των αναλόγων της, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, του κολλαγόνου και των χαμηλών συγκεντρώσεων της θρομβίνης. Ωστόσο όπως έχει προαναφερθεί, υψηλές συγκεντρώσεις ισχυρού αγωνιστή μπορούν, παρά ταύτα, να υπερκαλύψουν αυτές τις ανασταλτικές δράσεις.

Οι θειενοπυριδίνες ex vivo ασκούν δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη ανασταλτική δράση επί των αιμοπεταλίων, φθάνουν σε γενικώς σε μέγιστο αναστολής της τάξης του 40 έως 60% της προκαλούμενης από το ADP συσσωρευτικότητας των αιμοπεταλίων μετά από 3 έως 5 ημέρες χορηγήσεώς τους. Μετά τη διακοπή τους, η αιμοπεταλιακή λειτουργία επανέρχεται βραδέως μέσα σε διάστημα 3 έως 5 ημερών με τη βαθμιαία αντικατάσταση των αιμοπεταλίων που είχαν εκτεθεί στους παράγοντες αυτούς. Τα φάρμακα αυτά παρατείνουν σημαντικά και το χρόνο ροής που φθάνει ένα μέγιστο της τάξεως του 1.5 έως 2 φορές της βασικής μετρήσεως σε 3 έως 7 ημέρες και επανέρχεται στο επίπεδο της βασικής μέτρησης σε διάστημα 7 και πλέον ημερών από τη διακοπή τους. Γενικώς στη πλειονότητα των ασθενών, ο χρόνος ροής και άλλες δοκιμασίες της λειτουργίας των αιμοπεταλίων επανέρχονται στα προ της έναρξης της θεραπείας επίπεδα μέσα σε μία έως δύο εβδομάδες.

Ειδικότερα όσον αφορά την κλοπιδογρέλη η δόση μιας απλής χορήγησης 600 mg φαίνεται να επιτυγχάνει το μέγιστο και ταχύτερο βαθμό αναστολής που διατηρείται για το διάστημα από τη δεύτερη ώρα και έως την τρίτη ημέρα σε μέσο επίπεδο περί το 50%.

Επιπλέον, συγκρινόμενη με τη δόση ενάρξεως των 75 mg την ημέρα, μια δόση φορτίσεως 300 mg επιτυγχάνει σημαντικά ταχύτερη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η συνήθης εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg, χορηγούμενη σε επαναλαμβανόμενα ημερήσια διαστήματα σε συνδυασμό με την ασπιρίνη (300mg την ημέρα) σύμφωνα με μελέτη σε ασθενείς στους οποίους εμφυτεύθηκε stent, οδηγεί

στην κλινικώς σημαντική αναστολή (>50%) μετά από 4 ημέρες και στη μέγιστη (>60%) μετά από 7 ημέρες ή περισσότερο.¹³⁴ Αντίθετα, αν του σχήματος αυτού προηγηθεί μια εφάπαξ δόση φόρτισης με 300 mg κλοπιδογρέλης, επιτυγχάνεται μια πολύ ταχύτερη αναστολή της διεγερόμενης από την ADP συσσωρεύσεως των αιμοπεταλίων (>60% ήδη από την επόμενη της φορτίσεως) σε σχέση με τα 250mg x2 της τικλοπιδίνης ή τα 75 mg ημερισίως της κλοπιδογρέλης, και των δύο σε συνδυασμό με 300mg ασπιρίνης την ημέρα. Ακόμα περισσότερο όπως αναφέρεται σε άλλη μελέτη, όταν της συνδυασμένης θεραπείας των 75mg κλοπιδογρέλης και 325 mgασπιρίνης την ημέρα προηγείται από του στόματος φόρτιση με 300 mg κλοπιδογρέλης συν 325 mg ασπιρίνης, η ex vivo μετρούμενη αντιθρομβωτική δράση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης εμφανίζεται εντός 90 min και στις 6 ώρες αυτή είναι ίδια με εκείνη της δέκατης ημέρας της θεραπείας.¹³⁵ Με δεδομένο δε ότι η συνεργική δράση του συνδυασμού είναι κατά πολύ ισχυρότερη εκείνης του έκαστου εκ των δυο αυτών αντιαιμοπεταλικών, η ταχεία εμφάνιση αυτού του αντιαιμοπεταλιακού αποτελέσματος έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία για τις περιπτώσεις που χρειάζεται η άμεση εμφάνιση της αντιαιμοπεταλικής δράσης, όπως στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και στην αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent.

3.5 ΟΙ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ST

Η μελέτη «σταθμός» που καθιέρωσε την χρήση κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με NSTEMI ήταν η μελέτη CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrence ischaemic Events) που ολοκληρώθηκε το 2001 και στην οποία συμπεριλήφθησαν 12562 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είτε μονοθεραπεία ασπιρίνης, είτε συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης. Στόχος της μελέτης ήταν να καθορισθεί η άμεση (δόση εφόδου με 300 mg κλοπιδογρέλης) αλλά και η μακροχρόνια (75 mg ημερισίως) αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της κλοπιδογρέλης επί πλέον της συνήθους αγωγής συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης. Αποτέλεσε τυχαιοποιημένη, διπλή – τυφλή, προοπτική πολυκεντρική (482 κέντρα σε 28 χώρες) μελέτη. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3 έως 12 μήνες. Η μελέτη έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20% (p=0.00009) στο σύνθετο τελικό σημείο που περιελάμβανε καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα αποτελέσματα της μελέτης παραθέτονται στον πίνακα 10.

	Pla- cebo	Κλοπιδογρέλη	RR	CI	P
Ασθενείς	6303	6259			
Σύνθετο τελικό σημείο	11.4%	9.3%	0.80	0.72- 0.90	<0.001
*Καρδιαγγειακός	5.5%	5.1%	0.93	0.79-	

θάνατος				1.08	
*Εμφραγμα μυοκαρδίου	6.7%	5.2%	0.77	0.67-0.89	
*Εγκεφαλικό επεισόδιο	1.4%	1.2%	0.86	0.63-1.18	
Μη καρδιαγγειακός θάνατος	0.7%	0.7%	0.91	0.60-1.39	

Πίνακας 10: Αποτελέσματα της μελέτης CURE ¹³⁶

3.6 ΟΙ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ

Τα δεδομένα από τη μελέτη CAPRIE (διπλή -τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική, πολυκεντρική) που περιέλαβε 19.185 ασθενείς υψηλού κινδύνου για αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάματα (ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αθηροσκληρωτική περιφερική αρτηριακή νόσο) κατέληξε σε δύο βασικά συμπεράσματα: Πρώτον ότι η κλοπιδογρέλη ήταν γενικώς από πλευράς ανοχής και ασφάλειας τουλάχιστον εφάμιλλη της ασπιρίνης, με την επίπτωση και τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας ή της θρομβοπενίας, όχι μεγαλύτερη από εκείνη της ασπιρίνης, και δεύτερον, ότι η κλοπιδογρέλη έδειξε μια οριακή τουλάχιστον υπεροχή έναντι της ασπιρίνης στη πρόληψη του συνολικού κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο (5,32% για τη κλοπιδογρέλη και 5,83% για την ασπιρίνη, σχετική μείωση κινδύνου 8,7% ανά έτος [95% CI: 0,3% έως 16,5% p= 0,043]) ¹³⁷

Ειδικότερα δε αναφορικά με τη πρόληψη των καρδιακών συμβάντων, μια post hoc ανάλυση ¹³⁸ των ευρημάτων της μελέτης αποκαλύπτει:

1) ότι στο σύνολο των ασθενών, η ανά έτος επίπτωση του συνόλου των εμφραγμάτων ήταν 1,3% για την ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι 1,5% για την ομάδα της ασπιρίνης (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης),

2) ότι στον υποπληθυσμό των ασθενών με ιστορικό εμφράγματος (n= 8446) , ανεξαρτήτως εάν αυτό ήταν το κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ή όχι, η ετήσια επίπτωση του συνολικού κινδύνου για μείζονα συμβάματα ήταν 5,87% για την ομάδα της κλοπιδογρέλης και 6,25% για την ομάδα της ασπιρίνης (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 7,4 % στην ομάδα της κλοπιδογρέλης [95% CI: - 5,2% έως 18,6% p=NS])

3) ότι στον υποπληθυσμό των ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη με κριτήριο το πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή την αθηροσκληρωτική περιφερική αρτηριακή νόσο και είχαν επίσης και ιστορικό εμφράγματος (n=2144), η ετήσια επίπτωση του συνολικού κινδύνου για μείζονα συμβάματα ήταν 8,35% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 10,74% στην ομάδα της ασπιρίνης (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά κατά 22,7% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης [95% CI : 4,9% έως 37,2% p<0,05])

4) ότι στον υποπληθυσμό των ασθενών με κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη το ιστορικό του προσφάτου εμφράγματος (n=6302) η ετήσια επίπτωση του συνολικού κινδύνου για μείζονα συμβάματα ήταν 5,03% για την ομάδα της κλοπιδογρέλης και 4,84% για την ομάδα της ασπιρίνης (αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 3,7% στην

ομάδα της κλοπιδογρέλης [95% CI : 22,1 % έως -12% p=0,66]), ενώ η ανά έτος επίπτωση του συνόλου των εμφραγμάτων ήταν 2,47% για την ομάδα της κλοπιδογρέλης και 2,60% για την ομάδα της ασπιρίνης (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 5% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης) και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων 2,13% και 2,22% αντιστοίχως (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 4,47% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης) ¹³⁹

Επιπλέον η κλοπιδογρέλη συνοδεύθηκε από λιγότερες μείζονες αιμορραγίες, κυρίως τις γαστρεντερικές (0,49% έναντι 0,71% της ασπιρίνης p<0,05).

Συνεπώς η κλοπιδογρέλη με ασφάλεια κατά τη χρήση της τουλάχιστον ισοδύναμη της ασπιρίνης και μεγαλύτερη της τικλοπιδίνης, με ικανότητα πρόληψης των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο τουλάχιστον ισοδύναμη αυτής της ασπιρίνης και της τικλοπιδίνης, παρουσιάζει ένα πολύ ευνοϊκό προφίλ σχέσεως αποτελεσματικότητας προς ασφάλεια.

Στοιχεία για την επίδραση της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) έχουμε και από τις δύο αναφερόμενες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Συγκεκριμένα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG στη μελέτη CURE (n=1822) ελέγχθηκε η εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών στη πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα σε σχέση με τις ημέρες διακοπής της κλοπιδογρέλης ¹⁴⁰. Τα αποτελέσματα παραθέτονται στον πίνακα 11 :

Μείζονες αιμορραγίες	Κλοπιδογρέλη	Placebo	p
Εκλεκτική επέμβαση (n=910) Το φάρμακο διακόπηκε >5 ημέρες	4,4%	5,3%	NS
Επείγουσα επέμβαση (n= 912) Το φάρμακο διακόπηκε ≤5 ημέρες	9,6%	6,3%	0,06
Σύνολο	8,3%	6,6%	NS

Πίνακας 11 : Μείζονες αιμορραγίες μετά από CABG σε σχέση με το χρονικό διάστημα διακοπής της λήψης της κλοπιδογρέλης.

Επιπρόσθετα από τη μελέτη CAPRIE φάνηκε ότι σε ασθενείς με χειρουργική επέμβαση στις στεφανιαίες αρτηρίες (n=1480) υπήρξε στατιστικά σημαντική ελάττωση της ετήσιας συχνότητας συμβαμάτων στους ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη (15,9% έναντι 22,3% p=0,001). ¹⁴¹

Η κλοπιδογρέλη επίσης αποτελεί βασικό πλέον φαρμακευτικό παράγοντα κατά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής η οποία έχει από τις αρχές της δεκαετίας αντικαταστήσει την τικλοπιδίνη, που με τις μελέτες ISAR¹⁴² και STARS ¹⁴³ στα μέσα της δεκαετίας του '90, κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, έναντι του συνδυασμού ασπιρίνης και από του στόματος αντιπηκτικού. Στη μελέτη CLASSICS ¹⁴⁴ (τυχαιοποιημένη, συγκριτική, διπλή-τυφλή) συγκρίθηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έναντι της τικλοπιδίνης σε πληθυσμό 1020 ασθενών, κατά τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες μετά από διαδερμική επαναιμάτωση με εμφύτευση 1-2 μη επικαλυμμένων stents. Το πρωταρχικό τελικό σημείο περιελάμβανε μείζονες περιφερικές ή αιμορραγικές επιπλοκές, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία, ή πρώιμη διακοπή του υπό διερεύνηση φαρμάκου εξαιτίας μη καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μικρότερη εμφάνιση των ανωτέρω συμβαμάτων στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (4,56% έναντι 9,12% p=0,005). Στη μελέτη PCI-CURE ¹⁴⁵ δείχθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 31% (p=0,002) για την εμφάνιση

τελικού σημείου που περιελάμβανε έμφραγμα μυοκαρδίου ή θάνατο αγγειακής αιτιολογίας στην ομάδα που έλαβε επιπλέον της συνήθους αγωγής, κλοπιδογρέλη για 12 μήνες μετά από διαδερμική επαναιμάτωση.

Εκτός όμως από τις παραπάνω μελέτες στα NSTE-ACS αλλά και στη δευτερογενή πρόληψη, δημοσιεύθηκε σχετικά πρόσφατα η μελέτη CLARITY¹⁴⁶ στην οποία η κλοπιδογρέλη σημείωσε όφελος όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST – διαστήματος , χορηγούμενη επιπρόσθετα της συνήθους αγωγής.

Από τα ευρήματα των παραπάνω μελετών προκύπτει ότι η κλοπιδογρέλη παρουσίασε ευνοϊκό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χορηγούμενη επιπρόσθετα της συνήθους αντιθρομβωτικής και αντιϊσχαιμικής αγωγής με προβλέπιση συμπεριφορά σε όλο το φάσμα των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων καθώς και μετά από διαδερμική επαναιμάτωση.

3.7 ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ADP

Πρόσφατα¹⁴⁷ παρουσιάστηκαν δεδομένα για in vivo αναστολή της αιμοπεταλιακής δράσης , συγκρίσιμης με αυτή που προκαλεί η κλοπιδογρέλη, με έναν νεότερο παράγοντα της ομάδας την ονομαζόμενη πρασουγρέλη (prasougrrel CS - 747, LY 640315 , Lilly). Περισσότερα δεδομένα αναμένονται από τη μελέτη TRITON –TIMI 38 που θα μελετήσει περίπου 13000 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που θα αντιμετωπισθούν επεμβατικά και θα συγκριθεί η πρασουγρέλη με την κλοπιδογρέλη.

Επίσης υπό μελέτη βρίσκεται και ένας ενδοφλέβια χορηγούμενος παράγοντας της ομάδας (cangrelor AR –C 69931MX, Astra Zeneca) που θεωρείται εκλεκτικός ανταγωνιστής των P2Y12 υποδοχέων και έχει δείξει την αποτελεσματικότητά του προς το παρόν σε αγγειοπλαστικές σε πειραματόζωα¹⁴⁸ και σε κλινικές μελέτες φάσης II σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.¹⁴⁹

4. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ IIb / IIIa ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Οι προαναφερθέντες αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες αναστέλλουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων IIb/ IIIa μέσω καταστολής της επί μέρους για τον καθένα από αυτούς, οδού διεγέρσεως αυτών των υποδοχέων.¹⁵⁰ Λόγω της ύπαρξης αρκετών τέτοιων οδών, η αναστολή της διεγέρσεως των υποδοχέων αυτών και άρα της συσσωρευτικότητας των αιμοπεταλίων από καθένα από αυτούς τους παράγοντες είναι μόνο μερική.¹⁵¹

Σε αντίθεση με τους παράγοντες αυτούς, μια ομάδα άλλων παραγόντων μπορεί να ενώνεται άμεσα με τους γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς IIb / IIIa και να εμποδίζει τη σύνδεσή τους με το ινωδογόνο, τον παράγοντα Von Willebrand ή άλλες συγκολλητικές γλυκοπρωτεΐνες και συνεπώς τη συγκόλληση και συσώρευση των αιμοπεταλίων.

Στο παραπάνω σκεπτικό βασίστηκαν μελέτες που διερεύνησαν το κατά πόσο η αναστολή της τελικής κοινής συσσωρεύσεως των αιμοπεταλίων με παράγοντες που αποκλείουν τους γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς II b/ III a , θα μπορούσε να βελτιώσει

την έκβαση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αυτούς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent.

Έτσι χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες τέσσερις παρεντερικά χορηγούμενοι αποκλειστές των υποδοχέων IIβ/ IIIα. Η αμπσιξιμάμπη (abciximab, c7E3 Fab [Reopro]), η επιφιμπατίδη (integrilin), η λαμιφιμπάνη, και η τιροφιμπάνη.¹⁵²

Αναφορικά με τη σύνθεσή τους, η αμπσιξιμάμπη είναι ένα Fab τμήμα χιμαιρικού (μυϊκού και ανθρώπειου) μονοκλωνικού αντισώματος συνδεδεμένο τόσο με τους υποδοχείς II b /III a, που βρίσκονται μόνο στα αιμοπετάλια, όσο και με τους υποδοχείς ανβ3 για τη βιτρονεκτίνη, που βρίσκονται σε πολλά κύτταρα και ενέχονται στη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτή η μη ειδικότητα συνδέσεως ευθύνεται πιθανότατα για ορισμένα διαπιστωμένα πλεονεκτήματα της αμπσιξιμάμπης έναντι των άλλων παραγόντων της κατηγορίας. Ωστόσο η ύπαρξη ενός μη ανθρώπειου πρωτεϊνικού συστατικού την καθιστά δυνητικά αλλεργιογόνο. Σε αντίθεση με την αμπσιξιμάμπη, το κυκλικό επταπεπτιδίο επιφιμπατίδη και οι μη πεπτιδικοί παράγοντες λαμιφιμπάνη και τιροφιμπάνη είναι μικρού μοριακού βάρους συνθετικά προϊόντα που συνδέονται μόνο με τους υποδοχείς.

II b /III a, δεν εκλύουν αλλεργικές αντιδράσεις και έχουν βραχύτερες ημιπεριόδους ζωής. Αξίζει εδώ να τονισθεί ότι δοκιμάστηκαν και από του στόματος μη πεπτιδικοί αποκλειστές των υποδοχέων II b /III a, όπως η ξεμιλοφιμπάνη, η ορμποφιμπάνη και η συμπραφιμπάνη, με την προοπτική μιας πιο μακροχρόνιας αναστολής των υποδοχέων II b /III a αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν ευνοϊκό για τη χρήση τους.¹⁵³

4.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Η αυτόματη ρήξη ή διάβρωση του έσω χιτώνα ή ο τραυματισμός ο προκαλούμενος με τις διαδερμικές επεμβάσεις αγγειοπλαστικής εκθέτουν τα θρομβογόνα στοιχεία του υπενδοθηλιακού χώρου στα στοιχεία του κυκλοφορούντος αίματος και πυροδοτούν το μηχανισμό της αιμόστασης. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στα μακρομόρια των υπενδοθηλιακών δομών κυρίως με τους γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς της ομάδας I, μια σύνδεση όμως χαλαρή και ασταθή για τις συνθήκες ταχείς ροής και υψηλών διατμητικών δυνάμεων της αρτηριακής κυκλοφορίας που θα παρέσυραν τα προσκολλημένα αιμοπετάλια, αν ο απαραίτητος για την περίπτωση υπενδοθηλιακός παράγοντας von Willebrand δεν ισχυροποιούσε αυτές τις συνδέσεις. Τα προσκολλημένα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται με αποτέλεσμα να δραστηριοποιούνται αδρανείς μεταβολικοί οδοί, να συντίθενται νέοι κυτταρικοί διαμεσολαβητές, να μετασχηματίζονται και να ενεργοποιούνται ανενεργοί υποδοχείς επί των μεμβρανών τους και να απελευθερώνονται τα προσχηματισμένα περιεχόμενα των κοκκίων τους. Οι εκλυόμενες στη περιοχή ουσίες, και ιδιαίτερα η ADP, η σεροτονίνη και η TXA₂, είναι ισχυροί διεγέρτες της ενεργοποίησης και συσώρευσης αιμοπεταλίων. Έχουν την ικανότητα να προσελκύουν έντονα και άλλα αιμοπετάλια, τα οποία ερχόμενα σε επαφή στο δυναμικό περιβάλλον που έχει διαμορφωθεί από τη δραστηριότητα των αρχικώς προσκολληθέντων αιμοπεταλίων, ενεργοποιούνται και επιτελούν τον ίδιο κύκλο λειτουργιών, δηλαδή συνθέσεως και απελευθερώσεως ουσιών, συστολής, παραμόρφωσης, εκκρίσεως κοκκίων και ενεργοποίησεως υποδοχέων της μεμβράνης. Πιο συγκεκριμένα, η σύνδεση των διαφόρων αγωνιστών με τους υποδοχείς τους και η απότοκος ενεργοποίηση οδηγούν τελικώς σε αλλαγή της διαμόρφωσης του συμπλέγματος της γλυκοπρωτεΐνης II b /III

a. Οι αποκαλυφθέντες ενεργοί υποδοχείς II b /III a συνδέονται με το ινωδογόνο του πλάσματος και διάφορες άλλες συγκολλητικές πρωτεΐνες, όπως ο παράγοντας von Willebrand, η φιβρονεκτίνη, η θρομβοσπονδίνη και η θρομβίνη. Τα μακρομόρια αυτά χρησιμεύουν ως ισχυροί σύνδεσμοι μεταξύ υποδοχέων II b / III a γειτονικών αιμοπεταλίων. Κατ' αυτό τον τρόπο τα αιμοπετάλια συγκολλώνται τόσο μεταξύ τους όσο και με τα αιμοπετάλια που έχουν ήδη προσκολληθεί στο αγγειακό τοίχωμα μετατρέποντας έτσι την αρχική μονήρη στρώση αιμοπεταλίων σε συσσωματώματα. Οι υποδοχείς δε αυτοί αποτελούν την τελική κοινή οδό όλων των ερεθισμάτων διέγερσης και συσώρευσης των αιμοπεταλίων.¹⁵⁴

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό, τη δυνατότητα για σύνδεση με το γλυκοπρωτεϊνικό αιμοπεταλιακό υποδοχέα II b / III a. Συγκεκριμένα, αυτός ο ετεροδιμερής υποδοχέας, αποτελείται από δύο μη ομοιοπολικά συνδεδεμένες υπομονάδες την α (α) και η β (β3). Κάθε μια δε από αυτές περιλαμβάνει ένα ευμεγέθες εξωκυττάριο τμήμα, έναν ενδομεμβρανικό βασικό κορμό, και μια βραχεία ενδοκυττάρια κυτταροπλασματική ουρά. Η ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου οδηγεί σε μετασχηματισμό του ανενεργού υποδοχέως έτσι ώστε αυτός να μπορεί πλέον να συνδεθεί με το ινωδογόνο, τον παράγοντα von Willebrand ή άλλα συγκολλητικά μακρομόρια με ένα υψηλό βαθμό συγγένειας μέσω μιας θέσεως του που αναγνωρίζει μια αλληλουχία αποτελούμενη από τα εξής τρία αμινοξέα, την αργινίνη, γλυκίνη και ασπαρτάμη (RGD). Οι αναστολές των υποδοχέων II b / III a συνδέονται με τον υποδοχέα, έτσι ώστε τα προσκολλητικά μακρομόρια, που έχουν τη συγκεκριμένη εκ' των τριών αμινοξέων αλληλουχία RGD, να μην μπορούν πλέον να συνδεθούν με την ειδική θέση αναγνώρισεως αυτής της αλληλουχίας, με αποτέλεσμα την αναστολή της συσσωρεύσεως των αιμοπεταλίων ανεξαρτήτως του υπεύθυνου για τη διέγερση μηχανισμού.

Ωστόσο η αναστολή των υποδοχέων II b / III a δεν καταργεί άλλες σημαντικές λειτουργίες του αιμοπεταλίου όπως η προσκόλληση, η σύνθεση ουσιών και η έκκριση των κοκκίων. Σε κάθε δε κυκλοφορούν αιμοπετάλιο υπάρχουν 50.000 έως 80.000 γλυκοπρωτεϊνικά συμπλέγματα II b / III a, εκ' των οποίων τα περισσότερα βρίσκονται στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου με ένα μικρότερο υποπληθυσμό διατηρούμενο ως εσωτερική εφεδρεία στους ενδοπλασματικούς σχηματισμούς.¹⁵⁵

Πέραν όμως της ικανότητας να συνδέονται με τον υποδοχέα και να αναστέλλουν τη συσώρευση των αιμοπεταλίων, οι αναστολές των υποδοχέων II b /III a παρουσιάζουν ουσιώδεις διαφορές ως προς τη θέση και τον τρόπο συνδέσεως στον υποδοχέα,¹⁵⁶ γεγονός που ενδεχομένως εξηγεί κάποιες κλινικές συνέπειες που διαφαίνονται σε μερικές μελέτες.¹⁵⁷ Συγκεκριμένα η αμπσιξιμάμπη συνδέεται με μια πολύπλοκη ειδική θέση αναγνώρισεως, ενώ οι χαμηλού μοριακού βάρους αναστολές όπως η επιφιμπατίδη και η ξεμιλοφιμπάνη, συνδέονται απευθείας με τη θέση αναγνώρισεως της αλληλουχίας RGD επί της υπομονάδας β3 του υποδοχέα.¹⁵⁸

Η ύπαρξη ξεχωριστών θέσεων συνδέσεως ενδεχομένως εξηγεί και την παρατήρηση ότι η τιροφιμπάνη δεν επηρεάζει την ημιπερίοδο παρουσίας στο πλάσμα ή τη σταθερά Kd ([συγκέντρωση μη συνδεδεμένου, ελεύθερου φαρμάκου] X [συγκέντρωση ελεύθερων υποδοχέων] / [συγκέντρωση συμπλέγματος φαρμάκου – υποδοχέα] της συνδέσεως της αμπσιξιμάμπης με τα αιμοπετάλια.

Επί πλέον η φαρμακοκινητική των προς το παρόν διαθέσιμων αναστολέων των υποδοχέων II b /III a παρουσιάζει σημαντικές διαφορές. Η αμπσιξιμάμπη, για παράδειγμα είναι χαμηλής Kd (υψηλής συγγένειας συνδέσεως) παράγοντας με πολύ βραχεία ημιπερίοδο παρουσίας στο πλάσμα και με παρατεταμένη διάρκεια δράσεως στον αιμοπεταλιακό υποδοχέα στόχο, ενώ η επιφιμπατίδη και η τιροφιμπάνη είναι υψηλής Kd δηλαδή χαμηλής συγγένειας συνδέσεως παράγοντες με σχετικώς μακρά

ημιπερίοδο παρουσίας στο πλάσμα και βραχεία διάρκεια δράσεως στον υποδοχέα στόχο. Συνεπώς τα επίπεδα συγκεντρώσεως ελευθέρου φαρμάκου στο πλάσμα γίνονται ταχέως πολύ μικρά για την αμψιξιμάμπη και παραμένουν σε υψηλότερα επίπεδα για τα μικρού μοριακού βάρους φάρμακα της κατηγορίας.¹⁵⁹

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικές είναι και οι διαφορές στην αποκατάσταση της αιμοπεταλικής λειτουργίας μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικό είναι το φαινόμενο της «προοδευτικής αναδιανομής» που παρατηρείται μετά τη χορήγηση αμψιξιμάμπης. Συγκεκριμένα η ανάληψη της συσσωρευτικότητας των αιμοπεταλίων μετά τη διακοπή της είναι βραδεία και γίνεται βαθμιαία και ομαλά σε σχέση με την μετά τη διακοπή της τιροφιμπάνης και της επτιφιμπατίδης που είναι απότομη. Αναφέρεται ότι το ποσοστό των κατελιγμένων υποδοχέων από την αμψιξιμάμπη υπερβαίνει το 30% στις 8 ημέρες και το 10% στις 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η παρατεταμένη κατάληψη των υποδοχέων από την αμψιξιμάμπη μετατρέπει τα αιμοπετάλια σε συστήματα μεταφοράς και παροχής φαρμάκου και προσφέρει μια βαθμιαία και ομαλώς μειούμενη αντιαιμοπεταλική δράση με την πάροδο του χρόνου (μακρά βιολογική ημιπερίοδος ζωής παρουσίας στο πλάσμα μετά από την αρχική χορήγηση). Αυτή η βραδέως και ομαλώς μειούμενη αντιαιμοπεταλική δράση θα μπορούσε θεωρητικώς να εξασθενήσει την τάση για απότομη αναζωπύρωση της θρομβωτικής διεργασίας, αν και σε κλινικό επίπεδο μια τέτοια υποτροπή της συσσωρευτικότητας των αιμοπεταλίων ή των προκαλούμενων από τα αιμοπετάλια ισχαιμικών συμβαμάτων δεν έχει αναφερθεί με τη διακοπή κανενός από τους μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθέντες αναστολείς των υποδοχέων II b /III a. Ωστόσο, λεπτές διαφορές στα κλινικά συμβάματα, που ενδεχομένως να αντανakλούν τις σχετικές διαφορές στο ρυθμό ανανήψεως της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, θα μπορούσε να αναδειχθούν με τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών που χρησιμοποίησαν διαφορετικούς αναστολείς των υποδοχέων II b /III a. Έτσι για παράδειγμα, σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, τόσο η αμψιξιμάμπη (μελέτη CAPTURE¹⁶⁰) όσο και η τιροφιμπάνη (μελέτη PRISM-PLUS¹⁶¹) μείωσαν σημαντικώς την επίπτωση του σύνθετου τελικού στόχου για καθένα από διαστήματα πριν (1.3% έναντι 1.8% αντιστοίχως) και κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής (2.8% έναντι του 2.9% αντιστοίχως), ενώ σημείωσαν διαφορετικές τάσεις όσον αφορά την εκτίμηση του σύνθετου αποτελέσματος στις 30 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική και την επακόλουθη διακοπή της θεραπείας (0.7% έναντι 3%). Δεν πρέπει να παραγνωρίζεται, ότι η σύγκριση δεν ήταν τυχαιοποιημένη και το ότι η διαπιστωθείσες διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Ωστόσο διαφαίνεται ότι το φαρμακοδυναμικό profile της βραδείας και βαθμιαίας ανανήψεως των αιμοπεταλίων δίνει μια πιο αποτελεσματική παράταση της δυνατότητας ελέγχου των ισχαιμικών συμβαμάτων. Έτσι η σύγκριση του κοινού τελικού στόχου (επίπτωση συνόλου μειζόνων συμβαμάτων στις 30 ημέρες) στην υποομάδα ασθενών με ασταθή στηθάγχη, σε ελεγχόμενες με placebo μελέτες στις οποίες η αναστολή των υποδοχέων II β /IIIa άρχισε κατά το χρόνο της αγγειοπλαστικής, έδειξε : α) ότι τόσο η απόλυτη, όσο και η σχετική μείωση της επίπτωσης του τελικού στόχου ήταν ευνοϊκότερη για τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκε αμψιξιμάμπη, σε σχέση με τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν μικρομοριακά φάρμακα (επτιφιμπατίδη και τιροφιμπάνη) και β) το σχετικό όφελος σύμφωνα με την ανάλυση παλινδρομήσεως που συνέκρινε τα οφέλη από την αμψιξιμάμπη με εκείνα της επτιφιμπατίδης ή της τιροφιμπάνης, ήταν σηματικά υπέρ της αμψιξιμάμπης.¹⁶² Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δόση της επτιφιμπατίδης στη χρησιμοποιηθείσα στη παραπάνω σύγκριση μελέτη IMPACT II¹⁶³, επετύγχανε μόνο κατά 60% μείωση της συσσωρευτικότητας των αιμοπεταλίων και

ήταν μικρότερη από εκείνη που έγινε αποδεκτή για τη μελέτη PURSUIT.¹⁶⁴ Επιπλέον η ισχύς αυτής της μη τυχαιοποιημένης συγκρίσεως περιορίζεται από διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών και τη συχνότητα δειγματοληψίας για δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης προς αποκλεισμό εμφράγματος. Η χρονική πορεία και το μέγεθος της αναστολής μετά την έναρξη της θεραπείας με προφόρτιση (χορήγηση bolus) ήταν παρόμοια για την αμψιξιμάμπη και την επιφιμιπατίδη και λιγότερο ταχεία για την τιροφιμπάνη. Πράγματι, για τις ομάδες των ασθενών με αμψιξιμάμπη ή επιφιμιπατίδη, η επίτευξη αναστολής >80% επιτυγχάνετο σχεδόν άμεσα και διατηρείτο στα επίπεδα αυτά για όλη σχεδόν τη διάρκεια της θεραπείας (12ώρες για την αμψιξιμάμπη και περισσότερο από 18-20 ώρες με την επιφιμιπατίδη), ενώ για την ομάδα των ασθενών με τιροφιμπάνη το επίπεδο αναστολής ήταν μικρότερο από αυτό που επιτυγχάνετο από τα άλλα δύο φάρμακα και μικρότερο του επιθυμητού θεραπευτικού στόχου (>80%) αφού έφθανε σε επίπεδο >80% μόνο για βραχύ χρονικό διάστημα μεταξύ της 18^{ης} και 20^{ης} ώρας μετά τη προφόρτιση.¹⁶⁵

4.2 Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST

Τρεις είναι οι θεραπευτικές εφαρμογές των αποκλειστών των υποδοχέων IIβ /IIIα σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή οξύ έμφραγμα χωρίς κύμα Q. Στην πρώτη εφαρμογή, η αναστολή χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή στη διενέργεια αγγειοπλαστικής (με 7E3 στην EPIC¹⁶⁶ και με c7E3 στην EPILOG¹⁶⁷). Στη δεύτερη, η αναστολή των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων χρησιμοποιήθηκε ως μέρος της συντηρητικής αγωγής για σταθεροποίηση των ασθενών με ανθεκτική ασταθή στηθάγχη για 24ώρες πριν την επεμβατική θεραπεία (εφαρμογή c7E3, μελέτη CAPTURE¹⁶⁸). Η τρίτη θεραπευτική εφαρμογή χρησιμοποίησε την αναστολή των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων ως κύρια αγωγή της φαρμακευτικής θεραπείας, την οποία μπορούσε αλλά όχι υποχρεωτικά, να ακολουθήσει αγγειοπλαστική. Η πρακτική αυτή ακολουθήθηκε στη Καναδική μελέτη με λαμιφιμπάνη¹⁶⁹, στη μελέτη PARAGON¹⁷⁰ επίσης με τη λαμιφιμπάνη, στις μελέτες PRISM¹⁷¹ και PRISM-PLUS¹⁷² με τη τιροφιμπάνη και τέλος στη μελέτη PURSUIT¹⁷³ με την επιφιμιπατίδη δηλαδή την ιντεγκριλίνη που χρησιμοποιήσαμε κι εμείς στη μελέτη μας.

Οι τέσσερις τελευταίες μελέτες συμπεριέλαβαν πάνω από 18000 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα χωρίς κύμα Q, και είχαν συγκρίσιμα κριτήρια εισαγωγής, αλλά με διαφορές ως προς την ακολουθούμενη θεραπευτική στρατηγική. Έτσι στη μελέτη PURSUIT εκτιμήθηκε η επίδραση της επιφιμιπατίδης σε ευρύ γεωγραφικό πεδίο με διαφορές στη δυνατότητα αντιμετώπισης και με αποτέλεσμα την ύπαρξη αποκλίσεων αναφορικά με την ηπαρινοθεραπεία και κυρίως τη δυνατότητα και συχνότητα διαγνωστικού καθετηριασμού και επεμβάσεων διαδερμικής επαναιμάτωσης. Αντίθετα, στη μελέτη PRISM-PLUS προκαθοριζόταν μια περίοδος χορήγησης του φαρμάκου για 48 ώρες, μετά την οποία ενθαρρυνόταν η διενέργεια καθετηριασμού, υπό τη συνεχή χορήγηση του παράγοντα. Οι μελέτες PARAGON και PRISM εστιάστηκαν στη συντηρητική στρατηγική και η διενέργεια καθετηριασμού αποθαρρυνόταν. Σε όλες τις μελέτες οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη αλλά υπήρξε ποικιλομορφία αναφορικά με την ηπαρινοθεραπεία. Στη μελέτη PURSUIT, αναφέρθηκαν οι αποκλίσεις ανά γεωγραφική περιοχή. Στις μελέτες PRISM-PLUS και PARAGON υπήρξε τυχαιοποίηση ως προς τη λήψη ή όχι ηπαρίνης. Τέλος στη μελέτη PRISM συγκρίθηκε η στρατηγική αποκλεισμού του υποδοχέα IIβ /IIIα με την ηπαρινοθεραπεία σε ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου.

Θα αναφερθούμε λίγο αναλυτικότερα στη μελέτη PURSUIT επειδή χρησιμοποιήθηκε το φάρμακο της μελέτης μας, η επιφιμιπατίδη. Έτσι η θεραπεία με επιφιμιπατίδη συνοδεύθηκε από μια απόλυτη μείωση κατά 1,5%, 1,5% 1,5% και 1,2% της επίπτωσης θανάτου ή εμφράγματος στις 96 ώρες, στις 7 ημέρες, στις 30 πρώτες ημέρες και στους 6 μήνες αντιστοίχως. Τα μεγέθη της οφέλειας διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων προκαθορισμένων γεωγραφικών τμημάτων της μελέτης. Έτσι τα περισσότερα οφέλη καταγράφηκαν στη Βόρεια Αμερική και Δυτική Ευρώπη, ενώ δε διαπιστώθηκαν οφέλη στους ασθενείς από κέντρα της Λατινικής Αμερικής και της Ανατολικής Ευρώπης.

Ο κίνδυνος επιπλέον αιμορραγικών επιπλοκών από τη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων Π β / Πα στις μελέτες κυμάνθηκε από 0 έως 3% (χωρίς να υπολογισθούν οι περιπτώσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης). Αυτή η διακύμανση στον επιπρόσθετο κίνδυνο αιμορραγιών από την ειδική θεραπεία μεταξύ των διαφόρων μελετών πιθανώς αντανακλά διαφορές ως προς τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου των ανά μελέτη πληθυσμών, τα πρωτόκολλα χορήγησης και ελέγχου της ηπαρινοθεραπείας, τα προγράμματα αιμοληψιών για τον προσδιορισμό των τιμών της αιμοσφαιρίνης, καθώς και τη συχνότητα και ευχέρεια διενέργειας αγγειοπλαστικής. Ωστόσο, παρά τη διακύμανση αυτή του κινδύνου αιμορραγιών από μελέτη σε μελέτη και τη παρατεταμένη σε διάρκεια χορήγηση των φαρμάκων, δεν διαπιστώθηκε αύξηση των ενδοκρανιακών ή άλλων απειλητικών αιμορραγιών.¹⁷⁴

Μετα-ανάλυση από 6 μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έδειξαν ότι η χρήση των ανταγωνιστών των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων Π b/Πα σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST και χωρίς το σχεδιασμό μιας πρώιμης επεμβατικής στρατηγικής, επέφερε μια μικρή και στατιστικώς μη σημαντική ελάττωση των συμβαμάτων.¹⁷⁵ Ως εκ τούτου στα πλαίσια μιας συντηρητικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών, η χρήση αυτών των παραγόντων συνιστάται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (θετική τροπονίνη, διαβητικοί, υποτροπιάζουσα ισχαιμία παρά την ηπαρινοθεραπεία και λήψη ασπιρίνης ή άλλων αντιαιμοπεταλικών).¹⁷⁶

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Παρά το γεγονός ότι ακρογωνιαίος λίθος της διάγνωσης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων παραμένει η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού συνεπικουρούμενης με μια πλήρη φυσική εξέταση και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στο τμήμα επειγόντων έχει βοηθήσει σημαντικά στην έγκαιρη (προ της θετικοποίησης των καρδιακών δεικτών) διάγνωση με τα γνωστά πλεονεκτήματα της μεθόδου (φορητότητα, επαναληψιμότητα, χαμηλού κόστους, μη επεμβατική, ανώδυνη, ταχεία, χωρίς χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας).

Η χρησιμότητα της είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σχετικά υψηλή πιθανότητα για οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, μη διαγνωστικό ΗΚΓ, και φυσιολογικούς καρδιακούς δείκτες νέκρωσης κατά την προσέλευσή τους.

Η διαγνωστική ικανότητα βασίζεται στα γνωστά από τον ισχαιμικό καταρράκτη παθοφυσιολογικά δεδομένα που έχουν καταδείξει ότι με την έναρξη της ισχαιμίας λαμβάνουν χώρα αρχικά κυτταρικές βιοχημικές αλλαγές ανιχνευόμενες με σπινθηρογραφικές τεχνικές και ακολουθούν διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας και ακολούθως τμηματικές διαταραχές της συστολικής πάχυνσης που καταδεικνύονται με την δυσδιάστατη υπερηχοκαρδιοαγραφία.¹⁷⁷ Ακολουθούν στο επόμενο στάδιο του ισχαιμικού καταρράκτη οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, ενώ στο τέλος ο ερεθισμός των σπλαγχνικών ινών επιφέρει (λιγότερο συχνά σε διαβητικούς και ηλικιωμένους ασθενείς) εκδήλωση θωρακικής δυσφορίας.

Η βοήθεια της είναι σημαντική τόσο για διαφοροδιαγνωστικούς λόγους (αποκλεισμός διαχωριστικού ανευρύσματος αορτής, περικαρδιακής συλλογής, πνευμονικής εμβολής, μορφωμάτων και ενδοκοιλιακών θρόμβων) όσο για διαγνωστικούς (τμηματική τοιχωματική δυσλειτουργία) αλλά και προγνωστικούς (εκτίμηση της συνολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας). Η ευαισθησία στην ανάδειξη τοιχωματικής δυσλειτουργίας είναι μεγαλύτερη εάν διενεργηθεί επί εμφανίσεως της συμπτωματολογίας θωρακικού άλγους και έχει υπολογισθεί σε ποσοστό 90 % έως 95% σε ασθενείς με διατοιχωματικό έμφραγμα, ενώ σε μη διατοιχωματικό έμφραγμα παραμένει αξιοσημείωτη ευαισθησία της τάξης του 80% έως 90%. Ωστόσο η κατάδειξη περιοχικής τοιχωματικής δυσλειτουργίας ελαττώνεται στο 45-50% εάν η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση διενεργηθεί καθυστερημένα (πάνω από 30 λεπτά) από την υποχώρηση των στηθαγχικών συμπτωμάτων.

Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή εμφράγματος υφίστανται αρκετοί περιορισμοί για την τεκμηρίωση ή αποκλεισμό ενός νέου ισχαιμικού επεισοδίου. Ωστόσο η απουσία τοιχωματικής δυσλειτουργίας κατά την αξιολόγηση ασθενών με πιθανό οξύ στεφανιαίο επεισόδιο συνδυάζεται με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, ενώ σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, χωρίς προηγούμενο έμφραγμα, η παρουσία τοιχωματικής δυσλειτουργίας είναι δηλωτική σημαντικής στεφανιαίας νόσου με ευαισθησία 88% και ειδικότητα 78%, ενώ η θετική προγνωστική αξία ανέρχεται σε ποσοστό 85%.

2. ΟΔΕΙΚΤΗΣ ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (WALL MOTION SCORE INDEX – WMSI)

Η απεικόνιση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας τα οποία αρδεύονται από τις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες επιτυγχάνεται με την ηχω-καρδιογραφία δύο διαστάσεων και για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται 4 διαφορετικές προβολές.

α) η παραστερνική προβολή κατά τον επιμήκη (μακρύ) άξονα

β) η παραστερνική προβολή κατά τον εγκάρσιο (βραχύ) άξονα στο επίπεδο των θηλοειδών μυών

γ) η προβολή 4 κοιλοτήτων

δ) η προβολή 2 κοιλοτήτων.

Κατά περίπτωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες προβολές, όπως αυτή της κορυφαίας λήψης κατά το μακρύ άξονα, η παραστερνική λήψη κατά το βραχύ άξονα στο επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου ενώ η υποξίφοειδική προβολή έχει θέση στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Έτσι το μυοκάρδιο χωρίζεται σε 16 τμήματα καθένα από τα οποία αρδεύεται από το συγκεκριμένο επικαρδιακό στεφανιαίο αγγείο. Η γνώση της αγγειακής κατανομής στα τοιχώματα – τμήματα του μυοκαρδίου αναδεικνύει την τυχόν παθολογία της συγκεκριμένης περιοχής.

Εκτίμηση της κίνησης και πάχυνσης των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

Η ημιποσοτική εκτίμηση της περιοχικής κοιλιακής συσταλτικότητας υπολογίζεται μέσω του δείκτη τμηματικής τοιχωματικής κινητικότητας.

Η φυσιολογική απάντηση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της συστολής είναι η προς τα έσω (προς την κοιλότητα) κίνηση του ενδοκαρδίου η οποία πρέπει να είναι > 5mm με παράλληλη αύξηση του πάχους των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων >20%. Οποιαδήποτε απόκλιση από τις παραπάνω τιμές θεωρείται παθολογική απάντηση – τοιχωματική δυσλειτουργία.

Πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι για να παρατηρήσουμε μια παθολογική απάντηση πρέπει η άρδευση του μυοκαρδίου να ελαττωθεί στο 50% για τουλάχιστον 5% της μάζας του. Σε ηπιότερες καταστάσεις υποάρδευσης, τα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας θα δώσουν μια φυσιολογική απάντηση.

Αναλυτικότερα η βαθμονόμηση της τοιχωματικής δυσλειτουργίας έχει ως εξής:

α) Υποκινησία: προς τα έσω κίνηση του ενδοκαρδίου (<5mm) και ελαττωμένη (<20%) πάχυνση αυτού.

β) Ακινησία: απουσία κίνησης και πάχυνσης

γ) Δυσκινησία: παράδοξη (αντίθετη προς το εσωτερικό της κοιλότητας κατά τη συστολή) κίνηση.

Με βάση τα παραπάνω ο εξεταστής βαθμονομεί τα 16 τμήματα της αριστερής κοιλίας ως ακολούθως: ¹⁷⁸

1= φυσιολογική κίνηση και πάχυνση

2=υποκινησία

3=ακινησία

4=δυσκινησία

5=ανεύρυσμα

Δεν έχει βαθμονομηθεί η αντιρροπιστική υπερκινησία που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Ακολουθώς αθροίζονται οι βαθμοί λειτουργικότητας των τοιχωμάτων και το άθροισμα διαιρείται δια τον αριθμό αυτών (16 τμήματα). Για παράδειγμα σε ένα φυσιολογικό μυοκάρδιο που όλα τα τοιχώματα βαθμολογηθούν με 1 θα προκύψει άθροισμα 16. Εάν ο αριθμός αυτός διαιρεθεί με τον αριθμό των τμημάτων (16) τότε προκύπτει ο τελικός βαθμός κίνησης και πάχυνσης των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας ο ονομαζόμενος Δείκτης Τοιχωματικής Κινητικότητας (Wall Motion Score Index –WMSI) που στη προκειμένη περίπτωση του παραδείγματός μας θα είναι 1. Ως εκ τούτου όταν η τιμή του WMSI πλησιάζει το 1 τότε έχουμε μια φυσιολογική απάντηση των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου. Όταν ο αριθμός αυτός είναι μεγαλύτερος του αριθμού 1, τότε υπάρχει παθολογική απάντηση. Η βαρύτητα της δυσλειτουργίας συσχετίζεται με την υφιστάμενη ροή δηλαδή τη βαρύτητα της υποαιμάτωσης – ισχαιμίας της συγκεκριμένης περιοχής. Ως εκ τούτου ο δείκτης μπορεί να λάβει τιμές από 1 (φυσιολογική κοιλιακή συσταλτικότητα) έως 3.9 (σοβαρότατη κοιλιακή δυσλειτουργία). Λόγω της συχνά απαντούμενης, όπως ήδη έχει αναφερθεί, υπερκινησίας ορισμένων τοιχωμάτων, ο υπολογισμός του δείκτη WMSI αυξάνει την ευαισθησία διάγνωσης ισχαιμίας συγκριτικά με την εκτίμηση της σφαιρικής κοιλιακής λειτουργικότητας.

Επίσης με αρκετές μελέτες έχειδειχθεί η προγνωστική αξία του δείκτη WMSI. Έτσι σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που ανήκαν στην υποομάδα με χαμηλό (<1.6) WMSI και αρνητική για πρόκληση ισχαιμίας υπερηχογραφική δοκιμασία με δυπιδαμόλη παρουσίασαν χαμηλό ποσοστό (2%) καρδιαγγειακών θανάτων σε παρακολούθηση μεγαλύτερη του ενός έτους (μ.ο. παρακολούθησης 14.6 μήνες) ενώ αντίθετα η υποομάδα των ασθενών με υψηλό WMSI (>1.6) και θετική δοκιμασία με δυπιδαμόλη παρουσίασε θνητότητα της τάξης του 11%.¹⁷⁹

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε με σκοπό να συγκρίνει την επίδραση δύο νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (της κλοπιδογρέλης έναντι της επιφιμπατίδης) στον δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST.

Παράλληλα οι ασθενείς διερευνήθηκαν για τους γνωστούς βιοχημικούς και φλεγμονώδεις δείκτες, καθώς και τον αναίμακτο εργαστηριακό έλεγχο όπου καθορίζονται προγνωστικοί παράγοντες (υπερηχοκαρδιογράφημα δοκιμασία κόπωσης, μελέτη μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας) και τέλος συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες και από το στεφανιογραφικό έλεγχο.

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το υλικό αποτέλεσαν αρχικά 50 ασθενείς στους οποίους διαγνώσθηκε NSTEACS και νοσηλεύθηκαν στη Μονάδα Στεφανιαίας Νόσου αρχικά και στην Καρδιολογική Κλινική στη συνέχεια, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας κατά τη χρονική περίοδο 2001-2004 και συγκεκριμένα από 01-10-2001 έως 01-10-2004 και πληρούσαν τουλάχιστον δύο εκ' των τριών κάτωθι αναγραφόμεων κριτηρίων εισόδου.

1.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ

1) ΚΛΙΝΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ: Θωρακικό άλγος συμβατό ή ύποπτο για στηθάγχη κατηγορίας IIb κατά Braunwald (δηλαδή στηθαγχικό άλγος ηρεμίας ή ελαχίστης προσπάθειας με εμφάνιση κατά το τελευταίο 12ώρο που δεν εκλύοταν από κάποιο άλλο πρωτοπαθές αίτιο π.χ. αναιμία, υπερθυρεοειδισμό, εμπύρετο κατάσταση ή λοίμωξη κλπ)

2) ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ: Το πρώτο ΗΚΓ στο χώρο του τμήματος Επειγόντων (ΤΕΠ) αξιολογούνταν για ισχαιμικού τύπου ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις όπως π.χ. κατασπάσεις του διαστήματος ST, αρνητικοποίηση των κυμάτων T ή εμφάνιση διφασικών T κυμάτων. Η παρουσία μεταβολών του ST διαστήματος αξιολογήθηκε στα 80 ms από το σημείο J, ενώ η παρουσία κατάσπασης ή αρνητικών κυμάτων T, κρίθηκε θετική εφόσον παρατηρούνταν σε τουλάχιστον δύο γειτονικές απαγωγές και με απόκλιση τουλάχιστον κατά 0,1 mV. Οι ασθενείς με εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST για διάστημα > 20 min δεν συμπεριλήφθηκαν και βεβαίως αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση ινοδωλυτικής αγωγής

3) ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ: Θετικοποίηση των καρδιακών δεικτών και ενζύμων (τροπονίνη - CPK - MB)

Υπενθυμίζεται ότι για την ένταξη ασθενούς στη μελέτη θα έπρεπε να εκπληρώνονται τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω τρία κριτήρια.

1.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Τα κριτήρια αποκλεισμού συντάχθηκαν με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών που αποκλείστηκαν στις κλινικές μελέτες που αξιολογήθηκαν τα νεότερα αντιαιμοπεταλικά φάρμακα και αυτά τα χαρακτηριστικά σχετίζονται κυρίως με τους περιορισμούς λόγω των δυνητικών παρενεργειών αυτών των φαρμάκων κυρίως από τον πηκτικό μηχανισμό και την δημιουργία αιμορραγικής διάθεσης.

Αναλυτικότερα αποκλείστηκαν ασθενείς με οποιοδήποτε από τα παρακάτω χαρακτηριστικά :

- 1) Ηλικία >80 έτη
- 2) Εμμένουσα για διάστημα >20 min ανάσπαση του διαστήματος ST
- 3) Σοβαρή συστηματική πάθηση (πχ νεοπλασία, αυτοάνοσα κλπ)
- 4) Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή στα έκδοχα των υπό μελέτη σκευασμάτων.
- 5) Κλινικά μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 3mg/dl ή κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).
- 6) Κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια.
- 7) Σοβαρή μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση (Συστολική Αρτηριακή Πίεση >200 mmHg ή / και Διαστολική Αρτηριακή Υπέρταση >110 mmHg).
- 8) Χρόνος προθρομβίνης > 1.2 της τιμής του μάρτυρα ή INR >2
- 9) Θρομβοκυτταροπενία (PLT <100.000/mm).
- 10) Ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης.
- 11) Αντένδειξη λήψης διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής (συνχορήγηση ασπιρίνης με έναν από τους νεότερους αντιαιμοπεταλικούς παράγοντες).
- 12) Σοβαρός τραυματισμός κατά τις τελευταίες έξι εβδομάδες.
- 13) Σοβαρή χειρουργική επέμβαση κατά τις τελευταίες έξι εβδομάδες.
- 14) Γνωστό ιστορικό ενδοκρανιακής νόσου (νεοπλασία, ανεύρυσμα, αρτηριοφλεβική δυσπλασία).
- 15) Αναμνηστικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- 16) Εμφανής αιμορραγία από το ουροποιητικό.
- 17) Ενδείξεις αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σωλήνα.
- 18) Περιορισμένο υπερηχογραφικό παράθυρο που να μην επιτρέπει την εκτίμηση της κίνησης του ενδοκαρδίου σε τουλάχιστον 9 από τα 16 τμήματα (χρησιμοποιώντας 4 διαφορετικές προβολές σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Υπερηχοκαρδιογραφίας), το καθένα από τα οποία αρδεύεται από συγκεκριμένη επικαρδιακή στεφανιαία αρτηρία.

Το τελευταίο κριτήριο (περιορισμοί από το υπερηχογραφικό παράθυρο) αποτέλεσε και την αιτία αποκλεισμού 2 ασθενών από τη μελέτη που εντάχθηκαν αρχικά στην ομάδα που έλαβε επιπιμπατίδη.

Έτσι τελικά μελετήθηκαν 48 ασθενείς εκ των οποίων 28 έλαβαν κλοπιδογρέλη και 20 ασθενείς έλαβαν επιπιμπατίδη

2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μεταβλητές αναγράφονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

Η σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών έγινε με διπαραγοντική ανάλυση της διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA), ενώ η σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών με τη δοκιμασία χ² και διόρθωση κατά Yates.

Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές με $p < 0,05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Σεπτέμβριο του 2001 και έως τον Μάιο του 2003, εντάχθηκαν στη μελέτη συνολικά 48 ασθενείς (38 άνδρες και 10 γυναίκες) ηλικίας από 36 έως 77 ετών (μέση ηλικία $63 \pm 9,7$ έτη) που πληρούσαν τουλάχιστον 2 εκ των τριών κριτηρίων εισόδου που μνημονεύθηκαν προηγουμένως. Οι ασθενείς αμέσως μετά την διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος και την εισαγωγή τους στη Μονάδα Στεφανιαίας Νόσου, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν (επιπρόσθετα της συνήθους για την χρονική περίοδο της μελέτης αντιθρομβωτικής αγωγής με ασπιρίνη και ενοξαπαρίνη) έναν εκ των δύο νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, την θειενοπυριδίνη κλοπιδογρέλη (N=28), ή τον ανταγωνιστή των υποδοχέων IIb /III a των αιμοπεταλίων ,επιτιφιματίδη (N=20).

3.1 ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ)

Οι δύο αυτές ομάδες δεν παρουσίασαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ τους με εξαίρεση τη στατιστικώς σημαντική διαφορά στη τιμή της ολικής χοληστερόλης καθώς και της LDL χοληστερόλης (υψηλότερες τιμές καταγράφηκαν στην ομάδα της επιτιφιματίδης) . Η τιμή της HDL χοληστερόλης παρουσίασε παρόμοια τάση χωρίς όμως να κριθεί στατιστικώς σημαντική η διαφορά της ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Βεβαίως όπως και σε όλες τις μελέτες των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, έτσι και στην παρούσα, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες χωρίς να προκύψει σημαντική διαφορά αναφορικά με το φύλο μεταξύ των δύο ομάδων.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης (δημογραφικά, ατομικό αναμνηστικό , προδιαθεσικοί παράγοντες, κλινικά και ΗΚΓφικά ευρήματα) κατά την τυχαιοποίηση, αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα 12.

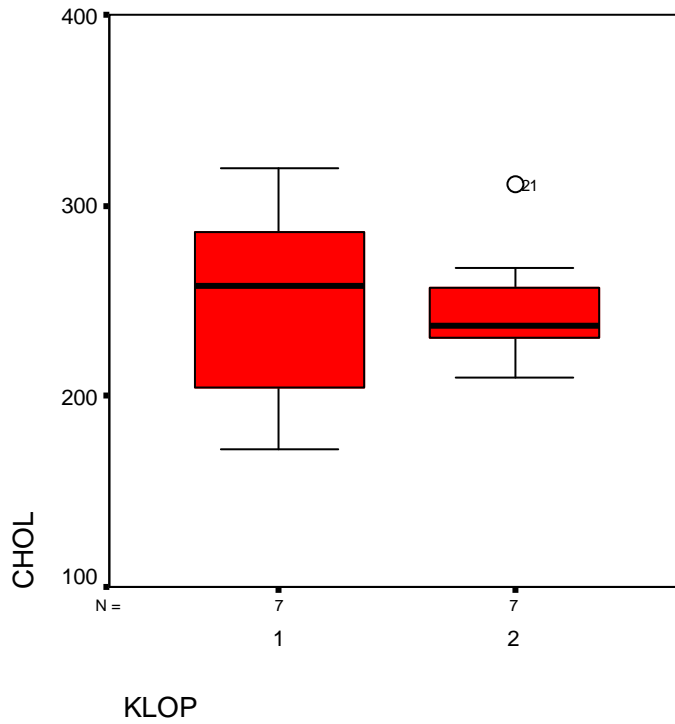
Πίνακας 12. Βασικά (δημογραφικά & κλινικοεργαστηρικά) χαρακτηριστικά

Παράγοντες	Κλοπιδογρέλη	Επιτιφιματίδη	P value
Ηλικία	61,39±10,5	65,15±8,2	NS
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	21 / 7 (α=75%)	17 / 3 (α=85%)	NS
Κάπνισμα	15/28 (53.5%)	8/20 (40%)	NS
Αρτηριακή Υπέρταση	20/28 (71.4%)	13/20 (65%)	NS
Σακχαρώδης Διαβήτης	6/28(21%)	4/20(20%)	NS
Χοληστερόλη (mg/dl)	213,96±43,58	240,25±±34,56	0,030

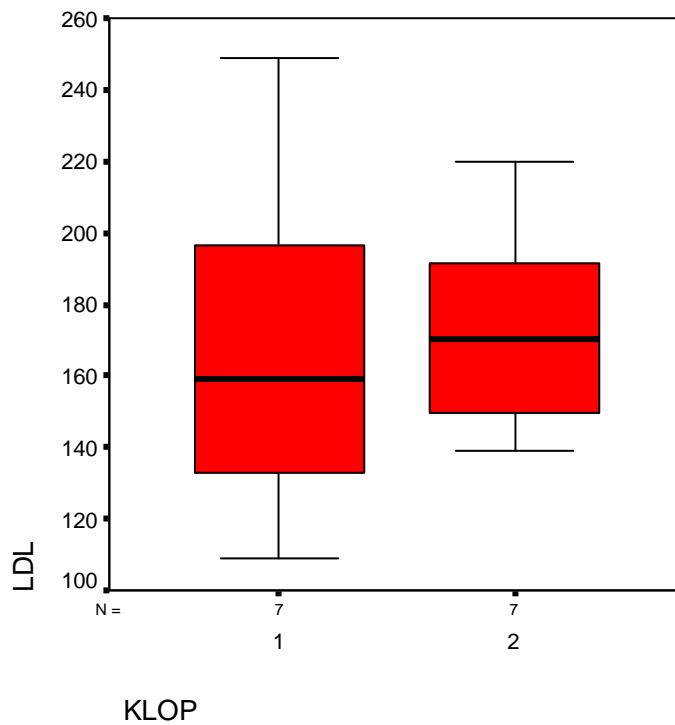
LDL (mg/dl)	139,89±40,69	166,80±30,76	0,016
HDL (mg/dl)	42,68±9,28	48,25±11,74	0,073
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	152,07±73,20	131,45±53,73	0,290
Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου	13 /28 (46,4%)	10/20 (50%)	NS
Ιστορικό εμφράγματος	6/28 (21,4 %)	5/20 (25%)	NS
Ιστορικό αγγειοπλαστικής	0/28	0/28	NS
Ιστορικό αορτοστεφανιαίας Παράκαμψης	4/28 (14,3%)	2/20 (10%)	NS
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	8/28 (28.5%)	4/20 (20%)	NS
Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας	1/28 (3,5%)	1/19 (5,2%)	NS
Ιστορικό ΑΕΕ	2/28 (7,1%)	1/20 (5%)	NS
Περιφερική αρτηριακή νόσος	5/28 (17,8%)	3/20 (15%)	NS
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	144,80±31,67	137,30±19,95	NS
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	73,80±17,54	68,55±14,82	NS
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	71,07±12,48	67,55±8,92	NS
Στηθάγχη ηρεμίας (Class IIIb κατά Braunwald)	26/28 (92,8%)	18 /20 (90%)	NS
Κατάσπαση του ST διαστήματος	12/28 (42,8%)	10/20 (50%)	NS
Αναστροφή του κύματος T	10/28 (35,7%)	8/20 (40%)	NS
Μη ειδικές ΗΚΓ αλλοιώσεις	5/28 (17,8%)	3/20 (15%)	NS

Όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα, αναφορικά με την παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο στο σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε κυρίαρχα παρατηρήθηκε Αρτηριακή Υπέρταση σε ποσοστό 69% (33/48). Ποσοστό 48% (23/48) ήταν καπνιστές, ενώ 25% (12/48) ανέφερε οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Από σακχαρώδη διαβήτη έπασχε το 21% (10/48). Αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ του συνόλου των ασθενών, (όπως καταγράφεται και στον παραπάνω πίνακα 1) η μέση τιμή ολικής , LDL, και HDL χοληστερόλης ήταν 225 mg /dl,151 mg/dl , και 45 mg/dl αντίστοιχα και για τα τριγλυκερίδια 142 mg/dl.

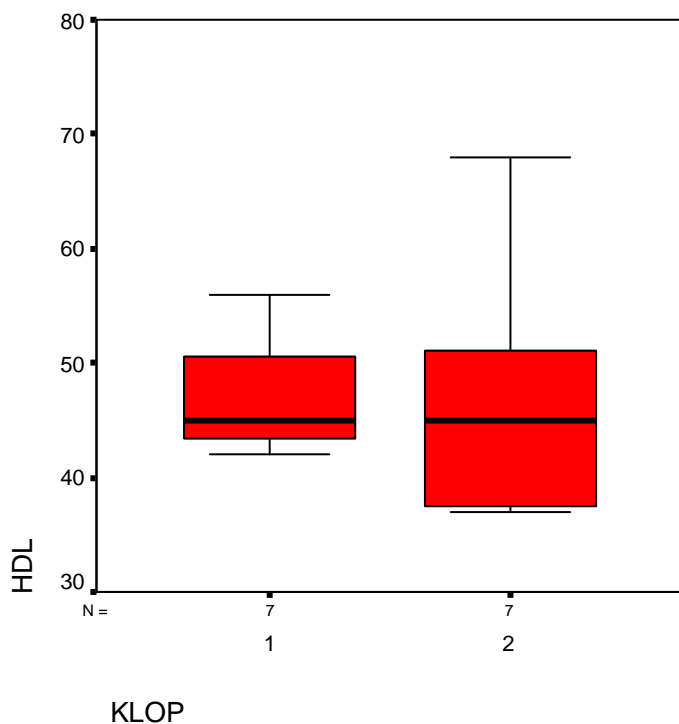
Παρακάτω παρουσιάζονται σε γραφικές απεικονίσεις στα σχήματα 1,2,3 και 4 οι τιμές ολικής χοληστερόλης (σχήμα1) , LDL (σχήμα 2) ,HDL (σχήμα 3) και τριγλυκεριδίων (σχήμα 4)



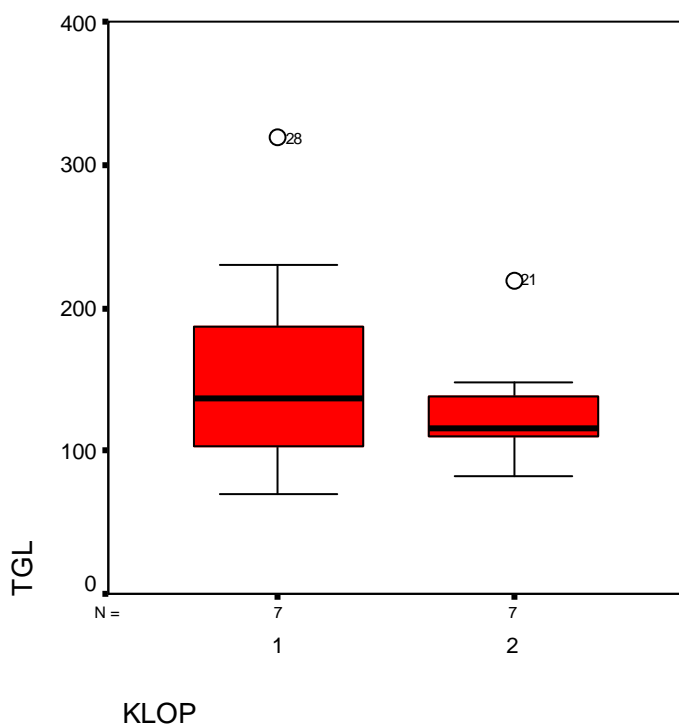
Σχήμα 1 : Γραφική απεικόνιση των τιμών ολικής χοληστερίνης (CHOL) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1) (KLOP) και της επιτιμιπατίδης (2)



Σχήμα 2: Γραφική απεικόνιση των τιμών «κακής»χοληστερίνης (LDL) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1) (KLOP) και της επιτιμιπατίδης (2)



Σχήμα 3: Γραφική απεικόνιση των τιμών «καλής»χοληστερίνης (HDL) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1) (KLOP) και της επιφιμπατίδης (2)



Σχήμα 4: Γραφική απεικόνιση των τιμών τριγλυκεριδίων (TGL) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1) (KLOP) και της επιφιμπατίδης (2)

Ιστορικό στεφανιαίας νόσου παρατηρήθηκε σχεδόν στους μισούς ασθενείς (23 /48 ήτοι 48%) ενώ εξ' αυτών παλαιό έμφραγμα αναφέρθηκε σε ποσοστό 23% (11/48).

Σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είχαν υποβληθεί 7 ασθενείς (15%), ενώ κανείς ασθενής της μελέτης δεν είχε εμπειρία διαδερμικής επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών του. Σχεδόν ένας στους τέσσερις ασθενείς της μελέτης (23%) είχε ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου συμπεριλαμβανομένης και της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Μόνο 2/48 (4%) ασθενείς παρουσίασαν κλινική εικόνα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Η συντριπτική πλειοψηφία προσήλθε με στηθάγχη ηρεμίας κατηγορίας ΙΙβ [44/48 (92%)] ενώ 18/48 (37,5%) ανέφεραν στηθαγχικά ενοχλήματα κατά τις προηγούμενες ημέρες (πίνακας 1)

Αναφορικά με τα ΗΚΓφικά ευρήματα κατά την προσέλευση, κυριάρχησε η κατάσπαση του διαστήματος ST που παρατηρήθηκε σε 22/48 ασθενείς (46%), ενώ αρνητικά κύματα T παρατηρήθηκαν σε 18/48 (37%) ασθενείς. Το υπόλοιπο 17% των ασθενών (8/48) προσήλθαν με μη ειδικές ΗΚΓφικές αλλοιώσεις. (πίνακας 1)

Τέλος οι παράμετροι που περιγράφουν την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών (Συστολική και Διαστολική Αρτηριακή Πίεση καθώς και καρδιακή συχνότητα) δεν παρουσίασαν ουσιαστική διαφορά μεταξύ των ομάδων. (πίνακας 1)

3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΔΕΙΚΤΗ ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Όπως αναφέρθηκε αρχικά, πρωταρχικό σημείο σύγκρισης της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η επίδραση των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (της κλοπιδογρέλης ως εκπροσώπου των θεινοπυριδινών και της επιφιμπατίδης ως εκπροσώπου των ανταγωνιστών των υποδοχέων Πb /ΠIa) στον υπερηχογραφικό δείκτη της τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (WMSI)

Όλοι οι ασθενείς αμέσως μετά τη διάγνωση οξέος ισχαιμικού συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος που πληρούσαν τουλάχιστον δύο εκ' των τριών κριτηρίων εισαγωγής στη μελέτη, υποβάλλονταν σε πλήρη και λεπτομερή υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με τον υπερηχοκαρδιογράφο του οίκου ALOKA (TOKYO JAPAN) , τύπος 5500 και η μελέτη καταγραφόταν σε συνδεδεμένο VHS Video. Μετά την πλήρη κλασσική μελέτη ελαμβάνοντο οι 4 υπερηχογραφικές προβολές για τη λεπτομερή μελέτη της κινητικότητας των 16 τμημάτων της αριστερής κοιλίας και γινόταν καταγραφή σε Video τουλάχιστον ενός λεπτού για κάθε μία από τις τέσσερις προβολές και ταυτόχρονα ελάμβανε χώρα και η βαθμονόμηση της κινητικότητας και ο υπολογισμός του WMSI εισόδου (WMSI-1).

Αμέσως μετά οι ασθενείς ελάμβαναν την καθιερωμένη αντιϊσχαιμική θεραπεία και τυχαιοποιούντουσαν να λάβουν είτε κλοπιδογρέλη (300 mg εφάπαξ p.o και ακολούθως 75 mg ημερησίως p.o.) είτε επιφιμπατίδη (180 μg / Kg bolus ενδοφλεβίως, επαναλαμβανόμενα μετά από 10 λεπτά και ακολουθούμενα μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 2 μg / kg / min για τις επόμενες 48 ώρες)

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη για τη βαθμονόμηση της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας και τον υπολογισμό του δείκτη WMSI ,επαναλαμβανόταν μετά

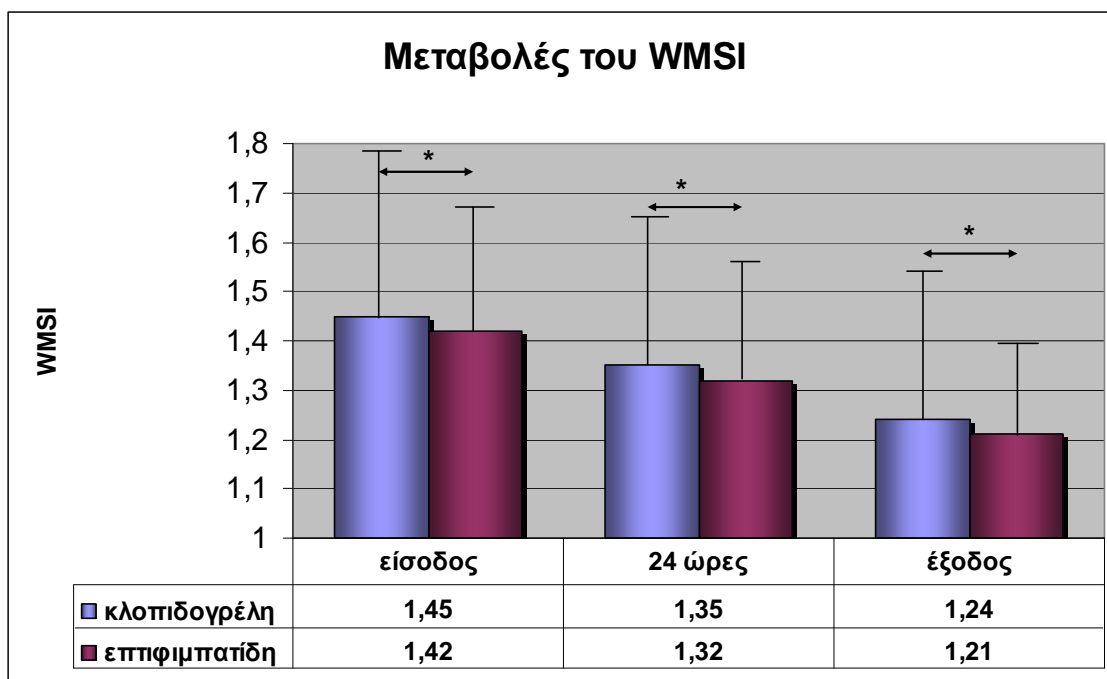
από 24 ώρες από την εισαγωγή (WMSI -2), καθώς επίσης και πριν από την έξοδο του ασθενούς (WMSI-3).

Όπως φαίνεται και από τον πίνακα 13 , παρατηρήθηκε μείωση του WMSI (βελτίωση της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας) και στις δύο ομάδες τόσο κατά μελέτη στο πρώτο 24 ώρο (WMSI-2) όσο και στην όψιμη μελέτη προ της εξόδου (WMSI-3)

Πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του WMSI -3 έναντι του WMSI -1 και για τις δύο ομάδες και μάλιστα χωρίς να υπάρξει στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων (πρακτικά ο δείκτης βελτιώθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες χωρίς σαφή υπεροχή σε μία από αυτές)

Πίνακας 13 : Μεταβολές του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (WMSI) κατά την προσέλευση των ασθενών (WMSI 1), μετά από 24ώρες (WMSI 2) και τέλος κατά την ημέρα του εξιτηρίου (WMSI 3) στην ομάδα που έλαβαν κλοπιδογρέλη και στην ομάδα που έλαβαν επιφιμπατίδη

	WMSI		
	είσοδος (WMSI ₁)	24 ώρες (WMSI ₂)	έξοδος (WMSI ₃)
κλοπιδογρέλη	1,49 ± 0,35	1,37 ± 0,32	1,26 ± 0,3
επιφιμπατίδη	1,38 ± 0,17**	1,28 ± 0,14*	1,18 ± 0,11*
* = p< 0,05, ** = p< 0,01			



Σχήμα 5 : Γραφική απεικόνιση των τιμών και μεταβολών στο χρόνο ,του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (WMSI) κατά την είσοδο, μετά από 24 ώρες και προ της εξόδου, στην ομάδα ασθενών που έλαβε κλοπιδογρέλη και στην ομάδα ασθενών που έλαβε επιπιμπατίδη (*=NS)

3.3 ΑΝΤΙΪΣΧΑΙΜΙΚΗ & ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 14, στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών και των δύο ομάδων χορηγήθηκε βέλτιστη αντιϊσχαιμική και αντιθρομβωτική αγωγή γεγονός που μεγιστοποιούσε το όφελος της φαρμακευτικής αγωγής για κάθε ομάδα και ως εκ τούτου καθιστούσε δυσχερέστερη τη κατάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των συγκρινόμενων παραγόντων.

Πίνακας 14: Χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	ΕΠΙΤΙΦΙΜΠΑΤΙΔΗ	P value
B-αναστολέας	25 / 28	17 / 20	NS
Ασπιρίνη	28 / 28	19 / 20	NS
Στατίνη	28 / 28	18 / 20	NS
ΑΜΕΑ*	17 / 28	12 / 20	NS
ΑΤ-1 **	3/ 28	3 / 20	NS
ΑΜΕΑ&ΑΤ-1	20 / 28	15 / 20	NS
Νιτρώδη	15 / 28	12 / 20	NS
Ανταγωνιστής ασβεστίου	11 / 28	7 / 20	NS
Διουρητικό	7 / 28	0 / 20	0,016

(θειαζιδικό)			
Ενοξαπαρίνη	28 /28	20 /20	NS
PPI ***	28 /28	20 /20	NS

* ΑΜΕΑ= Ανταγωνιστής Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης

**ΑΤ -1 = Ανταγωνιστής του υποδοχέα της Αγγειοτασίνης

*** PPI = Αναστολέας αντλίας πρωτονίων

3.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό, ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ελαττωμένης ροής του αίματος σε ένα στεφανιαίο αγγείο με σημαντική στένωση και της εκδήλωσης ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι ανεπαρκής, όπως ελλιπής είναι και αντίληψη ότι μια οξεία και εμμένουσα διακοπή της ροής του αίματος σε μια αρτηρία προκαλείται μόνο από θρόμβωση, σπασμό ή συνδυασμό αυτών.

Ολοένα και περισσότερες σοβαρές ενδείξεις ενίσχυσαν την άποψη ότι μια τοπική ή συστηματική φλεγμονώδης διεργασία παίζει κεντρικό ρόλο, όχι μόνο στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά και στην εμφάνιση των επιπλοκών της μέσω της διαδικασίας της αθηροθρόμβωσης. Ενισχυτικά αυτής της άποψης ήταν και ευρήματα παθολογοανατομικών μελετών που κατέδειξαν την παρουσία διαφόρων στοιχείων της φλεγμονώδους διεργασίας, όπως π.χ. μονοκυττάρων, κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, εντός και πέριξ των αθηροσκληρωτικών βλαβών, όπου η παρουσία τους υποδηλώνει επιπλέον και τη βαρύτητα αυτών των βλαβών.

Η βασική έκφραση μιας υποκείμενης τοπικής ή γενικευμένης φλεγμονής, είναι ως γνωστόν, η αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (Π.Ο.Φ) μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται και η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Στο πλαίσιο αυτό βρέθηκε ότι η CRP, όταν προσδιορίζεται με τεχνικές υψηλής ευαισθησίας ικανές να αποκαλύψουν ακόμα και χαμηλού βαθμού «μικροφλεγμονή», μπορεί να αποτελεί έμμεσο αλλά και ευαίσθητο τρόπο αναγνώρισης της ύπαρξης αθηροσκλήρωσης και κινδύνου αθηροθρόμβωσης των αγγείων.

Επίσης πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο προσδιορισμός της CRP ενισχύει την προγνωστική αξία και του παράγοντα κινδύνου ολική ή / και HDL χοληστερόλη, γεγονός που πιθανολογεί ότι ο δείκτης αυτός της φλεγμονής μπορεί να έχει κλινική χρησιμότητα τόσο στη πρωτοπαθή, όσο και στη δευτεροπαθή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Με βάση την ανωτέρω θεώρηση έχει δειχθεί ότι ακόμα και ο πιο αδρός και κλασσικός δείκτης της φλεγμονώδους διεργασίας, ο αριθμός των λευκών (WBC) αιμοσφαιρίων που είναι απλός και ευρέως διαθέσιμος αυξάνεται σε ασθενείς με έμφραγμα και μάλιστα οι ασθενείς με αυξημένο αριθμό WBC ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και επαναλαμβανόμενου εμφράγματος. Μάλιστα αυτή η σχέση ήταν ανεξάρτητη από τη τιμή της CRP

Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι σε ένα σεβαστό ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν οξέα στεφανιαία επεισόδια δεν ανευρίσκονται οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα,).

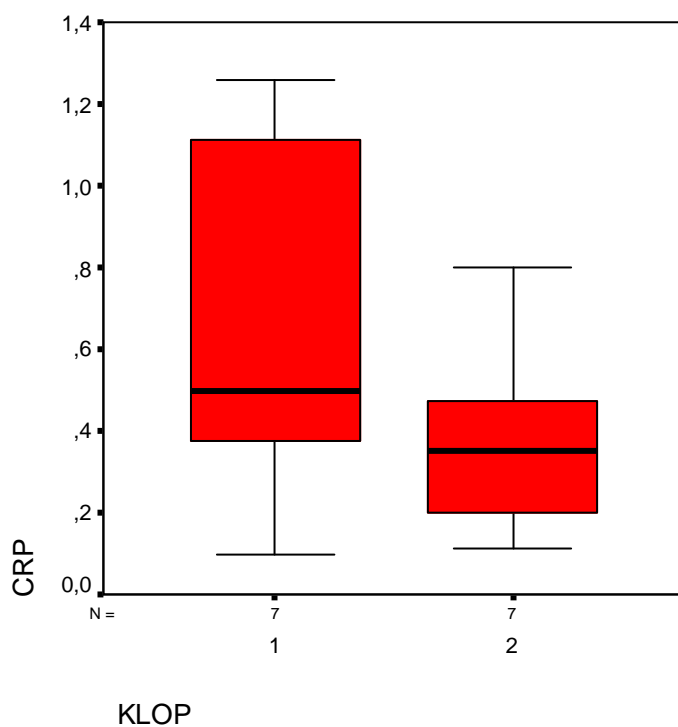
Κατά συνέπεια είναι βέβαιη η ύπαρξη και άλλων παραγόντων που παραμένουν άγνωστοι ή η σημασία τους είναι υποβαθμισμένη, όπως του ινωδογόνου (που ανήκει στους θρομβογόνους παράγοντες του πλάσματος) και έχει δειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων.

Στον παρακάτω πίνακα, αναφέρονται οι δείκτες νέκρωσης (τροπονίνη, CPK, CPK-MB), οι δείκτες φλεγμονής (CRP, WBC= λευκά αιμοσφαίρια) και το ινωδογόνο ως παράγοντας θρομβωτικής προδιάθεσης, που μετρήθηκαν στη μελέτη μας.

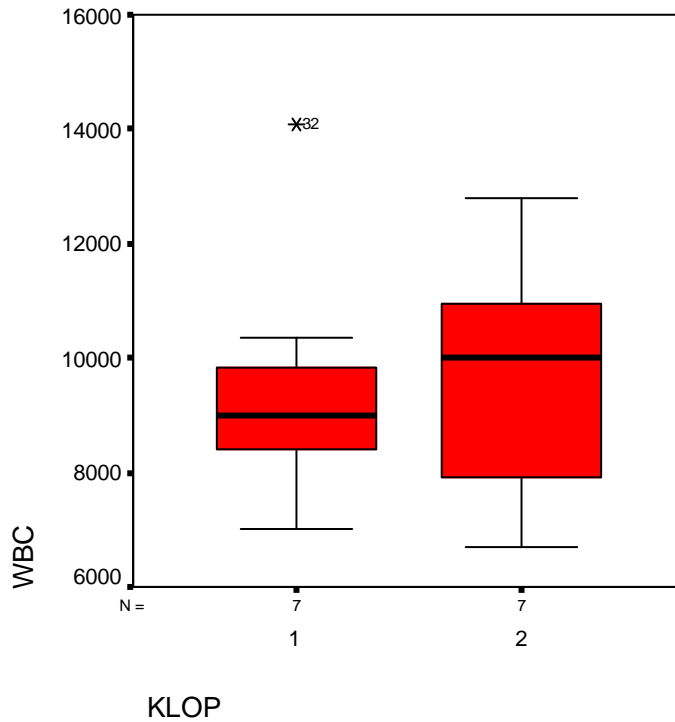
Πίνακας 15: Βιοχημικοί και φλεγμονώδεις δείκτες

Παράγοντες	Κλοπιδογρέλη	Επτιφιματίδη	P value
Τροπονίνη T (+)	10/28	12/20	0,096
CPK max (mg/dl)	273,36±420,6	605,30±1216,9	0,187
CPK –MB max (mg/dl)	25,18±33	66,15±119,18	0,089
CRP *(ng/l)	1,098±1,23	0,34±0,22	0,037
WBC (κύτταρα / mm ³)	9633±2382	10235±2680	0,418
Ινωδογόνο ** (mg/dl)	387±72	394±70	0,803

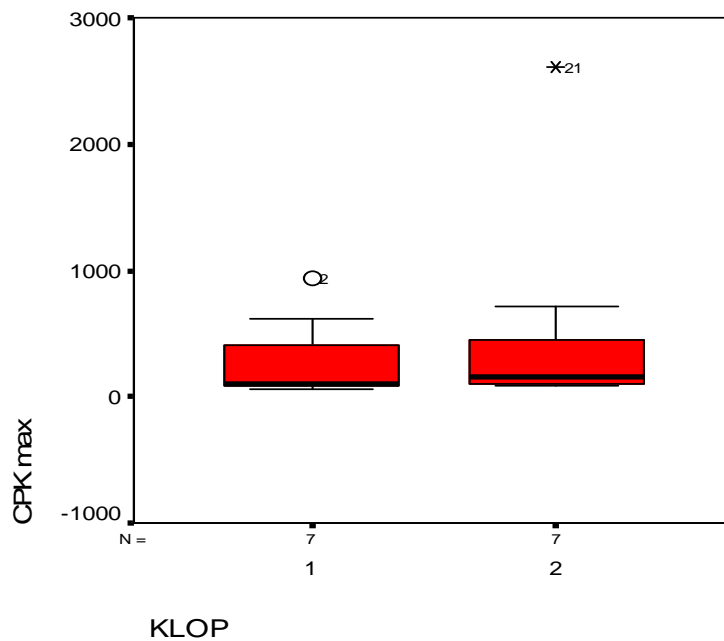
* Σε 33/48 ασθενείς ** Σε 26/48 ασθενείς



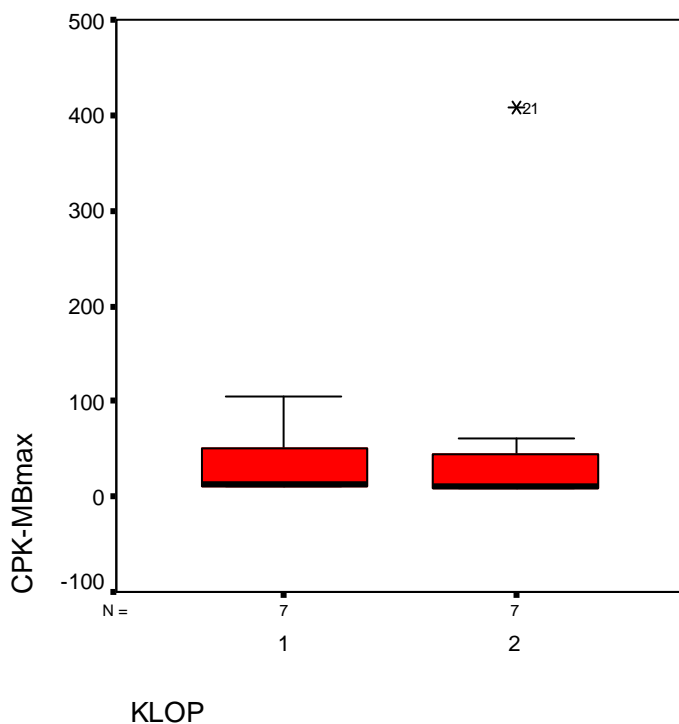
Σχήμα 6: Γραφική απεικόνιση των μεταβολών της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CPR) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1 – KLOP) έναντι της ομάδας της επτιφιματίδης όπου όπως αναφέρεται και στο πίνακα καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με αυξημένες τιμές στην ομάδα της κλοπιδογρέλης.



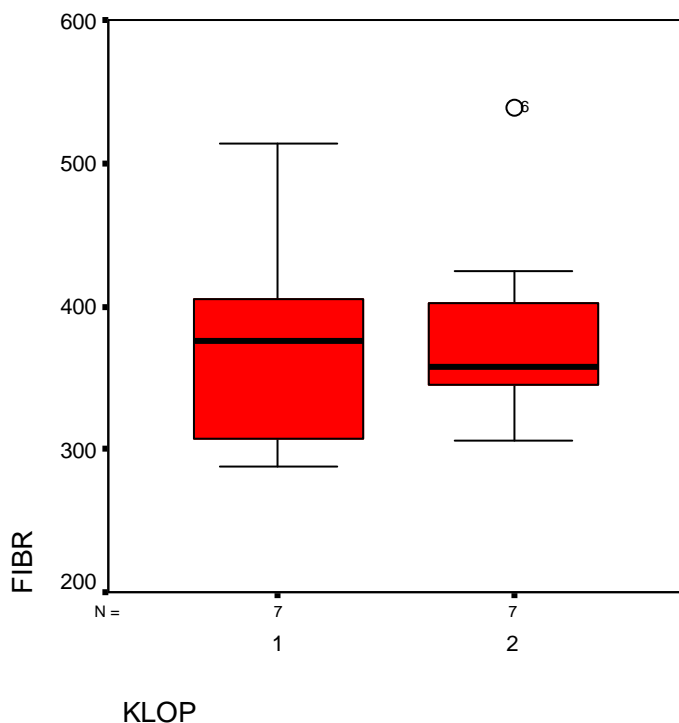
Σχήμα 7 : Γραφική απεικόνιση των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1 – KLOP) και στην ομάδα της επιφιμπατίδης



Σχήμα 8 : Γραφική απεικόνιση των τιμών του ενζύμου κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1-KLOP) και στην ομάδα της επιφιμπατίδης.



Σχήμα 9 : Γραφική απεικόνιση των τιμών του ισοενζύμου –MB της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK-MB) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1- KLOP) και στην ομάδα της επιφιμπατίδης.



Σχήμα 10 : Γραφική απεικόνιση των τιμών του ινωδογόνου (FIBR) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1-KLOP) και στην ομάδα της επιφιμπατίδης.

3.5 ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Όπως φαίνεται και στο πίνακα 16 ,οι ασθενείς της μελέτης νοσηλεύθηκαν συνολικά για χρονική περίοδο μιας εβδομάδας, που θεωρείται και ο προβλεπόμενος χρόνος νοσηλείας για ανεπίπλεκτο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Οι ασθενείς παρέμειναν στη Μονάδα Στεφανιαίας Νόσου κατά τις πρώτες τρεις ημέρες της νοσηλείας τους αλλά σταθεροποιήθηκαν (απουσία κλινικών , βιοχημικών ή ηλεκτροκαρδιογραφικών εκδηλώσεων υποτροπής ισχαιμίας) και κινητοποιήθηκαν (έγερση παρά τη κλίνη) κατά το δεύτερο 24ωρο της νοσηλείας τους.

Μετά την 3 ήμερη στενή παρακολούθηση στη Στεφανιαία Μονάδα, οι ασθενείς που σταθεροποιούνταν , συνέχιζαν τη νοσηλεία τους στη Καρδιολογική Κλινική.

Οι περισσότεροι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αρτηριογραφία στο τέλος της πρώτης εβδομάδας και προ της εξόδου τους από το νοσοκομείο .

Πίνακας 16 : Ενδονοσοκομειακή πορεία ασθενών

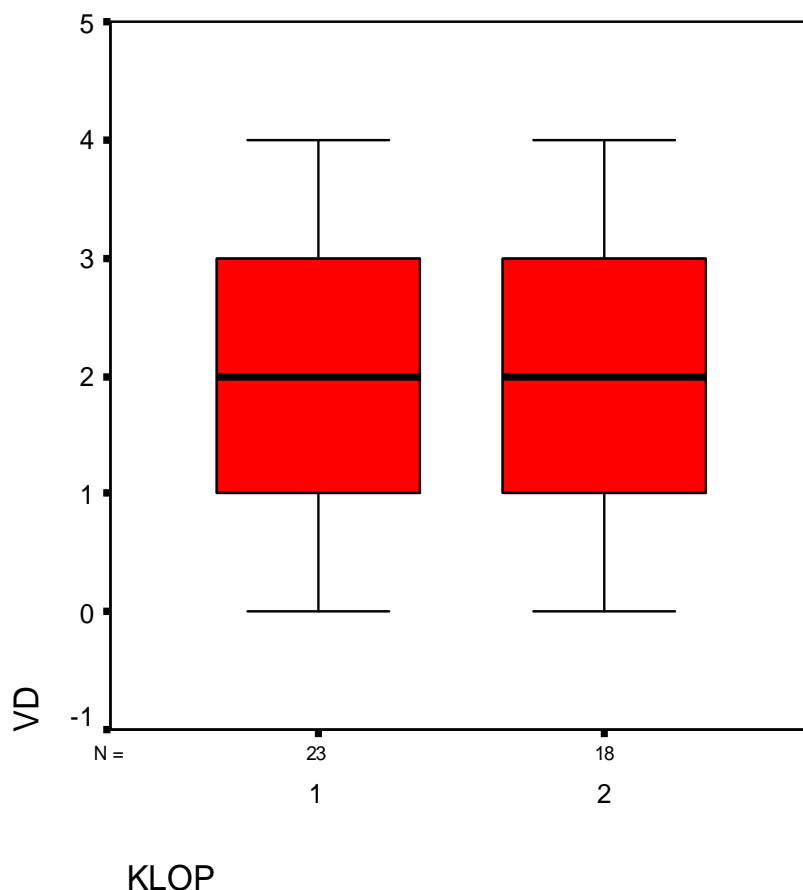
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	ΕΠΤΙΦΙΜΠΑΤΙΔΗ	P value
Ημέρες νοσηλείας	7,25 ± 2,3	7,90 ±1,5	0,27
Ημέρες στη Στεφανιαία Μονάδα	3,04 ± 1,2	2,95 ± 0,4	0,75
Ημέρες μέχρι τη σταθεροποίηση	1,46 ± 1,3	1,05 ± 0,2	0,13
Ημέρες μέχρι τον καθετηριασμό	12,2 ±25	8,22 ± 5,1	0,50

3.6 ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΟΓΡΑΦΙΑ

Σε 41 από τους 48 ασθενείς της μελέτης (σε 23 ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη και σε 18 ασθενείς που έλαβαν επιφιμπατίδη) διενεργήθηκε αριστερός καρδιακός καθετηριασμός. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά, αναφορικά με την έκταση της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των δύο ομάδων, όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα που παρατίθενται στο πίνακα 17. Σημειώνεται ότι αναλογικά και στις δύο ομάδες υπερίσχυσαν οι ασθενείς με τριαγγειακή νόσο.

Πίνακας 17 : Ευρήματα από τη στεφανιαία αρτηριογραφία

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	ΕΠΙΦΙΜΠΑΤΙΔΗ	P value
Μη σημαντικές βλάβες	1 / 23	1 / 18	NS
Νόσος ενός αγγείου	6 / 23	5 / 18	NS
Νόσος δύο αγγείων	5 / 23	4 / 18	NS
Νόσος τριών αγγείων	10 / 23	6 / 18	NS
Νόσος στελέχους με ή χωρίς νόσο άλλων αγγείων	1 / 23	2 / 18	NS



Σχήμα 11 : Γραφική απεικόνιση των ευρημάτων από τη στεφανιαία αρτηριογραφία [VD=αριθμός των στεφανιαίων αγγείων με σημαντική νόσο και οι συγκρινόμενες ομάδες της κλοπιδογρέλης 1 (N=23) και επιτιμιπατίδης 2 (N=18)]

3.7 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΛΟΓΟ LF/ HF

Ο όρος Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ) αναφέρεται στην ποσοτικοποίηση των διακυμάνσεων της καρδιακής συχνότητας, οι οποίες εξαρτώνται από νευρογενείς μηχανισμούς ελέγχου που σχετίζονται με το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού προκαλεί ελάττωση της ΜΚΣ, ενώ η αύξηση του παρασυμπαθητικού προκαλεί αύξηση της ΜΚΣ.

Ο προσδιορισμός της ΜΚΣ γίνεται με τη χρησιμοποίηση δύο μεθόδων. Η πρώτη μέθοδος που είναι και η απλούστερη, ονομάζεται *ανάλυση στο πεδίο του χρόνου*, ενώ η δεύτερη ονομάζεται *ανάλυση στο πεδίο της συχνότητας*, και διερευνά με τη χρήση

πολύπλοκης στατιστικής επεξεργασίας (αυτοσυσχέτιση & μετασχηματισμός Fourier) των καταγραφόμενων διαστημάτων NN (διαστήματα RR αφορίζόμενα από συμπλέγματα QRS που παράγονται από φυσιολογικές φλεβοκομβικές εκπολώσεις)

Με τη μέθοδο αυτή υπολογίζεται μεταξύ άλλων δεικτών και το πηλίκο LF / HF .

Η συνιστώσα HF του φάσματος ισχύος απεικονίζει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού, ενώ για τη συνιστώσα LF υπάρχει διχογνωμία για το εάν εξαρτάται μόνο από το συμπαθητικό ή και από το παρασυμπαθητικό.

Η κλινική χρησιμότητα συνίσταται στον καθορισμό της πρόγνωσης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου καθώς και την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους διαβητικούς ασθενείς.

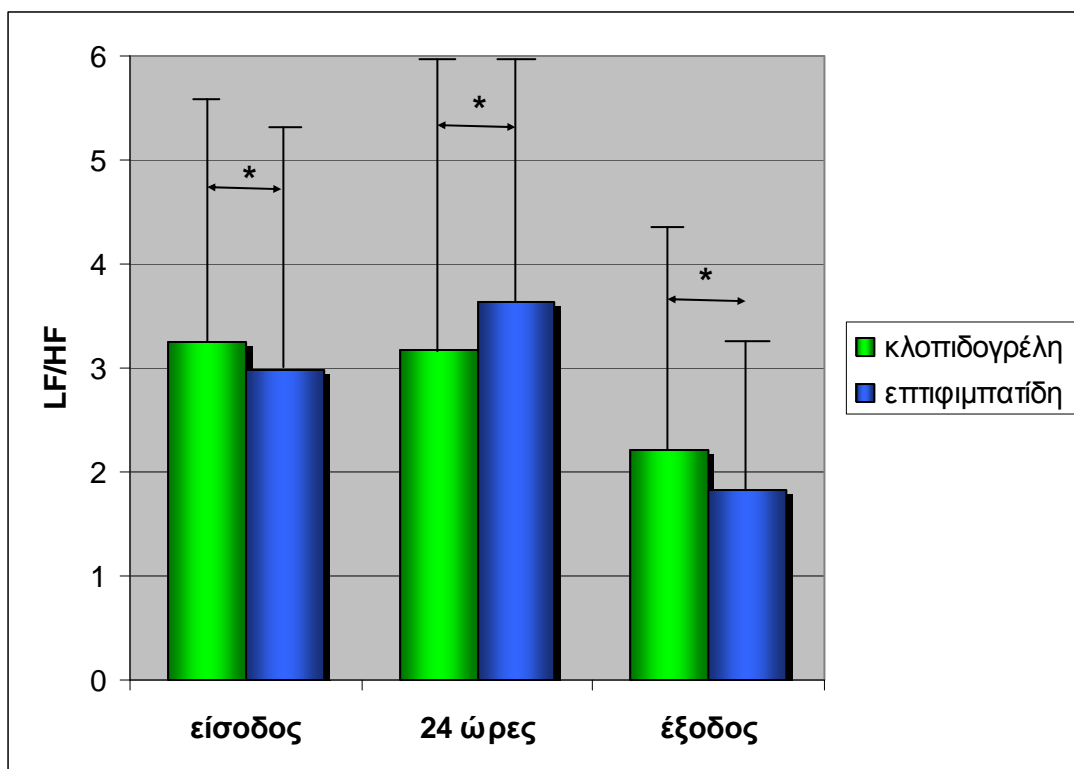
Όλοι οι ασθενείς της μελέτης, υποβλήθηκαν αρχικά σε βραχυχρόνια καταγραφή Holter ρυθμού με 512 N-N συμπλέγματα, και έγινε ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο των συχνοτήτων, με τη βοήθεια μη παραμετρικών μεθόδων (ταχύ μετασχηματισμό κατά Fourier –FFT-) με τη χρήση του καρδιογράφου SCHILLER Cardiovit AT-60. Η επιλογή της διάρκειας των 512 R-R συμπλεγμάτων για την ανάλυση, βασίστηκε στην άποψη των περισσότερων () ότι αυτή η διάρκεια αποτελεί τη χρυσή τομή ανάμεσα στην αναγκία συχνότητα δειγματοληψίας και την επίτευξη σταθερής κατάστασης. Κατά τη διάρκεια της καταγραφής, που διενεργούνταν το ταχύτερο δυνατό αμέσως μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Μονάδα Στεφανιαίας Νόσου, οι ασθενείς παρέμειναν ξαπλωμένοι, με τα μάτια κλειστά και τη σύσταση να αναπνέουν κανονικά. Για την όσο το δυνατό απόσβεση των επιδράσεων του περιβάλλοντος, χρησιμοποιήθηκαν φορητά παραβάν για την κατά το δυνατόν απομόνωση των ασθενών κατά την καταγραφή.

Όταν υπήρχαν καταγραφές με συχνές έκτακτες συστολές (>3%) αυτές θεωρήθηκαν αναξιόπιστες και δεν αναλύθηκαν ενώ διενεργήθηκαν επαναληπτικές καταγραφές.

Η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, τόσο στο πεδίο του χρόνου, όσο και το πεδίο των συχνοτήτων, επαναλήφθηκε στις 24ώρες καθώς και πριν από την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο.

Ως αποτέλεσμα ,καταγράφηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πηλίκο LF / HF μεταξύ των ομάδων της κλοπιδογρέλης και της επιφιμπατίδης ενώ και για τις δύο ομάδες καταγράφηκε αναλογική ελάττωση του πηλίκου κατά τον υπολογισμό του προ του εξιτηρίου των ασθενών.

Σχήμα 12: Γραφική απεικόνιση των μεταβολών του λόγου LF / HF μεταξύ της ομάδας της κλοπιδογρέλης και της ομάδας της επιφιμπατίδης κατά την προσέλευση , κατά το πρώτο 24ωρο και κατά την έξοδο (* =NS)



3.8 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΠΡΟ ΤΗΣ ΕΞΟΔΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Πίνακας 18: Σύγκριση των υπό μελέτη ομάδων στα συμπτώματα και ΗΚΓφικά ευρήματα της τροποποιημένης δοκιμασίας κόπωσης.

Παράμετρος	Κλοπιδογρέλη	Επιφιμπατίδη	P value
Συμπτώματα	6 / 14	5 / 14	NS
ΗΚΓ αλλοιώσεις	6 / 14	8 / 14	NS
Αρρυθμίες	3 / 14	5 / 14	NS

3.9 ΣΥΜΒΑΝΤΑ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Πίνακας 19: Σύγκριση ενδονοσοκομειακών επιπλοκών των υπό μελέτη ομάδων

Παράμετρος	Κλοπιδογρέλη	Επτιφιμπατίδη	P value
Ενδονοσοκομειακοί θάνατοι	0 / 28	0 / 20	NS
Κακοήθεις αρρυθμίες	2 / 28	0 / 20	NS
Μείζονες αιμορραγίες	0 / 28	0 / 20	NS
Ελάσσονες αιμορραγίες	0 / 28	3 / 20	0,034
Γαστρεντερικές διαταραχές	0 / 28	0 / 20	NS
Δερματολογικές διαταραχές	1 / 28	3 / 20	NS

3.10 ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ 24ΜΗΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Πίνακας 20: Σύγκριση συμβαμάτων των δύο ομάδων κατά την εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση

ΣΥΜΒΑΝ	Κλοπιδογρέλη	Επτιφιμπατίδη	P value
Θάνατοι	1 / 28	1 / 28	NS
Στεφανιογραφία	4 / 28	4 / 20	NS
Αγγειοπλαστική	7 / 28	5 / 20	NS
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	5 / 28	8 / 20	NS
Επανεισαγωγή	7 / 28	1 / 20	0,06
Καρδιακή ανεπάρκεια	2 / 28	0 / 20	NS
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1 / 28	0 / 20	NS
Επανεμφάνιση συμπτωμάτων	8 / 28	1 / 20	NS
Έμφραγμα μυοκαρδίου	1 / 28	0 / 20	NS

ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ & ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελούν σημαντική αιτία θνητότητας και νοσηρότητας στις μέρες μας και καταλαμβάνουν εξέχουσα θέση στην έρευνα με σκοπό την πληρέστερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που διέπουν όλο το φάσμα αυτών των συνδρόμων ώστε να βελτιωθεί η διαγνωστική μεθοδολογία και η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και να εφαρμοσθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές που τα τελευταία χρόνια έχουν εμπλουτισθεί με πολλές φαρμακευτικές κατηγορίες με έμφαση στη χρήση των νεότερων αντιαιμοπεταλικών παραγόντων.

Ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός των καρδιακών οξέων ισχαιμικών συνδρόμων συνίσταται στη θρομβωτική απάντηση σε βλάβη του αρτηριακού τοιχώματος με άλλοτε άλλου βαθμού συμμετοχή και του σπασμού.

Οι κλινικές συνέπειες εξαρτώνται από την έκταση και εντόπιση του ισχαιμούντος μυοκαρδίου, από τη διάρκεια και τη βαρύτητα της ισχαιμίας. Με τη σειρά της η τελευταία παράμετρος καθορίζεται εν πολλοίς από την ταχύτητα αναπτύξεως του θρόμβου και τον παραμένοντα υπολειμματικό αυλό σε συνδυασμό πάντα με τη δυναμική συμπεριφορά της θρομβωτικής διεργασίας και τις δυναμικά διαμορφούμενες ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Συνεπώς ο κύριος στόχος της θεραπευτικής στρατηγικής αφορά στον έλεγχο και την καταστολή της θρομβωτικής διεργασίας με σκοπό τη διατήρηση της επαρκούς βατότητας ή την αποτελεσματική και έγκαιρη αποκατάσταση της βατότητας της υπεύθυνης αρτηρίας (IRA) με φαρμακευτικά μέσα ή με συνδυασμό φαρμακευτικών και μηχανικών μέσων.¹⁸⁰ Για την καταστολή λοιπόν της θρομβωτικής διεργασίας ασκείται πλέον λίαν επιθετική τακτική με στόχο τον παράλληλο έλεγχο και των τριών βασικών συνιστωσών της συστηματικής θρομβωτικής τάσης και πιο συγκεκριμένα: α) την καταστολή της αιμοπεταλικής δραστηριότητας με χρήση αντιαιμοπεταλικών παραγόντων, β) την αναστολή παραγωγής ινώδους και της θρομβινικής δραστηριότητας με τη χρήση ηπαρίνης ή ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) και γ) την ενίσχυση, στις περιπτώσεις που ενδείκνυται, του ινωδολυτικού μηχανισμού με τη χρήση ινωδολυτικών παραγόντων.

Επιπρόσθετα η τεχνολογική εξέλιξη μας παρέχει στις μέρες μας αναίμακτες πληροφορίες μέσω απεικόνισης της μορφολογίας αλλά και λειτουργίας της μυοκαρδιακής αντλίας με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας. Από τα πρώτα έτη της εφαρμογής της δυσδιάστασης απεικόνισης έχει δειχθεί η σημασία της συνολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας όπως αυτή εκφράζεται με τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης στη πρόγνωση των ασθενών με στεφανιαία νόσο και ειδικότερα μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Στη μελέτη EPIC¹⁸¹ δείχθηκε ότι η πρόγνωση των ασθενών με έμφραγμα σχετίζεται με τη τιμή του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (θνητότητα 5% για τιμές WMSI <1.6 έναντι θνητότητας 11% για τιμές WMSI >1.6 σε ασθενείς με πρόκληση ισχαιμίας μετά από χορήγηση δυπριδαμόλης).

Στη παρούσα μελέτη εισήχθησαν ασθενείς με οξύ ισχαιμικό σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος και ως εκ τούτου δεν έλαβαν ινωδολυτική αγωγή.

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν τη βέλτιστη αντιϊσχαιμική αγωγή, ασπιρίνη καθώς και ενοξαπαρίνη (HXMB). Επιπρόσθετα έλαβαν και δεύτερο αντιαιμοπεταλικό παράγοντα αφού τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε κλοπιδογρέλη (300 mg από του στόματος εφάπαξ ως δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 75 mg δόση ημερησίως όπως χορηγήθηκε στη μελέτη CURE) είτε επιφιμαπατίδη (ενδοφλέβια έγχυση bolus 180 mcg / Kg, επαναλαμβανόμενη μετά από 10 min, και

ακολουθώντας συνεχή στάγδην έγχυση με ρυθμό 2.0 mcg /Kg / min για τις επόμενες 24 έως 72 ώρες, με βάση την χορήγηση του φαρμάκου στη μελέτη PURSUIT) και μελετήθηκε η επίδραση των δύο αυτών παραγόντων στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (Wall Motion Score Index – WMSI) που αντανακλά τόσο την τμηματική όσο και τη συνολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από το κλάσμα εξώθησης το οποίο υπολείπεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια επηρεασμένη συστολική λειτουργία.¹⁸² Δευτερευόντως μελετήθηκε η επίδραση των δύο φαρμάκων στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος με μελέτη μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας.

Στη προσιτή σε εμάς βιβλιογραφία δεν βρέθηκε άλλη μελέτη που να συγκρίνει φαρμακευτικούς παράγοντες στην επίδρασή τους στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας. Αναφέρονται μελέτες με τη χρήση της δισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας που χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση ασθενών με πιθανό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αλλά οι παρεχόμενες εικόνες ενδέχεται να είναι μη ερμηνεύσιμες σε ποσοστό 5 έως 30%.¹⁸³ Από τις πρώτες μελέτες που ερεύνησαν τη χρήση της δισδιάστατης υπερηχογραφίας στην αρχική διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ήταν αυτή των Horowitz και συν.¹⁸⁴ όπου μελετήθηκαν 80 ασθενείς με οξύ θωρακικό άλγος. Τεχνικά άρτιες υπερηχογραφικές εικόνες επιτεύχθηκαν σε 65 ασθενείς (81%). Από τους 33 ασθενείς με κλινική διάγνωση οξέος εμφράγματος, οι 31 (94%) παρουσίασαν τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας (regional wall motion abnormalities – RWMAs) Οι δύο ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρήθηκαν τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας, εξέλιξαν ανεπίπλεκτο μη διατοιχωματικό (non-Q) έμφραγμα, ο ένας με μικρή αύξηση της CPK-MB, και ο έτερος χωρίς αύξηση του ισοενζύμου. Από τους 33 αυτούς ασθενείς σε 18 περιπτώσεις το ΗΚΓ δεν ήταν διαγνωστικό. Κανείς από τους ασθενείς με φυσιολογική τμηματική κινητικότητα, δεν παρουσίασε επιπλοκές κατά την ενδονοσοκομειακή του πορεία. Στη μελέτη αυτή η ευαισθησία διάγνωσης οξέος εμφράγματος με την υπερηχογραφία δύο διαστάσεων ήταν 94%, ενώ η ειδικότητα 84%. Μια παρόμοια μελέτη των Sabia και συν.¹⁸⁵ συμπεριέλαβε 202 ασθενείς που εξετάστηκαν με οξύ θωρακικό άλγος πιθανώς καρδιακής αιτιολογίας στο τμήμα επειγόντων. Στους 169 ασθενείς διενεργήθηκε υπερηχογράφημα εντός 4ώρου από την προσέλευσή τους. Από αυτούς 30 ασθενείς διαγνώστηκαν με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και εξ'αυτών οι 27 παρουσίασαν τμηματικές διαταραχές κινητικότητας, ενώ 2 ασθενείς με έμφραγμα είχαν «φυσιολογική» μελέτη και ένας ασθενής μη διαγνωστική μελέτη. Οι δύο ασθενείς που δεν παρουσίαζαν τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας, εξέλιξαν τελικώς ανεπίπλεκτα non-Q εμφράγματα. Μόνο οι 9 ασθενείς με OEM είχαν διαγνωστικές ΗΚΓ αλλοιώσεις κατά τη προσέλευσή τους. Και οι 13 ασθενείς της μελέτης που υπέστησαν επιπλεγμένο έμφραγμα (καρδιογενή καταπληξία, σοβαρές αρρυθμίες, μετεμφραγματική στηθάγχη) είχαν τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας κατά τη προσέλευση, ενώ σε 4 το αρχικό ΗΚΓ δεν ήταν διαγνωστικό, ενώ δύο εξ'αυτών προσήλθαν με φυσιολογικό ΗΚΓ. Στη μελέτη αυτή η ευαισθησία της 2-D υπερηχοκαρδιογραφίας στη διάγνωση οξέος εμφράγματος ανευρέθει 93% ενώ η ειδικότητα 50%. Η χαμηλό ποσοστό ειδικότητας αποδόθηκε σε 31 ασθενείς με αναμνηστικό παλαιού εμφράγματος και άρα προϋπαρχουσών τμηματικών διαταραχών της κινητικότητας. Μια άλλη μελέτη των Peels και συν.¹⁸⁶ συνέκρινε τα υπερηχογραφικά με τα στεφανιογραφικά ευρήματα σε 43 ασθενείς με οξύ θωρακικό άλγος πιθανώς καρδιακής αιτιολογίας χωρίς αναμνηστικό στεφανιαίας νόσου. Όλοι οι ασθενείς προσήλθαν με μη διαγνωστικό ΗΚΓ και σε όλους ελήφθησαν άρτιες υπερηχογραφικές

εικόνες. Τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας βρέθηκαν σε 26 ασθενείς και από αυτούς οι 22 (85%) είχαν σημαντικές στενώσεις στην αγγειογραφία, 1 ασθενής έπασχε από 50% στένωση κλάδου και σε 2 ασθενείς διαγνώσθηκε μυοκαρδιοπάθεια. Σε 3 ασθενείς χωρίς τμηματική τοιχωματική δυσλειτουργία, βρέθηκε νόσος κλάδου. Στη μελέτη αυτή η ευαισθησία της 2-D υπερηχοκαρδιογραφίας στην ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας υπολογίσθηκε σε 88% και η ειδικότητα σε 78%. Η ευαισθησία στην ανίχνευση οξέος εμφράγματος ευρέθη 92% (12 στους 13) ενώ η ειδικότητα ήταν 53% (16 στους 30). Η χαμηλή ειδικότητα αποδόθηκε όπως και στη μελέτη των Sabia και συν. στην παρουσία παλαιών τμηματικών διαταραχών της κινητικότητας. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη των Mohler και συν.¹⁸⁷ ελέγχθησαν 100 ασθενείς με θωρακικό άλγος ύποπτο για στηθάγχη. Ελήφθησαν αιμοληψίες για υπολογισμό CPK-MB και Τροπονίνης Τα, κατά την προσέλευση και στις 4,8,16, και 24 ώρες μετά την προσέλευση. Υπερηχογραφικές μελέτες έγιναν σε 92 ασθενείς. Σε 15 από τους 18 ασθενείς με έμφραγμα (83%) και σε 9 από τους 37 ασθενείς με διάγνωση ασταθούς στηθάγχης (25%) καταγράφηκαν νέες διαταραχές κινητικότητας συγκρινόμενες με παλαιότερες μελέτες. Σε 3 ασθενείς δεν υπήρχαν παλαιότερες μελέτες προς σύγκριση. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα μας παρείχαν πληροφορίες για την καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ο συνδυασμός των τμηματικών διαταραχών της κινητικότητας με τα επίπεδα τροπονίνης T, ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης μελλοντικών συμβαμάτων.

Οι Kontos και συν.¹⁸⁸ μελέτησαν τη χρήση τόσο της κλασσικής δυσδιάστατης όσο και της υπερηχογραφίας αντίθεσης στην εκτίμηση ασθενών με οξύ θωρακικό άλγος στο τμήμα επειγόντων και συνέκριναν τα αποτελέσματα με τα του σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου SPECT στους ίδιους ασθενείς. Στη μελέτη δεν περιελήφθησαν ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST, στους οποίους η διάγνωση είναι σαφής. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή (88% για την εκτίμηση της συστολικής κινητικότητας και 83% για τη μυοκαρδιακή αιματική διήθηση) συμφωνία των υπερηχοκαρδιογραφικών με τη χρήση παραγόντων αντίθεσης ,με τα σπινθηρογραφικά ευρήματα. Τα ποσοστά αυτά διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό (p=0.001 και 0.02 αντίστοιχα) από το ποσοστό συμφωνίας των ευρημάτων της κλασσικής (χωρίς αντίθεση) υπερηχοκαρδιογραφίας με τη χρήση του SPECT. Σε όλες δε τις περιπτώσεις ασυμφωνίας η υπερηχογραφία αντίθεσης ήταν θετική ενώ το SPECT αρνητικό. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε από τους μελετητές σε artifacts από την καταστροφή των μικροφουσαλίδων.

Οι ασθενείς της μελέτης μας ήταν συγκρίσιμης ηλικίας με τους ασθενείς της πλειοψηφίας των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν τα προς μελέτη αντιαιμοπεταλαικά φάρμακα. Επίσης το ίδιο ισχύει αναφορικά με την κατανομή του φύλου όπου παρατηρείται σαφής επικράτηση του ανδρικού φύλου.

Αναφορικά με τη διαστρωμάτωση κινδύνου και με βάση τα όσα αναφέρθηκαν στο γενικό μέρος για το TIMI score προκύπτει ότι οι ασθενείς της μελέτης πληρούν κριτήρια μέσου προς υψηλού κινδύνου όπως προκύπτει από τα στοιχεία του παρακάτω πίνακα (πίνακας 21) που αναφέρει τη συχνότητα των παραγόντων του TIMI score.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ TIMI SCORE	% ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
Γνωστή Στεφανιαία Νόσος	23 /48 (48%)
≥2 στηθαγικά επεισόδια σε ≤24ώρες	44 /48 (92%)
Λήψη ασπιρίνης την τελευταία εβδομάδα	

Μεταβολές του διαστήματος ST	22 /48 (46%)
Θετικοποίηση δεικτών νέκρωσης	22 /48 (46%)
Παρουσία ≥ 3 παραγόντων κινδύνου	Κάπνισμα(48%) -ΣΔ(21%)-ΑΥ(69%)- Δυσλιπιδαιμία (62%)

Πίνακας 21: Ποσοστά ασθενών της μελέτης σε σχέση με τις παραμέτρους διαστρωμάτωσης κινδύνου κατά TIMI score

Στα βασικά (δημογραφικά και επιδημιολογικά) χαρακτηριστικά, δεν υπήρξαν διαφορές στις δύο συγκρινόμενες ομάδες με εξαίρεση την στατιστικά σημαντική ($p < 0.03$) μεγαλύτερη τιμή ολικής χοληστερόλης και LDL στην ομάδα της επιφίμπατιδης. Η διαφορά αυτή δεν μπορεί παρά να αποδοθεί ως τυχαίο εύρημα σε συνδυασμό με τον περιορισμένο αριθμό των ασθενών της μελέτης.

Επίσης αναφορικά με την χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παρά μόνο στη χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού που χορηγήθηκε σε επτά ασθενείς της ομάδας της κλοπιδογρέλης, ενώ δεν χορηγήθηκε σε κανένα ασθενή της ομάδας της επιφίμπατιδης ($p = 0.016$). Αυτό πιθανότατα αποδίδεται σε τυχαία χρησιμοποίηση θειαζιδών ως αντιυπερτασικών παραγόντων στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, αφού δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας και επιπρόσθετα η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης διατήρησε ικανοποιητική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Επίσης υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις τιμές της CRP ($1,098 \pm 1,23$ για την ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι $0,34 \pm 0,22$ για την ομάδα της επιφίμπατιδης $p = 0.037$) γεγονός που ενδέχεται να ερμηνεύει εν μέρει την μοναδική διαφορά που παρατηρήθηκε κατά την 24μηνιαία εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση, όπου παρατηρήθηκε οριακή στατιστικά διαφορά στις επανεισαγωγές (7 στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι 1 στην ομάδα της επιφίμπατιδης $p = 0.06$). Η πιθανή συσχέτιση της αυξημένης τιμής CRP και των επανεισαγωγών που παρατηρήθηκε στην ομάδα της κλοπιδογρέλης ενδέχεται να αντανακλά μια εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση του αρτηριακού τοιχώματος, που φαίνεται να σχετίζεται ακόμα πιο ισχυρά και από την LDL, με την πρόγνωση των ασθενών¹⁸⁹ αν και ο περιορισμένος αριθμός των ασθενών της μελέτης δεν μπορεί να επιβεβαιώσει αυτή την υπόθεση. Επιπρόσθετα, ενισχυτικές της παραπάνω πιθανολόγησης είναι οι εργασίες των Nissen και συν.¹⁹⁰ καθώς και των Ridker και συν.¹⁹¹ που επιβεβαίωσαν ότι η καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας με τη θεραπεία με στατίνες, βελτιώνει τη πρόγνωση των ασθενών ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης.

Τα ευρήματα της μελέτης μας από τη στεφανιαία αρτηριογραφία δεν είχαν διαφορές αναφορικά με την έκταση της στεφανιαίας νόσου στις δύο ομάδες, ενώ δύο ασθενείς (ένας από κάθε ομάδα) δεν είχαν σημαντικές στενώσεις γεγονός που αποδίδεται από διάφορους ερευνητές¹⁹² σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν το σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (στηθάγχη Prinzmetal¹⁹³) τη στεφανιαία θρόμβωση και εμβολή στα στεφανιαία, υπερπηκτικές καταστάσεις ενώ είναι ευρέως γνωστό ότι η υπερβολική χρήση καπνού¹⁹⁴ και η χρήση καπνίσματος¹⁹⁵ απαντώνται σε ασθενείς που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς εμφανίσουν στενώσεις του αυλού κατά το στεφανιογραφικό έλεγχο. Επίσης στη μελέτη μας το 1/3 (16/48) των ασθενών έπασχε από τριαγγειακή στεφανιαία νόσο, ενώ 3 ασθενείς (ένας από την ομάδα της κλοπιδογρέλης και δύο από την ομάδα της επιφίμπατιδης) έπασχαν από νόσο στελέχους.

Η ενδονοσοκομειακή πορεία των ασθενών ήταν ουσιαστικά ανεπίπλεκτη χωρίς να παρατηρηθούν κακοήθεις αρρυθμίες, μείζονες αιμορραγίες θάνατος. Καταγράφηκε στατιστικά σημαντική εμφάνιση ελάσσονων αιμορραγιών (κυρίως ουλορραγιών, ρινορραγιών και εκχυμώσεων, χωρίς ουσιαστική μεταβολή της τιμής της αιμοσφαιρίνης) στην ομάδα που έλαβε επιφιμπρατίνη (3/20), γεγονός που συμφωνεί με παρατηρήσεις και μεγαλύτερων μελετών όπου χρησιμοποιήθηκαν οι ανταγωνιστές των υποδόχμων II b / IIIa των αιμοπεταλίων, ενώ στην ομάδα της κλοπιδογρέλης δεν καταγράφηκε αιμορραγική επιπλοκή.

Στο σύνολο των ασθενών καταγράφηκαν δύο θάνατοι (ένας για κάθε ομάδα) κατά την εξωνοσοκομειακή (27±6 μήνες) παρακολούθηση. Ο ένας ασθενής απεβίωσε μετά από ένα έτος από εξωκαρδιακή επιπλοκή (συνοσηρότητα πνευμονικής ίνωσης), ενώ ο άλλος ασθενής που έπασχε από νόσο στελέχους απεβίωσε κατά την άμεση μετεγχειρητική (αορτοστεφανιαία παράκαμψη) περίοδο.

Αναφορικά με τον κύριο σκοπό και σχεδιασμό της μελέτης, δεν καταδείχθηκε διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων στη επίδραση τους στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (WMSI) ο οποίος όμως κατέγραψε ισοδύναμη βελτίωση και στις δύο ομάδες που μάλιστα ήταν στατιστικά σημαντική τόσο η βελτίωση που κατέγραψε ο δείκτης κατά το πρώτο 24ωρο από την προσέλευση των ασθενών στο νοσοκομείο, όσο και στη συνέχεια κατά την επανεκτίμηση προ της εξόδου.

Ερμηνεύοντας το παραπάνω αποτέλεσμα φαίνεται ότι πιθανότατα οι δύο συγκρινόμενοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες έχουν συγκρίσιμη επίδραση στην αναστολή της θρομβωτικής απάντησης στους ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST, στα οποία όπως αναλύθηκε στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, κυρίαρχος είναι ο ρόλος των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Αυτό συμβαδίζει με αποτελέσματα μελετών που μνημονεύονται στο γενικό μέρος και που συνέκριναν ανεξάρτητα αυτούς τους παράγοντες με παραπλήσια κλινικά αποτελέσματα.

Μια δεύτερη και ισχυρή ερμηνεία για την εφάμιλλη επίδραση των φαρμάκων, αποτελεί το μέγεθος του δείγματος των ασθενών της μελέτης που ίσως δεν παρείχε την αναμενόμενη ισχύ ώστε να καταδείξει μια πιθανή διαφορά στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας. Τρίτη ερμηνεία σε συνδυασμό με την προηγούμενη αποτελεί το γεγονός ότι στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST που έχουν πιο έκδηλες και πιο συχνές τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας.¹⁹⁶ Βεβαίως αυτοί οι ασθενείς εξαιρέθηκαν αφού είχαν ένδειξη ινωδολυτικής αγωγής. Τέταρτη ερμηνεία κατά την γνώμη μας αποτελεί η χορήγηση της βέλτιστης αντιϊσχαιμικής και αντιθρομβωτικής αγωγής που έλαβε το σύνολο των ασθενών της μελέτης (νιτρώδη και ασπιρίνη το σύνολο των ασθενών στην οξεία φάση , και σε ποσοστό 56% και 98% αντίστοιχα κατά την έξοδο-ενοξαπαρίνη 100% -στατίνη 96% - αναστολέα του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης 94% - ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου 38%). Επιπρόσθετα η πλειοψηφία των ασθενών διατήρησε την συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Με βάση την επιθετική αντιϊσχαιμική και αντιθρομβωτική αυτή αγωγή, η όποια επιπρόσθετη φαρμακευτική ή άλλη παρέμβαση θα ήταν δύσκολο να αποδείξει ανωτερότητα ή αυτό θα απαιτούσε μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών.

Η τελευταία εκδοχή συμβαδίζει με μια μετα-ανάλυση¹⁹⁷ 7 μελετών (TIMI IIIB-VANQWISH- MATE- FRISC II- TACTICS –VINO- RITA -3) που συνέκριναν την πρώιμη επεμβατική (“invasive”) αντιμετώπιση ασθενών με NSTEMI-ACS με τη συντηρητική (“conservative – ischemia guided”). Από τις παραπάνω μελέτες , 4 προηγήθηκαν της χρήσης ανταγωνιστών των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb /IIIa

Από αυτές τις δύο στρατηγικές αντιμετώπισης, στη δική μας μελέτη ακολουθήσαμε την δεύτερη δηλαδή τη συντηρητική αντιμετώπιση που στόχευε στην σταθεροποίηση των ασθενών με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και ακολούθως μετά τη σταθεροποίηση τη περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου με βάση τη πρόκληση ισχαιμίας με αναίμακτες τεχνικές σε συνδυασμό με τη γνώση της στεφανιαίας ανατομίας από τους στεφανιογραφικούς ελέγχους. Σε δύο από τις παραπάνω μελέτες (VANQWISH και MATE) υπήρξε μη στατιστικά σημαντική υπεροχή της έκβασης των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ($p=0.025$ & $p=0.6$ αντίστοιχα). Στην TIMI III B μελέτη υπήρξε μη σημαντική υπεροχή της επεμβατικής στρατηγικής ($p=0.42$), ενώ στη δεύτερη (μετά τη FRISC II) πολυπληθέστερη μελέτη την TIMI 18-TACTICS που παρακολούθησε 2220 ασθενείς για 6 μήνες, καταγράφηκε οριακής σημαντικότητας ($p=0.048$) υπεροχή της πρώιμης επεμβατικής στρατηγικής. Ξεκάθαρη υπεροχή της επεμβατικής στρατηγικής κατέγραψαν οι FRISC II ($n=2457$ $p=0.005$), VINO ($n=131$, $p= <0.001$) και RITA-3 ($n=1810$, $p=0.007$). Το συμπέρασμα από αυτή τη μετα-ανάλυση ήταν ότι οι ασθενείς μέσου και υψηλού κινδύνου και ειδικότερα οι ασθενείς με αυξημένη τροπονίνη, ωφελούνται περισσότερο με την πρώιμη επεμβατική στρατηγική, ενώ οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου έχουν παρόμοια έκβαση είτε αντιμετωπισθούν με τη συντηρητική είτε με πρώιμη επεμβατική στρατηγική.¹⁹⁸

Συνοψίζοντας θα καταλήγαμε στο ότι ο συνδυασμός του αριθμού των ασθενών της μελέτης, η σύγκριση μεταξύ δύο ισχυρών νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων και το γεγονός ότι μελετήθηκαν οι τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST (όπου αναμένονται πιο έκδηλες και πιο εκτεταμένες τοιχωματικές διαταραχές της κινητικότητας) οι οποίοι έλαβαν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με όλους τους νεότερους αντιϊσχαιμικούς και αντιθρομβωτικούς παράγοντες, καθιστούσε εξαιρετικά δυσχερή την ανάδειξη διαφοράς στην επίδραση της τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας.

Έχοντας ως δεδομένο τις παραπάνω παρατηρήσεις, μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι με βάση τη δική μας αυτή μελέτη, τα δύο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είχαν συγκρίσιμη επίδραση στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας. Επίσης καταγράφηκε μια άριστη ενδονοσοκομειακή πορεία των ασθενών, χωρίς μείζονα συμβάματα και χωρίς ενδονοσοκομειακή θνητότητα, με βάση τη "συντηρητική" στρατηγική που ακολουθήθηκε για το σύνολο των ασθενών. Εξίσου πολύ καλή υπήρξε και απώτερη έκβαση των ασθενών της μελέτης αφού κατά τη διάρκεια της περίπου διετούς παρακολούθησης, συνέβησαν μόνο δύο θάνατοι, εκ των οποίων ο ένας προήλθε από εξωκαρδιακή αιτία (ασθενής με πνευμονική ίνωση) και ο δεύτερος επήλθε κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο σε ασθενή με νόσο στελέχους που υποβλήθηκε σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και πιθανότατα επήλθε από μετεγχειρητική επιπλοκή. Όλοι οι ασθενείς ανέχθηκαν πολύ καλά την αγωγή και στις δύο ομάδες, ενώ σε θετική συσχέτιση με αντίστοιχες μελέτες βρίσκεται το γεγονός ότι παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα σε ελάσσονες αιμορραγίες στην ομάδα της επιφιμπατίδης. Βεβαίως από άποψη πρακτικότητας και κόστους η από του στόματος αγωγή με κλοπιδογρέλη φαίνεται να πλεονεκτεί με σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων IIβ /III α των αιμοπεταλίων οι οποίοι συνιστάται να χορηγούνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενείς με αυξημένη τροπονίνη, διαβητικούς, TIMI score >4, υποτροπιάζουσα ισχαιμία). Οι από του στόματος ανταγωνιστές των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων II β /IIIα (Orbofiban, Xemilofiban, Sibrafiban, Lotrafiban) που δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες (Opus

TIMI 16, Excite, Symphony I&II, Bravo) ¹⁹⁹ κατέγραψαν χειρότερη έκβαση συγκριτικά με μονοθεραπεία ασπιρίνης και ως εκ' τούτου δεν χρησιμοποιούνται.

Στους περιορισμούς της μελέτης μας θα πρέπει να αναφέρουμε εκτός από το μέγεθος του αριθμού των ασθενών, ότι δεν ήταν τυφλή, (άλλωστε η μία ομάδα ελάμβανε από του στόματος αγωγή και η άλλη με στάγδην έγχυση διαλύματος ενδοφλεβίως).

Επίσης η εκτίμηση και ημιποσοτικοποίηση των διαταραχών της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας με τη βαθμονόμηση του WMSI απαιτεί σημαντική εμπειρία, ενώ πολλές μελέτες έδειξαν ότι στην ασταθή στηθάγχη πολύ συχνά δεν ανιχνεύονται τμηματικές διαταραχές κινητικότητας ιδιαίτερα εάν η υπερηχογραφική μελέτη διενεργηθεί μετά την ύφεση της στηθαγχικής συμπτωματολογίας. Επίσης σε πολλές περιπτώσεις non-Q εμφράγματος δεν ανιχνεύονται διαταραχές κινητικότητας είτε λόγω της επιτευχθείσας επαναιμάτωσης είτε της μικρής μάζας του μυοκαρδίου που υφίσταται τη βλάβη και άρα δεν απεικονίζεται ξεκάθαρα η μικρή περιοχή του δυσλειτουργούντος ενδοκαρδίου. Η μη ικανοποιητική απεικόνιση του ενδοκαρδίου αφορούσε το 20% των περιπτώσεων με κυρίαρχα αίτια την παχυσαρκία , την νόσο του πνευμονικού παρεγχύματος και τις δυσμορφίες του θωρακικού κλωβού. Η εκτίμηση τόσο της τμηματικής όσο και της συνολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, εξαρτάται από την απεικόνιση του ενδοκαρδίου. Οι προαναφερθέντες περιορισμοί δύναται να ελαχιστοποιηθούν με την τεχνολογική εξέλιξη και τη χρήση νεότερων τεχνικών όπως η δύο διαστάσεων αρμονική απεικόνιση (2-D dimensional harmonic), και τη χρήση παραγόντων αντίθεσης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST) αποτελούν μια σημαντική κλινική οντότητα στη καθημερινή άσκηση της καρδιολογίας με αυξητικούς επιδημιολογικούς δείκτες αλλά και δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει την επίδραση δύο νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (της κλοπιδογρέλης που ανήκει στην ομάδα των θειενοπυριδίνων και της επτιφιμπατίδης που ανήκει στην ομάδα των ανταγωνιστών των υποδοχέων Πβ / Πβα των αιμοπεταλίων) στο υπερηχογραφικό δείκτη της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (Wall Motion Score Index -WMSI) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTE-ACS).

Στη μελέτη εισήχθησαν αρχικά 50 ασθενείς και τελικά μελετήθηκαν 48 (38 άνδρες και 2 γυναίκες) ηλικίας από 36 έως 77 ετών που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων του Π.Γ.Ν.Λάρισας με διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST. Δύο ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω περιορισμένου υπερηχογραφικού παραθύρου που δεν επέτρεψε την αξιολόγηση του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας.

Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στη Στεφανιαία Μονάδα και έλαβαν την ενδεικνυόμενη αντιϊσχαιμική και αντιθρομβωτική αγωγή (νιτρώδη, βήτα αναστολέα, στατίνη, ανταγωνιστή του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης, ανταγωνιστή ασβεστίου, ασπιρίνη, ενοξαπαρίνη) Επιπρόσθετα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες εκ των οποίων οι ασθενείς της πρώτης ομάδας έλαβαν κλοπιδογρέλη (300 mg per os αρχική δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg ημερησίως) ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας έλαβαν επτιφιμπατίδη (180 bolus iv επαναλαμβανόμενα μετά από 10 min και ακολούθως στάγδην έγχυση για ώρες)

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφική μελέτη και υπολογισμός του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (WMSI) αμέσως μετά την είσοδο των ασθενών στη Στεφανιαία Μονάδα και πριν την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (WMSI-1), μετά από 24 ώρες (WMSI-2) και τέλος πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο (WMSI-3).

Δευτερευόντως μελετήθηκε η επίδραση των δύο ομάδων στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αυτή υπολογίζεται από τη μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) σε ΗΚΓφικές καταγραφές 512 συμπλεγμάτων και ανάλυση τόσο στο πεδίο του χρόνου (time domain) όσο και στο πεδίο των συχνοτήτων (frequency domain) . Υπολογίστηκε μεταξύ άλλων, ο λόγος LF /HF (χαμηλή προς υψηλή συχνότητα, από την ανάλυση του φάσματος των συχνοτήτων με ταχύ μετασχηματισμό κατά Fourier [FFT]) αμέσως μετά την είσοδο

στη Στεφαναία Μονάδα , σε 24 ώρες καθώς επίσης και προ της εξόδου από το νοσοκομείο.

Παράλληλα έγινε λεπτομερής καταγραφή των επιδημιολογικών δεδομένων, εργαστηριακών εξετάσεων και βιοχημικών δεικτών, των στεφανιογραφικών ευρημάτων καθώς και των αποτελεσμάτων από τροποποιημένη δοκιμασία κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με διπαραγοντική ανάλυση της διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε κλοπιδογρέλη και στην ομάδα που έλαβε επιφιμπατίδη, στην επίδραση στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (WMSI). Παρατηρήθηκε συγκρίσιμη ελάττωση του δείκτη WMSI και στις δύο ομάδες ,κατά την έξοδο συγκριτικά με την αρχική τιμή του δείκτη αμέσως μετά την εισαγωγή στη Στεφαναία Μονάδα. Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραμέτρους της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας μεταξύ των δύο ομάδων.

Το συμπέρασμα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι νεότεροι αντιαμοπεταλικοί παράγοντες (κλοπιδογρέλη και επιφιμπατίδη) είχαν συγκρίσιμη επίδραση στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Within the last ten years, acute coronary syndromes have become a major health care problem with millions of patients hospitalized annually around the world.

The term acute coronary syndrome (ACS) is widely used to describe any clinical presentation suggestive of acute myocardial ischemia. Faced with such a patient, the initial priority for the clinician is to identify immediately life-threatening conditions such as myocardial infarction, aortic dissection and massive pulmonary embolism. Patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) should receive, when indicated immediately reperfusion therapy. The remaining patients with an initial diagnosis of suspected ACS constitute a heterogeneous group. In some, a diagnosis of acute myocardial ischemia will be confirmed. They will be ultimately classified as having non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), if ischemia has resulted in myocardial damage, or unstable angina (UA), if no myocardial necrosis has occurred. This classification can only be made retrospectively, and because both conditions are presumed to share a common underlying pathophysiology, the term non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) is commonly used and represents the 52-57% of all acute coronary syndromes. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, and atherosclerotic plaque rupture bears hallmarks of a dynamic inflammatory cellular process. Acute atherothrombosis, thrombus formation on ruptured vulnerable atherosclerotic plaques, is at the pathological root of ACS. Although culprit lesions may not be hemodynamically flow limiting, degradation of plaque shoulder regions exposes prothrombotic matrix materials triggering local clotting cascades. In advanced or complex atheromatous lesions (Stary type IV, and V) the plaque lipid core contains apoptotic macrophage, smooth muscle cell and mesenchymal cell debris, and free cholesterol crystals. Plaque rupture exposes subendothelial collagen promoting platelet activation, adhesion, granule release, and aggregation. The platelet surface glycoprotein (GP) IIb/IIIa changes to an active conformation, binding to activated platelets via fibrinogen bridges, and also binds platelets to subendothelial von Willebrand factor. Thrombin binds the extracellular domain of platelet surface protease-activated receptors (PARs) initiating a signaling cascade that promotes platelet activation. Platelets change shape, expose integrins, and release α -granule contents including ADP, thromboxane A₂, and platelet factor-4 leading to further platelet activation and aggregation and leukocyte recruitment. ADP acts as a cofactor for many platelet agonists, including thromboxane A₂ (TxA₂), collagen and thrombin. Platelet activation is triggered by ADP binding to G-protein coupled receptors, first the P2Y₁ receptor, and then the P2Y₁₂ receptor, with the latter receptor being the target for current thienopyridine drugs. Thienopyridines irreversibly inhibit ADP

binding to the platelet surface receptor P2Y₁₂. Previous agents, such as ticlopidine, induced adverse effects including thrombocytopenia and bone marrow failure necessitating frequent routine hematological monitoring.

Glopido[®]rel, with a better safety profile, is the current thienopyridine of choice. Structural analysis suggests that irreversible modification of ADP-receptor site is caused by disulfide bridge formation between reactive thiol groups and a cysteine residue of the platelet ADP receptor.

Blockade of platelet surface GP IIb/IIIa molecules limits platelet aggregation and also may limit the interactions between platelets, endothelium, and leukocytes. Two principal groups of drugs are in use currently: monoclonal antibody 7E3, abciximab (Lilly) recognizes the active conformational state of IIb/IIIa, limiting platelet-platelet binding. Small synthetic molecules, such as eptifibatid and tirofiban, are designed to competitively bind at Arg-Gly-Asp (RGD) amino acid sites, causing transient GP IIb/IIIa blockade. Eptifibatid (Integilin) is a synthetic disulfide-linked cyclic heptapeptide modeled on the Lys-Arg-Asp sequence seen in the snake venom disintegrin from *Sistrurus m. barbouri* (barburin). It also has a high specificity for the IIb/IIIa receptor but binds the $\alpha v \beta 3$ vitronectin receptor much less avidly.

We performed this study to investigate the effect of clopidogrel vs eptifibatid in regional wall motion abnormalities and especially in wall motion score index (WMSI) in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes.

We enrolled 48 patients (38 male and 10 female, mean age 63 ± 10 years old) who suffered unstable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome.

All the patients admitted immediately to Coronary Care Unit where we performed a complete 2-dimension transthoracic echocardiography study and the baseline WMSI (WMSI-1) was assessed. Then we treated them with optimal anti-ischemic and antithrombotic treatment, including aspirin, enoxaparin, nitrates, β -blockers, statins, and angiotensin converting enzyme or angiotensin-II receptor inhibitors. The patients randomized to receive clopidogrel (loading dose of 300 mg per os followed by 75 mg once daily) or eptifibatid (an initial intravenous bolus of 180 mcg / Kg, followed by a second bolus of 180 mcg / Kg, 10 min after the first bolus injection and then a continuous infusion started simultaneously with the first bolus, at a dose of 2.0 mcg / Kg / min for the next 48 hours). We repeated echocardiography studies and measurements of WMSI, 24 hours after admission (WMSI-2) and the last one study before discharge (WMSI-3).

The statistical analysis was performed using multivariable analysis of variance for repeated measurements.

There were no differences between the two groups when compared to each other. Furthermore, the Wall Motion Score Index was improved between admission, 24 hours after treatment and pre-discharge in both groups, but at the same extent.

The conclusion of this study is that, new antiplatelet agents, clopidogrel and eptifibatid have a comparable influence in left ventricular regional wall motion abnormalities as they assessed by the wall motion score index, in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes who received optimal anti-ischemic and antithrombotic treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

¹ Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504

² Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, events rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700

³ Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary – event rates , across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-687

⁴ Φ.Κ. Τρυποσκιάδης *Καρδιολογία Εκδόσεις Λαγός* 2003 σελ 269

⁵ Chierchia SL. Current therapeutic strategies in unstable angina. *Eur Heart J* 1999;1 (Supl N): N2-N6

⁶ Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al, ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non –ST- segment elevation myocardial infarction -2002 : summary article. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) *Circulation* 2002;106:1893-1900

⁷ Braunwald E. Unstable angina : a classification . *Circulation* 1989;80:410-14

⁸ Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:1502-1513

⁹ Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan – European survey of acute coronary syndromes . European Network of Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;21:1440-1449

¹⁰ Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) *Eur Heart J* 2002; 23:1190-1201

-
- ¹¹ Van de Werf , Adrissino D, Betriu A et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology . Eur Heart J 2003; 24: 28-66
- ¹² The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001;141:190-199
- ¹³ TIMI III Investigators . Effects of tissue plasminogen activator a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non – Q – wave myocardial infarction: results of the TIMI III B trial . Circulation 1994; 89:1545-56
- ¹⁴ Φ.Κ. Τρυποσκιάδης Καρδιολογία Εκδόσεις Λαγός 2003 σελ 5-6
- ¹⁵ Kern MJ, Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. Circulation 2000;101:1344-1351
- ¹⁶ Libby P. Current concepts in the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:365-372
- ¹⁷ Boyadjian N. The heart , Esco Books, Antwerp 1980
- ¹⁸ Kuhn N. Clavdii Galeni : Opera Omnia (tomvs XIX), G Olms Hildesheim 1965 (Μετάφραση Γαληνού Ιατρικοί Όροι)
- ¹⁹ Pavlus Aegineta . Επιτομή Ιατρικής 4, 34 (CME IX I) Παρισσιάνος Αθήνα 1950
- ²⁰ Just H, Hort W, and Zeiher AM, Arteriosclerosis, Springer Verlag Ed New York 1994
- ²¹ Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease . New Eng J Med 1999;340:116-126
- ²² Mehta JL, Sadeen TGP, Rand K, Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;31:1217-25
- ²³ Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE , et al. A definition of advanced type of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995 ;92:1355-74
- ²⁴ Davies MJ. Stability and instability : to phases of coronary atherosclerosis . Circulation 1996;94:2013-20
- ²⁵ George JN, Platelets. Lancet 2000;355:1531-39
- ²⁶ Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes : biology. Lancet 1999;353 (Suppl II) : 5-9
- ²⁷ Fuster V. Mechanisms of arterial thrombosis Foundation for therapy. Am Heart J 1998;135:S361-S366
- ²⁸ Ambrose JA, Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. Arch Intern Med 1996;156:1382-1394
- ²⁹ Schneider DJ, Tracy PB, Sobel BE, Acute coronary syndromes : The platelet's role. Hospital Practice 1998 ; March 15 : 171-185
- ³⁰ Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE. Glycoprotein II b /IIIa integrin blockade. Circulation 1998;98:2629-35
- ³¹ Dahlback B. Blood coagulation . Lancet 2000;355:1627-32
- ³² Pryor DB, Harrell FE, Jr, Lee KL, Califf RM, Rosati RA, Estimating the likelihood of significant coronary disease Am J Med 1983;75:771-780
- ³³ Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. for the SHOCK trial Study Group. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA / CABG –trial design . Am Heart J 1999; 137:313-21

-
- ³⁴ Newby LK, Califf RM, Guerci A, et al. Early discharge in the thrombolytic era : an analysis for criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization Of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:625-32
- ³⁵ Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 min after arrival in an emergency room in non –ST segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-442
- ³⁶ Fesmire FM, Percy RF, Wears RL, Diagnostic and prognostic importance of comparing the initial to the previous electrocardiogram in patients admitted for suspected acute myocardial infarction. *Shouth Med J* 1991;84:841-6
- ³⁷ Eisenberg PR, Kenzora JL, Sobel BE, Ludbrook PA, Jaffe AS. Relation between ST segment shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:898-903
- ³⁸ de Zwann C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657-65
- ³⁹ Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction : results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study . *Thrombolysis in Myocardial Ischemia . J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-140
- ⁴⁰ Mc Carthy BD, Wong JB, Selker HP, Detecting acute cardiac isheamia in the emergency department : a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73
- ⁴¹ Lloyd- lones DM, Camargo CAJ, Lapuerta P, Giugliano RP, O'Donnell CJ. Electrocardiographic and clinical predictors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris . *Am J Cardiol* 1998;81:1182-6
- ⁴² Hedges JR, Young GP, Henkel GF, Gibler WB, Green TR, Swanson JR,. Serial ECGs are less accurate than serial CK-MB results for emergency department diagnosis of myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1992;21:1445-50
- ⁴³ Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W et al. Recurrent ischemia during continuous multilead ST- segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events ; meta analysis of three studies involving 995 patients . *Eur Heart J* 2001;22:1997-2006
- ⁴⁴ Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction .*Circulation* 1991 ;83:1107-9
- ⁴⁵ Roberts R, Fromm RE. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a “new diagnostic mind-set ” *Circulation* 1994;89:872-81
- ⁴⁶ Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB cretine Kinase the choise for the 1990s?. *Circulation* 1993;88:750-63
- ⁴⁷ Puleo PR, Meyer D, Wathen C et al. Use of rapid assay of subforms of CK-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction . *N Eng J Med* 1994; 331 :561-6
- ⁴⁸ Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivelent early sensitivities of myoglobin, creatine Kinase –MB mass, creatine Kinase isoforms ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction . *Clin Chem* 1995;41:1266-1272
- ⁴⁹ Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T , or troponin I . *N Eng J Med* 1997;337:1648-53

-
- ⁵⁰ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of non –ST elevation Acute Coronary Syndromes . European Heart Journal Advanced Access published June 14, 2007 page 8 of 63
- ⁵¹ Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic Marker Cooperative Study for the diagnosis of myocardial infarction . *Circulation* 1999;99:1671-7
- ⁵² Maseri A. Inflammation , Atherosclerosis and ischemic events – Exploring the Hidden side of the Moon . *N Eng J Med* 1997;336:1014-1015
- ⁵³ Ridker P. M. Inflammation , infection, and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence. *Circulation* 1998; 97: 1671-1674
- ⁵⁴ Ridker PM,Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive protein an low – density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N E ng J Med* 2002;347:1557-1565
- ⁵⁵ Ebert B, Schumacher M. Fibrinogen. Its role in the hemostatic regulation of atherosclerosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 19:104-107, Thieme Med Pump , N York 1993
- ⁵⁶ Oliver MF. Fibrinogen and coronary artery disease- what does it mean . *Eur Heart J* 1998;19:8-9
- ⁵⁷ James SK, Lindahl B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease : A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO-IV) . *Circulation* 2003;108:275-281
- ⁵⁸ Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147:623-629
- ⁵⁹ Jernberg T, Lindhal B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin –C : a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non –ST- elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2342-2348
- ⁶⁰ Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM et al . Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes . *Circulation* 2003;108:1440-1445
- ⁶¹ Varo N, De Lemos JA, Libby P, Morrow DA et al. Soluble CD-40L:risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1049-1052
- ⁶² BiasucciLM, Vitelli A, Liuzzo G et al. Elevated levels of interleukin -6 in unstable angina . *Circulation* 1996; 94:874-7
- ⁶³ 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;80:617-9
- ⁶⁴ Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Eng J Med* 2005;352 (12): 1179-1189
- ⁶⁵ Chetlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, et al. ACC/AHA 2003 Guidelines update for the clinical application of echocardiography: summary article : a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/ASE/Committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *Circulation* 2003 ; 108: 1146-1162
- ⁶⁶ Gerjian TJ, Sieswerdo, Otto Kamp,and Gees A Visser. Myocardial contrast Echocardiography. Clinical benefit and practical issues. *Echocardiography* 2000;17 S25-S36

-
- ⁶⁷ Sozzi FB, Elhendly A et al. Long-term prognosis after normal dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;92:1267-70
- ⁶⁸ Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107:531-537
- ⁶⁹ Alison HW, Russell RO, Mandle JA, et al. Coronary anatomy and angiography in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1978; 48:204-09
- ⁷⁰ Rentrop KP, Thrombi in acute coronary syndromes. Revisited and revised. *Circulation* 2000;101:1619-1626
- ⁷¹ Dirksen MS, Jukema JW, Baxx JJ, et al. Cardiac Multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005; 95:457-461
- ⁷² Batter A. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (EHS-ACS). European Society of Cardiology Scientific Sessions. Stockholm.
- ⁷³ Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina / non Q wave myocardial infarction. TIMI 11 B trial *Circulation* 1999;100:1593-601
- ⁷⁴ Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina / non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making *JAMA* 2000; 284:835-42
- ⁷⁵ Kaplan K, Davison R, Parker M, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983;51:694-698
- ⁷⁶ Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z Med* 1982;12:598-602
- ⁷⁷ Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, et al. Intravenous nitroglycerine in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. *Circulation* 1983;67:276-282
- ⁷⁸ Yusuf S, Wittes J, Friedman L, Overview of results of randomized clinical trial in heart disease. II Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260:2259-2263
- ⁷⁹ Theroux P, Taeymans Y, Morissette D. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717-722
- ⁸⁰ Parodi O, Simonetti I et al. A comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899-906
- ⁸¹ Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A-25A
- ⁸² Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-625
- ⁸³ Eikelboom JW, Anand SS, Maimberg K, et al. Unfractionated heparin and low molecular weight heparin in acute coronary syndrome without ST-elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-1942
- ⁸⁴ Harrington RA, Becker RC, Guyatt GH et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S-548S
- ⁸⁵ Hirsh J, Raschke R, Heparin and low-molecular-weight therapy. *Chest* 2004;126:518S-203S

-
- ⁸⁶ Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM . Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin – induced thrombocytopenia . *Pharmacotherapy* 2006;26:461-468
- ⁸⁷ Andreotti F, Testa L, Biondi –Zoccai GG,Grea F,. Aspirin plus warfarin compare to aspirin alone after acute coronary syndromes: an up-dated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519-526
- ⁸⁸ Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators . Effects of long-term , moderate –intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina . *J Am Coll Cardiol* 2001;37:475-484
- ⁸⁹ Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218
- ⁹⁰ Smith WL. Prostanoid biosynthesis and the mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992;263:F118-F191
- ⁹¹ Williams CS,DuBois RN. Prostaglandin endoperoxide synthase : why two isoforms ? *Am J Physiol* 1996;270:G393-G400
- ⁹² Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218
- ⁹³ Loll PG, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandine H2 –synthetase. *Nat Struct Biol* 1995;2:637-643
- ⁹⁴ Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 1979;63:532-535
- ⁹⁵ Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87:659-675
- ⁹⁶ Patrono C, Collar B , Dalen J et al . Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998;114: 470 S -488S
- ⁹⁷ Gersh BJ, Opie LH. Antithrobotic agents: Platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics . In Opie LH (ed) *Drugs for the heart* 4th edition Philadelphia W.B. Saunders, 1997;pp 248-287
- ⁹⁸ Awtry EH, Loscaltzo J . Aspirin . *Circulation* 2000; 101:1206 -1218
- ⁹⁹ The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-830
- ¹⁰⁰ Theroux P, Ouimet H, McCansJ et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Eng J Med* 1988; 319:1105-1111
- ¹⁰¹ ATACS trial (Cohen M, Adams PC, Parry G, et al and the Antithrobotic Therapy in acute coronary Coronary Syndromes (ATACS) Research Group. Combination anti-throbotic therapy in unstable rest angina and non Q wave infarction in non –prior aspirin users : Primary end points analysis from the ATACS trial . *Circulation* 1994;89:81-88
- ¹⁰² Theroux P, Waters D , Lam J et al . Reactivation of unstable angina after discontinuation of heparin *N Eng J Med* 1992;327:141-145
- ¹⁰³ Theroux P, Waters D, Qiu S et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction durig the acute phase of unstable angina .*Circulation* 1993;88 (part 1): 2945-2048
- ¹⁰⁴ Holdright D , Patel D, Cunningham D et al. Comparisson of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone in transient myocardial ischeamia and in- hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:39-
- ¹⁰⁵ Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina : a meta – analysis *JAMA* 1996;272:811-815

-
- ¹⁰⁶ Granger CB, Miller JM, Bovil EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 1995;91:1929
- ¹⁰⁷ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction and Stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients . *Br Med J* 1994;308:81-106
- ¹⁰⁸ Nyhan I, Larsson H, Wallentin L et al. Prevention of serious cardiac events by low dose aspirin in patients with silent myocardial ischemia. *Lancet* 1992;340:497-501
- ¹⁰⁹ RISC Group Wallentin LC and the research group on Instability and Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg / day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long term effects on the risk of myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1587-1593
- ¹¹⁰ SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin low -dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events *Lancet* 1991;338:1345-1349
- ¹¹¹ UK-TIA Study Group. United Kingdom Transient Ischaemic Attack aspirin trial: interim results . *BMJ* 1988;296:316-320
- ¹¹² ISIS -2 (Second International Trial of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction :ISIS 2 , *Lancet* 1988;2:349 -360
- ¹¹³ Steering Committee of the Physicians'Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians'Health Study. *N Eng J Med* 1989;321:129-135
- ¹¹⁴ The aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. The aspirin myocardial Infarction Study: Final Results . *Circulation* 1980;62 (Suppl V): V7-V84
- ¹¹⁵ He J, Whelton PK, Vu B et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 1998;280:1930-1935
- ¹¹⁶ ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal endpoints. *Lancet* 1987; ii :1351-4
- ¹¹⁷ Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672
- ¹¹⁸ Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Long -term management of unstable angina and non Q myocardial infarction . *Eur Heart J* 2000;2 (Suppl E): E6-E12
- ¹¹⁹ Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on the Guidelines for the management of transient ischemic attacks of the stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2950-2965
- ¹²⁰ Gill S, Majumbar S, Brown NE, et al. Ticlopidine associated pancytopenia : implications of an acetylsalicylic acid alternative . *Can J Cardiol* 1997;13:909-913
- ¹²¹ Quinn MJ, Fitzgerald DJ, Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672
- ¹²² CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) *Lancet* 1996;348:1329-1339
- ¹²³ Κ.Γ.Στράτος Καρδιολογικά Θέματα 2000 σελίδα 326
- ¹²⁴ McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine . An up-date review of its pharmacology and therapeutic use in platelet- dependent disorders. *Drugs* 1990;40:238-259

-
- ¹²⁵ Rupprecht HJ, Adenosine diphosphate receptor antagonists: from pharmacology to clinical practice. *Eur Heart J* 2000; 2(Supple E) E1-E12
- ¹²⁶ Cadroy Y, Bossavy J-P, Thalamas C et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000;101:2823-2828
- ¹²⁷ Schror K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993;4:252-261
- ¹²⁸ Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Long-term management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 2 (Supple E) E6-E12
- ¹²⁹ Herbert JM, Frehel D, Vallee E et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and anti-thrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993;11:180-98
- ¹³⁰ Herbert JM, Tissinier A, Defreyn G et al. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1171-9
- ¹³¹ McEwen J, Strauch G, Perles P, et al. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food and actacid. *J Clin Pharmacol* 1996;36:856
- ¹³² Savi P, Herbert JM, Pflieger AM et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol* 1992;44:527-32
- ¹³³ Deray G, Brouard R, Bagnis C et al. Safety and activity of clopidogrel, an antiplatelet agent, in chronic renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;6 (Supple 1) : 338
- ¹³⁴ Rupprecht HJ. Diphosphate receptor antagonists: *Eur Heart J* 2000;2 (Suppl E) E1-E12
- ¹³⁵ Cadroy Y, Bossavy J-P et al. *Circulation* 2000;101:2823-2828
- ¹³⁶ Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events. Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
- ¹³⁷ CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339
- ¹³⁸ Bhatt DL et al. *Am Heart J* 2000; 140: 67-73
- ¹³⁹ Jarvis B, Simpson K. *Drugs* 2000;60:347-77
- ¹⁴⁰ Corrections *N. Engl. J. Med.*, 2001 ; 345:1716
- ¹⁴¹ Bhatt et al. *J Am Coll Cardiol* 2001;35 (Suppl A) :383
- ¹⁴² Schomig A, Schuhlen H, Blasini R, et al. Anticoagulation versus antiplatelet therapy after intracoronary Palmaz-Schatz stent placement: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1995;92 (Suppl I): I-280
- ¹⁴³ Leon MB, Baim DG, Gordon P, et al. Clinical and angiographic results from the stent Anticoagulant Regimen Study (STARS) *Circulation* 1996;(Supple I) : I-685
- ¹⁴⁴ Bertrand ME et al. *Circulation* 2000;102:624-629
- ¹⁴⁵ Mehta SR et al. PCI-CURE *Lancet* 2001;358:527-33
- ¹⁴⁶
- ¹⁴⁷ ACC Annual Scientific Session 2005
- ¹⁴⁸ Wang K, Zhou X, et al. Blockade of the platelet P2Y₁₂ receptor by AR-C69931MX sustains coronary artery recanalization and improves the myocardial tissue perfusion in a canine thrombosis model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2) 357-362

-
- ¹⁴⁹ Storey RF, Wilcox RG, Heptinstall S. Comparison of the pharmacodynamic effects of the platelet ADP receptor antagonists clopidogrel and AR-C69931MX in patients with ischemic heart disease. *Platelets* 2002;13 (7) :407-413
- ¹⁵⁰ Quin MJ, Fitzgerald DJ, *Circulation* 1999;100:1667-1672
- ¹⁵¹ Dalla – Volta S . Pharmacological basis of antiplatelet drugs in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;1 (Suppl F) F7-F11
- ¹⁵² Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1103-1115
- ¹⁵³ Kereiakis DJ, Runyon JP, Broderick TM, et al. II's are not Iib's *Am J Cardiol* 2000;85(Suppl C) :23C-31C
- ¹⁵⁴ Chronos N, Marciniak SJ, Nakada MT. Binding specificity and associated effects of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl E) :E11-E17
- ¹⁵⁵ Jordan R, Mascelli MA. Pharmacological differentiation of GP IIb / IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl E) :E3-E10
- ¹⁵⁶ Kleinman NS, Tchong JE. Safety issues surrounding use of platelet GP II b /IIIa antagonist : reversibility and readministration. *Eur Heart J* 1999;1 (Suppl E) :E36-E42
- ¹⁵⁷ Tanguay J-F. Do differences in pharmacology of platelet II b /IIIa inhibitors affect clinical outcomes. *Eur Heart J* 1999 ; 1 (Suppl E) : E27-E35
- ¹⁵⁸ Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE, Glycoprotein II b /IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998;98:2629-2636
- ¹⁵⁹ Lincoff AM, Korngold S. An overview of platelet GP II b /IIIa receptor antagonists trials. *Eur Heart J* 1999;1 (Suppl E): E18-E26
- ¹⁶⁰ CAPTURE investigators . Randomised placebo – controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina : The CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435
- ¹⁶¹ PRISM-PLUS study Investigators . Inhibition of the platelet glycoprotein II b /IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;338:1488-1497
- ¹⁶² Kereiakes DJ, McDonald MA, Broderick TM, et al. Platelet glycoprotein II b /IIIa receptor blockers: an appropriate use model for expediting care in acute coronary syndromes. *Am Heart Journ* 2000;139 (Suppl S): S53-S60
- ¹⁶³ IMPACT II Investigators. Randomised placebo – controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention : IMPACT –II *Lancet* 1997;349:1422-1428
- ¹⁶⁴ PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb /IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. Platelet glycoprotein IIb /IIIa in unstable angina : receptor suppression using integrilin therapy; *N Engl J Med* 1998;339:436-443
- ¹⁶⁵ Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, et al. Time course, magnitude and consistency of platelet inhibition of abciximab , tirofiban, or eptifibatide in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1999;84:391-395
- ¹⁶⁶ EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein II b /IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994;220:956-961
- ¹⁶⁷ EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein II b/IIIa blockade with abciximab with low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997;336:1689-1696
- ¹⁶⁸ CAPTURE Investigators. *Lancet* 1997;349:1429-1435

- ¹⁶⁹ Theroux P, Kouz S, Roy L, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein II b/IIIa antagonism in unstable angina : The Canadian Lamifiban Study. *Circulation* 1996;94:899-905
- ¹⁷⁰ PARAGON Investigators. International randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein II b /IIIa inhibitor) heparin or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-2395
- ¹⁷¹ PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Eng J Med* 1998;338:1498-1505
- ¹⁷² PRISM PLUS study Investigators *N Eng J Med* 1998;338:1488-1497
- ¹⁷³ PURSUIT Trial Investigators . *N Eng J Med* 1998;339: 436-443
- ¹⁷⁴ Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ . *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1103-1115
- ¹⁷⁵ Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein II b/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes : a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359 (9302): 189-198
- ¹⁷⁶ ACC SAP Version 6 Core Cardiology Book 3 CAD March 2005 page 8.74
- ¹⁷⁷ Ιωάννης Α.Παρακευαΐδης –Δημήτριος Θ. Κρεμαστινός : Εξελίξεις στην Ηχοκαρδιογραφία . Σύγχρονες τεχνικές . Ιατρικές εκδηλώσεις Π.Χ.Πασχαλίδης σελ -12
- ¹⁷⁸ Armstrong WF, Pelikka PA, Ryan T, et al. Stress echocardiography : recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography . Stress echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standard Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:97-104
- ¹⁷⁹ Picano et al. Epic study *Am J Med* 1993;95:608-18
- ¹⁸⁰ MuKherjee D, Moliterno D. Achieving tissue – vessel perfusion in the setting of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85 (Suppl C) : 39 C -46C
- ¹⁸¹ Picano et al EPIC study *Am J Med* 1993;95:608-18
- ¹⁸² Sergio Mondillo – Maurizio Galderisi : Echocardiographic evaluation in acute myocardial infarction ;Chapter 7 pages 29-33 One way publishing Milano 2006
- ¹⁸³ Kaul S, Senior R et al. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography : comparison with 99- Tc- sestamibi SPECT. *Circulation* 1997;96:785-92
- ¹⁸⁴ Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, et al. Immediate diagnosis of acute coronary infarction by two dimensional echocardiography. *Circulation* 1982;65:323-329
- ¹⁸⁵ Sabia P, AfrooKteh A, Towuchstone DA, et al. Value of regioanal wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction .*Circulation* 1991;84 (Suppl I) I85-I92
- ¹⁸⁶ Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, et al. Usefulness of two – dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischeamia in the emergency room. *Am J Cardiol* 1990;65:6870-691
- ¹⁸⁷ Mohler EM, Ryan T, Douglas SS, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. *Am Heart J* 1998;135: 253-260
- ¹⁸⁸ Kontos MC, Hinchman D et al . Comparison of contrast echocardiography with SPECT myocardial perfusion imaging in the evaluation of of patients with possible acute coronary syndromes in the emergency department. *Am J Cardiol* 2003, 91 (9) : 1099-102
- ¹⁸⁹ Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levelw in prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002: 347 :1557-1565
- ¹⁹⁰ Nissen SE,Tuczu EM, Schoenhagen P et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-Reactive Protein, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005: 352:20-28

-
- ¹⁹¹ Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al . C-Reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Eng J Med* 2005; 352:20-28
- ¹⁹² Bertrand M . King Spencer : *Acute Coronary Syndromes A handbook for clinical practice* The ESC education series Blackwell Publishing 2006
- ¹⁹³ Canon PC, Braunwald E. Unstable angina and non –ST elevation myocardial infarction : Prinzmetal (variant) angina. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds *Braunwald's Heart Disease 7 th edn.* Elsevier Saunders, Philadelphia , PA,2005 : 1264-1267
- ¹⁹⁴ Williams MJA, Restieaux NJ, Low CJS. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 1998; 79: 191-94
- ¹⁹⁵ Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE et al . Cocaine induced myocardial ischemia and infarction : pathophysiology, recognition,and management. *Prog Cardiovasc Disease* 1997 ; 40: 65-76
- ¹⁹⁶ OH JK et al. Correlation of regional wall motion abnormalities detected by two – dimensional echocardiography with perfusion defects determined by technetium 99m sestamibi imaging in patients treated with reperfusion therapy during acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:32-7
- ¹⁹⁷ Canon C. *Cardiology Rounds . New guidelines for the management of unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction* Vol 7 Issue 4, April 2003
- ¹⁹⁸ ACC SAP version 6 Core Cardiology Book 3 Coronary Artery Disease March 2005 p 8.81-8.89
- ¹⁹⁹ Canon CP, McCabe CH,Borzak S, et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIB/IIIa antagonist, sibraxifiban, in patients after an acute coronary syndrome: Results of TIMI 12 trial . *Thrombolysis in Myocardial Infarction. Circulation* 1998; 97: 340-9