

SECRET

SECRET
SECRET
SECRET

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200298



A

497

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΕΡΕΥΝΑΣ

ΤΟΜΟΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
ΚΑΡΑΜΟΥΝΤΑΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΑΜΟΥΝΤΑΚΗΣ
ΑΙΣΧΡΟΝΟΙ ΤΑΝΤΟΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΚΑΙΡΟΝ ΤΩΝ ΚΑΡΑΜΟΥΝΤΑΚΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟΛΟΓΙΑΝ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗΝ ΤΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ

ΧΡΗΣΙΜΟΙ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΞΗ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2006





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ.
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;**

**ΧΡΗΣΤΟΣ Σ. ΣΤΡΟΥΜΠΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα».

Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2



ΑΙΤΗΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 8.4.1998

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Συν. αριθ. 353 α / 16.6.1998

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, επιβλέπων

Ιωάννης Γουδέβενος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλος

Λάμπρος Μιχάλης, Λέκτορας Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΜΑΤΟΣ: 3.7.1998

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 561α / 5.7.2005

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ, Καθηγητής Παθολογίας - Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
2. ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. ΛΑΜΠΡΟΣ ΜΙΧΑΛΗΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
4. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ, Καθηγητής Παθολογίας- Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
5. ΑΓΑΘΟΚΛΗΣ ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ, Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
6. ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΩΛΕΤΤΗΣ, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
7. ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΑΤΣΟΥΡΑΣ, Λέκτορας Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 15.7.2005

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ:

Επαμεινώνδας Τσιάνος Καθηγητής Παθολογίας

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: «ΑΡΙΣΤΑ»

Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΓΓΑΛΑ



Αφιερώνεται στην αγαπημένη μου οικογένεια

και στη μνήμη του πατέρα μου

"...The investigators are to be congratulated for performing the first randomized prospective clinical trial comparing an invasive with a conservative strategy in refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery.

...These investigators conclude, and I agree, that the results of this randomized trial support the case for 'stand alone' interventional units in isolated areas for the treatment of refractory unstable angina. "

C.R. CONTI

University of Florida, U.S.A.

European Heart Journal, Dec 2000, 21, 1909-1910.



Η εκπόνηση της παρούσας εργασίας οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στον καθηγητή Δ. Σιδερή που μου ανέθεσε μια σημαντική αλλά συγχρόνως παράτολμη, για πολλούς, κλινική μελέτη. Η πραγματοποίηση της ωστόσο δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την επιμονή και υπομονή του φίλου και συνάδελφου μου Λ. Κ. Μιχάλη, Καθηγητή, του οποίου οι νεωτεριστικές αντιλήψεις στην επεμβατική καρδιολογία δικαιώνονται με την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης και την αποδοχή της από τη διεθνή καρδιολογική κοινότητα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης θερμά τον Καθηγητή Ι. Γουδέβενο για την παρότρυνσή του να ασχοληθώ με την επιστημονική έρευνα. Το αναγνωρίσιμο αποτέλεσμα από την επιστημονική κοινότητα ήταν η δημοσίευση, στη συνέχεια, αρκετών εργασιών καθώς και μία βράβευση από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία.

Εκφράζω ακόμη τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον συνεργάτη μου Κ. Παππά, επιμελητή, για την πολύτιμη βοήθειά του στην εκτέλεση του κλινικού μέρους της μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ τους ιατρούς της καρδιολογικής κλινικής του Π.Π.Γ.Ν.Ι. και τον νοσηλευτή, υπεύθυνο της μονάδας εμφραγμάτων, Δ. Τζιάλα για την συνεργασία τους σε διάφορα στάδια της εργασίας.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελ.
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	3
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
2. ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ	7
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ	7
2.2 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ	9
2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	11
2.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	13
2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	14
2.6 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	15
3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ	19
3.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	19
3.1.1 ΓΕΝΙΚΑ	19
3.1.2 ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ	20
3.1.3 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ	24
3.1.4 ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ	28
3.1.5 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ	28



3.1.6 ΝΙΤΡΩΔΗ	29
3.1.7 ΜΟΡΦΙΝΗ	31
3.1.8 β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ	31
3.1.10 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	32
3.1.11 ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ	33
3.1.12 Α-ΜΕΑ	35
3.1.13 ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	35
3.1.14 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΚΑΛΙΟΥ	36
3.1.15 ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	36
3.1.16 ΜΕΤΑΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	37
3.2 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.	38
3.2.1 ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ	38
3.2.2 ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ	44
3.2.3 ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ	46
3.2.4 PCI ΕΝΑΝΤΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	46
3.2.5 CABG ΕΝΑΝΤΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	47
3.2.6 PCI ΕΝΑΝΤΙ CABG	49
3.2.7 STENT ΣΕ PCI	51
3.2.8 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (IIB/IIIA ΚΑΙ PCI)	51
3.2.9 ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ	52
3.2.10 ΕΝΔΟΑΟΡΤΙΚΗ ΑΝΤΛΙΑ (IABP)	54



3.2.11 ΑΘΗΡΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ PCI	55
3.2.12 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	56
4. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	57
5.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ	59
5.1 ΓΕΝΙΚΑ	59
5.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΕ ΚΕΝΤΡΑ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ	59
5.2.1 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ	60
5.2.2 PCI ΣΕ ΚΕΝΤΡΑ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ (ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ)	61
6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΕΝΑ	63
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65
7. ΜΕΘΟΔΟΙ	67
7.1 ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	67
7.2 ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	68
7.3 ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ	74
7.4 ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	74
7.4.1 ΟΜΑΔΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ	75
7.4.2 ΟΜΑΔΑ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ	76
7.5 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	77
7.6 ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	78



7.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	79
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	81
8.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	81
8.2 ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	84
8.3 ΧΡΗΣΗ IIB/IIIA, STENTS, IABP	86
8.4 ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	86
8.5 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΕΛΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ	87
8.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΜΕΙΖΟΝΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ	90
9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	97
10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	101
11. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	103
12. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	105
13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	119



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑΣ ΑΣΣΑΘΟΝΕΤΗΣ ΟΥΣΙΑΣ (ΣΕ
ΓΕΝΙΚΑ ΟΙΚΙΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΑ ΚΕΝΤΡΑ ΥΣΙΟ)

ΚΑΡΣΙΟΧΕΡΟΥΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΥΤΗ: ΔΥΝΗΤΗΡΤΙΚΗ Η ΕΠΙΜΟΔΑΤΙΚΗ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΔΡΟΦΟΒΙΑ, ΨΕΥΔΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΑΝΔΡΙΚΟΤΗΤΗΣ

Ι ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ασθένεια οφείλεται (α) στην κακοήθεια του οργανισμού χωρίς
κρίσιμη επίθεση (β) στην κακοήθεια του οργανισμού χωρίς κρίσιμη
επίθεση της ασθένειας, απειλή της και της κακοήθειας του οργανισμού
αυτοκινήτου, δε σχέση.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Επιπλέον, η ασθένεια οφείλεται (α) στην κακοήθεια του οργανισμού
χωρίς κρίσιμη επίθεση (β) στην κακοήθεια του οργανισμού χωρίς κρίσιμη
επίθεση της ασθένειας, απειλή της και της κακοήθειας του οργανισμού
αυτοκινήτου, δε σχέση.

Επιπλέον, η ασθένεια οφείλεται (α) στην κακοήθεια του οργανισμού
χωρίς κρίσιμη επίθεση (β) στην κακοήθεια του οργανισμού χωρίς κρίσιμη
επίθεση της ασθένειας, απειλή της και της κακοήθειας του οργανισμού
αυτοκινήτου, δε σχέση.



**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ (ΣΕ
ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΑ ΚΕΝΤΡΑ ΧΩΡΙΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ): ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ Ή ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ;**

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ασταθής στηθάγχη (ΑΣ) και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q (non-Q EM) αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας¹. Η συχνότητα της ασταθούς στηθάγχης και του non-Q εμφράγματος βαίνει αυξανόμενη, σε σχέση με το έμφραγμα με έπαρμα Q στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη^{2,3}. Η ασταθής στηθάγχη αποτελεί το συχνότερα αναγνωριζόμενο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο⁴ και είναι πιο συχνή αιτία για εισαγωγή στο νοσοκομείο από το έμφραγμα μυοκαρδίου (EM) με ανάσπαση του ST. Οι ασθενείς με ΑΣ είναι περίπου διπλάσιοι από εκείνους με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στις περισσότερες μονάδες στεφανιαίας θεραπείας⁵.

Επιπλέον, οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q, εμφανίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο θανάτων ή υποτροπιαζόντων ισχαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων παρακολούθησης⁶. Συγκεκριμένα, πάνω από 10%⁷ των ασθενών που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη πεθαίνουν ή εμφανίζουν έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 6 μηνών. Τα μισά συμβάντα συμβαίνουν στην οξεία φάση και τη χειρότερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς που δεν σταθεροποιούνται με φαρμακευτική θεραπεία⁸.



Η ασταθής στηθάγχη και το non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου (οξέα στεφανιαία σύνδρομα που δεν συνοδεύονται με ανύψωση του ST διαστήματος) συνιστούν μία ομάδα με κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, κλινική εμφάνιση και θεραπευτική αντιμετώπιση⁷. Ο κύριος θεραπευτικός στόχος στους ασθενείς της ομάδας αυτής είναι η σταθεροποίηση της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας.

Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν άλλοτε άλλου βαθμού κίνδυνο για την εμφάνιση νέων καρδιακών συμβάντων. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική για το είδος της θεραπευτικής στρατηγικής (πρώιμη επεμβατική ή συντηρητική).

Παρόλα αυτά υπάρχει διακύμανση από χώρα σε χώρα και από νοσοκομείο σε νοσοκομείο όσον αφορά τη χρήση επεμβατικών τεχνικών στην ασταθή στηθάγχη και το non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου, που επηρεάζεται τόσο από την ιατρική πρακτική όσο και από τη διαθεσιμότητα των αιμοδυναμικών εργαστηρίων και την πρόσβαση σε καρδιοχειρουργικά κέντρα.

Η διαθεσιμότητα των αιμοδυναμικών εργαστηρίων και η πρόσβαση σε καρδιοχειρουργικά κέντρα έχει μέγιστη σημασία για ασθενείς με επιμένουσα (παρά τη φαρμακευτική θεραπεία) ασταθή στηθάγχη που εξ ορισμού πρέπει να αντιμετωπίζονται επεμβατικά. Όταν δεν υπάρχει καρδιολογικό αιμοδυναμικό εργαστήριο και ταυτόχρονα πρόσβαση σε καρδιοχειρουργικό κέντρο προκύπτουν σημαντικά ερωτήματα αναπάντητα από την διεθνή βιβλιογραφία.

Συγκεκριμένα: α) Επιβάλλεται μεταφορά των ασθενών αυτών σε άλλο κέντρο ή εμμονή σε φαρμακευτική αγωγή; Είναι ασφαλής η μεταφορά όταν η απόσταση που πρέπει να διανύσουν είναι μεγάλη;



β) Σε περίπτωση που υπάρχει αιμοδυναμικό εργαστήριο αλλά δεν υπάρχει επιτόπια κάλυψη μπορεί να γίνει με ασφάλεια διαδερμική επεμβατική επαναγγείωση σε ασθενείς με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη χωρίς καρδιοχειρουργική υποστήριξη;

γ) Διαφέρει η έκβαση των ασθενών αυτών ανάλογα με την θεραπευτική στρατηγική [εμμόνη στην φαρμακευτική αντιμετώπιση σε σύγκριση με στρατηγική που προβλέπει επιτόπου στεφανιογραφία και στην συνέχεια διαδερμική επαναγγείωση (εάν η βλάβη είναι κατάλληλη) ή αερομεταφορά σε καρδιοχειρουργικό κέντρο και στη συνέχεια αορτοστεφανιαία παράκαμψη];

Στην προσπάθεια να δοθούν απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά σχεδιάστηκε η μελέτη TRUCS (Treatment of Refractory Unstable angina in geographically isolated areas without Cardiac Surgery). Η μελέτη TRUCS ήταν μία τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ήπειρο με κέντρο την Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Ο σκοπός της μελέτης TRUCS ήταν να συγκρίνουμε την επεμβατική (επιτόπου διαδερμική επαναγγείωση ή επείγουσα αερομεταφορά για αορτοστεφανιαία παράκαμψη) με την συντηρητική (επίμονη φαρμακευτική) αγωγή στην αντιμετώπιση ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη σε γεωγραφικά απομονωμένα νοσοκομεία χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη.



2. ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

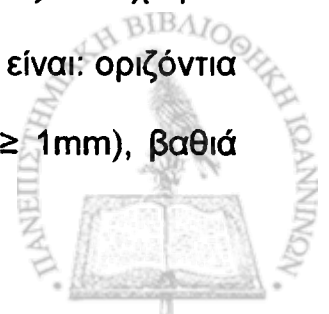
(ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ, ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ, non Q ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ)

Η ασταθής στηθάγχη αποτελεί ένα οξύ κλινικό στεφανιαίο σύνδρομο που περιλαμβάνει τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο που εμφανίζουν στηθάγχη που δεν είναι σταθερή και δεν πάσχουν από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (με ή χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΗΚΓ) ή αιφνίδιο θάνατο.⁹

Η διάγνωση της ασταθούς στηθάγχης, εξαρτάται από την ύπαρξη ενός ή περισσοτέρων από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά στο ιστορικό: 1) αυξανόμενη στηθάγχη (πιο σοβαρή, παρατεταμένη ή συχνή) σε έδαφος προϋπάρχουσας σταθερής στηθάγχης στην προσπάθεια, 2) νεο-εμφανιζόμενη στηθάγχη (συνήθως εντός ενός μηνός), που προκαλείται από ελάχιστη προσπάθεια ή 3) στηθάγχη ηρεμίας ή σε μικρή προσπάθεια⁹.

Η ασταθής στηθάγχη, έτσι, ορίζεται ως το κλινικό σύνδρομο που περιγράφεται πιο πάνω με την προϋπόθεση ότι εργαστηριακώς αποκλείεται το έμφραγμα μυοκαρδίου. Δηλαδή, υπάρχει απουσία ξεκάθαρων ισχαιμικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων του οξέος ΕΜ και δεν υπάρχει αύξηση καρδιακών δεικτών, που είναι διαγνωστικοί για ΕΜ (συνηθέστερα Τροπονίνη Ι, Τροπονίνη Τα ή το ισοένζυμο Μ.Β. της κρεατινικής φωσφοκινάσης).

Σε κάθε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο υπάρχει, βεβαίως, οξεία ισχαιμία. Στο ΗΚΓ ισχαιμικές αλλαγές που επιβεβαιώνουν την διάγνωση είναι: οριζόντια ή με κατιούσα φορά πτώση του διαστήματος ST (συνήθως $\geq 1\text{mm}$), βαθιά



αρνητικά T, νέα οξυκόρυφα θετικά κύματα T και οριζόντια ή με ανιούσα φορά παροδική ανόσπασση του διαστήματος ST.

Η ασταθής στηθάγχη θεωρείται επιμένουσα όταν τα κλινικά συμπτώματα συνεχίζονται μαζί με σημαντικές ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ, (κυρίως κατάσπασση του διαστήματος ST), ενώ ο ασθενής λαμβάνει πλήρη φαρμακευτική αντιστηθαγχική και αντιθρομβωτική αγωγή.

Ανάλογα με τη σοβαρότητα και τις κλινικές συνθήκες κάτω από τις οποίες συμβαίνει η ασταθής στηθάγχη, ο Braunwald¹⁰ την ταξινομεί σε:

κλάση I) νεο-εμφανιζόμενη, σοβαρή ή επιταχυνόμενη στηθάγχη διάρκειας μικρότερης των δύο μηνών και χωρίς στηθάγχη σε ηρεμία,

κλάση II) στηθάγχη σε ηρεμία αλλά όχι εντός του προηγούμενου 48ώρου,

κλάση III) στηθάγχη σε ηρεμία εντός του τελευταίου 48ώρου.

Κάθε μία από τις παραπάνω 3 κλάσεις (I,II,III) μπορεί να είναι:

κλάση A) δευτεροπαθής ασταθής στηθάγχη (αποτέλεσμα εξωγενών συνθηκών όπως πχ. αναιμία, λοίμωξη, υπόταση, ταχυαρρυθμία, θυρεοειδοτοξικότητα),

κλάση B) πρωτοπαθής ασταθής στηθάγχη και

κλάση C) μετεμφραγματική ασταθής στηθάγχη (εντός 2 εβδομάδων από το έμφραγμα του μυοκαρδίου).

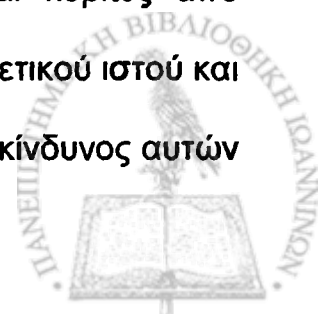
Το non Q έμφραγμα μυοκαρδίου είναι το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που κατατάσσεται ανάμεσα στην ασταθή στηθάγχη και το έμφραγμα μυοκαρδίου με κύμα Q. Ορίζεται ως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (με διαγνωστική αύξηση της κρεατινινοφωσφοκινάσης) και μη ύπαρξη νέων παθολογικών κυμάτων Q (ή κυμάτων R) σε διαδοχικά ηλεκτροκαρδιογραφήματα. Παθοφυσιολογικά έχει



ενδιάμεση θέση ως προς τη συχνότητα αγγειογραφικής εμφάνισης θρόμβου, αυξημένης ενεργοποίησης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων και θνητότητας μεταξύ ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος μυοκαρδίου με κύμα Q. Συνήθως οι ασθενείς με non-Q έμφραγμα προσέρχονται κλινικά με ισχαιμική δυσφορία, χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και παθολογοανατομικά με υπενδοκαρδιακό έμφραγμα. Σπανιότερα, όμως, μπορεί να εμφανίζουν ανάσπαση στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και/ή να έχουν διατοιχωματικό έμφραγμα χωρίς όμως το σχηματισμό κύματος Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

2.2 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Η υποκείμενη παθολογοανατομική εικόνα της ασταθούς στηθάγχης είναι, όπως για όλα τα κλινικά σύνδρομα της στεφανιαίας νόσου, η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών. Η χαρακτηριστική βλάβη της αθηροσκλήρυνσης είναι η λιπώδης ινώδης πλάκα, αποτελούμενη από ένα κεντρικό πυρήνα πλούσιο σε χοληστερόλη και μια κάψα από λεία μυϊκά κύτταρα και κολλαγόνο η οποία καλύπτεται από ενδοθήλιο. Στις στεφανιαίες αρτηρίες η πλάκα αναπτύσσεται προς το μέσο χιτώνα κάτω από την επίδραση της αρτηριακής πίεσης, ενώ ο αυλός του αγγείου παραμένει καθαρός, αν και μειώνεται η εσωτερική διάμετρος. Η σύσταση ποικίλλει σημαντικά, από τις σταθερές πλάκες που αποτελούνται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα έως τις ασταθείς πλάκες που αποτελούνται κυρίως από χοληστερόλη και καλύπτονται μόνο από μια λεπτή κάψα συνδετικού ιστού και διήθηση με άφθονα φλεγμονώδη κύτταρα^{11,12}. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος αυτών

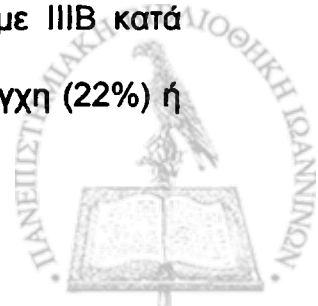


των πλακών βρίσκεται στο μέγεθος τους και στην τάση για ρήξη και εξέλκωση¹³. Η ρήξη συνήθως συμβαίνει στην άκρη του αθηρώματος¹³⁻¹⁵.

Η αστάθεια της πλάκας ελάχιστα σχετίζεται με το μέγεθός της και το βαθμό στενώσεως του αυλού της αρτηρίας. Μεγάλες στενώσεις μπορεί να είναι σταθερές επί πολλά χρόνια και ο ασθενής να παρουσιάζει συμπτώματα σταθερής στηθάγχης ή και να είναι ασυμπτωματικός λόγω παράπλευρης κυκλοφορίας. Αντιστρόφως, είναι δυνατό μικρού βαθμού στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών να είναι επικίνδυνες και συχνά να προκαλούν οξύ ισχαιμικό σύνδρομο επειδή η πλάκα είναι μαλακή, ασταθής και ρήγνυται με κατάληξη την απόφραξη από οξεία θρόμβωση. Υποστηρίζεται ότι τα πιο πολλά επεισόδια οξέων ισχαιμικών συνδρόμων οφείλονται σε μικρού βαθμού στενώσεις (<50% του αυλού)¹⁶.

Όσον αφορά την παθογένεια της ίδιας της αθηροσκλήρυνσης η αρχική βλάβη φαίνεται να βρίσκεται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη μειωμένη απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως το μονοξειδίο του αζώτου πριν αναπτυχθούν αθηρωματικές βλάβες. Αυτή η ανωμαλία παρέχει το συνδετικό κρίκο μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη οι οποίοι οδηγούν σε μια δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αθηροσκλήρυνση.

Η ασταθής στηθάγχη είναι ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο. Η διαφορετική κλινική έκφραση της ασταθούς στηθάγχης ίσως αντανακλά διαφορετικούς παθολογικούς μηχανισμούς εντός της πλάκας. Σε μία ιστολογική μελέτη της αθηρωματικής πλάκας σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, νωπός θρόμβος βρέθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με IIIB κατά Braunwald ασταθή στηθάγχη (64%) σε σχέση με σταθερή στηθάγχη (22%) ή

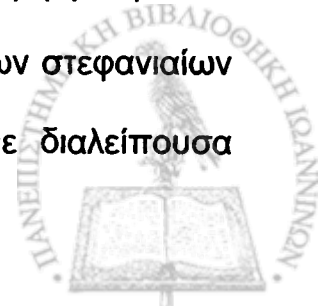


IIB ΑΣ (27%). Παρατηρήθηκε ειδικός πολλαπλασιασμός (proliferation) των λείων μυϊκών κυττάρων ('accelerated progression pattern'), πιο συχνά σε ασθενείς με IIB ασταθή στηθάγχη (100%) σε σχέση με σταθερή στηθάγχη (30%) ή IIIB ΑΣ (64%). Η ερευνητές προτείνουν ότι επεισοδιακή βλάβη της πλάκας και επακόλουθη ίαση ίσως είναι σημαντικός μηχανισμός της στηθάγχης σε αυτούς τους ασθενείς¹⁵.

2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι περισσότεροι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη έχουν σημαντική αποφρακτική στεφανιαία νόσο και επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας προκύπτουν είτε από αύξηση της μυοκαρδιακής ανάγκης σε οξυγόνο ή από μείωση της προσφοράς¹⁷. Επεισόδια στηθάγχης σε ηρεμία μπορούν να πρόηγούνται της μείωσης της μυοκαρδιακής παροχής λόγω περαιτέρω μείωσης της διαμέτρου του στεφανιαίου αυλού εξαιτίας παροδικής αγγειοσύσπασσης, και/ή σχηματισμού θρόμβου .

Η παθοφυσιολογική διαδικασία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων εμφανίζεται να είναι ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, έκθεση του λιπιδαιμικού πυρήνα στα συστατικά του αίματος, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και δημιουργία θρομβίνης η οποία οδηγεί σε μερική ή ολική θρομβωτική απόφραξη¹⁸. Ο βαθμός της αρτηριακής βλάβης και η θρομβωτική απάντηση πιστεύεται ότι καθορίζουν εάν η κλινική εικόνα θα είναι αυτή του ΕΜ ή της ασταθούς στηθάγχης: για παράδειγμα, βαθιά αρτηριακή βλάβη μπορεί να σχετίζεται πιο συχνά με ολική και παρατεταμένη απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών, προκαλώντας ΕΜ, ενώ η επιφανειακή βλάβη με διαλείπουσα



θρόμβωση και μερική απόφραξη μπορεί να παρουσιάζεται ως ΑΣ. Στους ασθενείς με ΑΣ, λ.χ., ο θρόμβος πάνω στην πλάκα προκαλεί μείωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας περισσότερο από 75%. Η στένωση είναι σημαντικά ήπια στην ΑΣ σε σχέση με το non-Q έμφραγμα (μορφολογικά σε στεφανιογραφίες οι Ambrose et al ταξινόμησαν τις βλάβες ως τύπου II έκκεντρες βλάβες ή πολλαπλών ανωμαλιών)¹⁹. Υπάρχει σαφής παθοφυσιολογική συγγένεια μεταξύ αυτών των συνδρόμων και συχνά παρατηρείται σημαντική επαλληλία όσον αφορά τόσο τη διάγνωση όσο και τη θεραπεία.

Η θρόμβωση που επιπλέκει τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών είναι ένα φαινόμενο που εξαρτάται από τα αιμοπετάλια με σημαντικό ρόλο της θρομβίνης. Μετά την αρτηριακή βλάβη αποκαλύπτεται ο ιστικός παράγοντας, παράγεται μια μεγάλη ποσότητα θρομβίνης και ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια τα οποία και προσκολλώνται στις εκτιθέμενες υπενδοθηλιακές επιφάνειες. Ακολούθως, η θρομβίνη προάγει το σχηματισμό ενδοστεφανιαίου θρόμβου. Ο κεντρικός ρόλος της θρομβίνης στα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα τονίζει τη σημασία των θεραπειών που στόχο έχουν την αναστολή της δημιουργίας θρομβίνης και τη δραστηριότητα του πηγματος θρομβίνης.

Εκτός από τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων άλλοι παράγοντες που πιθανόν συντρέχουν στη διαδικασία σχηματισμού θρόμβου είναι η αύξηση του συμπαθητικού αγγειακού τόνου, αυξημένα επίπεδα κυκλοφορικών καταχολαμινών, υπερχοληστερολαιμία, ενεργοποίηση λευκοκυττάρων²⁰ και ελαττωματική θρομβόλυση²¹.

Σε ασθενείς με ΑΣ ο σχηματισμός ενδοστεφανιαίου θρόμβου σχετίζεται με μία κατάσταση υπερπηκτικότητας σε σχέση με μειωμένη

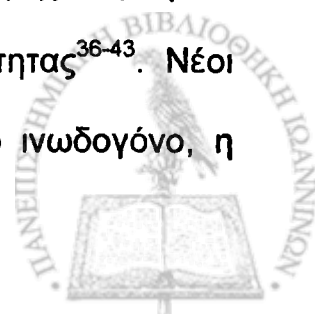


ινωδολυτική δραστηριότητα.²²⁻²⁵ Αυτή η κατάσταση, όπως ήδη αναφέρθηκε, μπορεί να καταλήξει σε πλήρη απόφραξη κύριας στεφανιαίας αρτηρίας με αποτέλεσμα έμφραγμα μυοκαρδίου και/ή αιφνίδιο θάνατο²².

Η αιτιοπαθογένεια της ασταθούς στηθάγχης είναι πεδίο συνεχούς ερευνητικής προσπάθειας. Σε αυτή την αιτιολογική σχέση φαίνεται να εμπλέκονται μεταξύ άλλων και το οξειδωτικό στρες (η ανισορροπία μεταξύ ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικών στον οργανισμό)^{26,27}, όπως και ορισμένες λοιμώξεις. Από τους λοιμογόνους παράγοντες, οι οποίοι βρέθηκαν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος, αναφέρονται τα χλαμύδια της πνευμονίας (*Chlamydia pneumoniae*²⁸⁻³¹), το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*³²), ο μεγαλοκυτταροϊός (*Cytomegalovirus*³³) και διάφοροι άλλοι ιοί³⁴, όπως του απλού έρπητα, ο Epstein Barr και ο ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV³⁵).

2.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου και οξέος στεφανιαίου επεισοδίου συμπεριλαμβάνονται η κληρονομικότητα, η ηλικία, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης (ασθενέστερη σχέση με την ανάπτυξη μακροαγγειακών σε σχέση με μικροαγγειακών επιπλοκών), η αντίσταση στην ινσουλίνη (φαίνεται να σχετίζεται καλύτερα από την υπερινσουλιναιμία για την ανάπτυξη ΣΝ), η υπερ-ινσουλιναιμία, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, η ψυχολογική υπερένταση και η πρωινή έξαρση συμπαθητικής δραστηριότητας³⁶⁻⁴³. Νέοι δείκτες κινδύνου αναδεικνύονται η υψηλή ομοκυστεΐνη⁴⁴, το ινωδογόνο, η



φλεγμονή (CRP⁴⁵), η λιποπρωτεΐνη(α)⁴⁶ και μερικά είδη λοιμώξεων. Πιθανόν να αναδειχθούν αρκετοί ακόμη λ.χ. χαμηλή συγκέντρωση ασκορβικού οξέος⁴⁷, η αυξημένη συσσωρευτική απόκριση στον PAF (παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) και η μειωμένη ενεργότητα της συνδεδεμένης με HDL χοληστερόλης της PAF-AH (PAF-ακετυλοϋδρολάση)⁴⁸. Τα τελευταία, όπως και η αυξημένη συγκέντρωση της διαλυτής μορφής της P-σελεκτίνης σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη⁴⁹, ίσως βοηθήσουν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ασταθούς στηθάγχης και κλινικά να είναι χρήσιμοι μοριακοί δείκτες της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και σχηματισμού θρόμβων.

Η έγκαιρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης μειώνουν τα στεφανιαία συμβάντα και τη θνητότητα αν και η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής είναι μικρότερη του αναμενόμενου. Έχουν επίσης δειχθεί το όφελος από τη διακοπή του καπνίσματος, την μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος, προφύλαξη με μικρή δόση ασπιρίνης, ενώ θεραπεία με οιστρογόνα σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση αμφισβητείται (στις μελέτες HERS και HERS II η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης δεν βοήθησε στη δευτερογενή, τουλάχιστο, πρόληψη^{50,51}).

2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ

Η διάγνωση της ασταθούς στηθάγχης στηρίζεται στην προσεκτική λήψη κλινικού ιστορικού, τη φυσική εξέταση, και την εξέταση του ΗΚΓ/τος 12 απαγωγών. Το ΗΚΓ προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση της ασταθούς στηθάγχης και η λήψη του κατά τη διάρκεια του πόνου και κατά την



ηρεμία είναι χρήσιμη. Ωστόσο, 4% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη μπορεί να έχουν φυσιολογικό αρχικό ΗΚΓ⁵¹.

Σε ασθενείς με συμπτώματα που είναι συμβατοί με ασταθή στηθάγχη, υπάρχουν δυο συμπληρωματικά και εξίσου σημαντικά μέρη της αρχικής εκτίμησης:

- 1) εκτίμηση της πιθανότητας στεφανιαίας νόσου⁵² και
- 2) εκτίμηση κινδύνου δυσμενούς εξέλιξης⁵²

Στο τέλος της αρχικής εκτίμησης, ο ασθενής μπορεί να καταταχθεί σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες: μη στεφανιαία νόσο, σταθερή στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάρση του ST ή ασταθή στηθάγχη⁵³.

2.6 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

(ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ, ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ, ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ)

Υψηλού κινδύνου για δυσμενή πρόγνωση είναι οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και πνευμονικό οίδημα, παρατεταμένο πόνο σε ανάπαυση (> 20 λεπτά), στηθάγχη με πρωτοδιαστολικό καλπασμό, υγρούς ρόγχους, φύσημα επιδεινούμενης ανεπάρκειας της μιτροειδούς, υπόταση ή δυναμικές μεταβολές του ST >1mm. Ισχυροί επίσης δείκτες κινδύνου δυσμενούς έκβασης είναι η ταχεία επιδείνωση της στηθάγχης τις προηγούμενες 48 ώρες, το προηγούμενο έμφραγμα και η αύξηση της τιμής τροπονίνης. Χαμηλού κινδύνου είναι οι ασθενείς χωρίς στηθάγχη ηρεμίας ή νυκτερινή στηθάγχη, με φυσιολογικά ή αμετάβλητα ηλεκτροκαρδιογραφήματα. Ασθενείς χωρίς χαρακτηριστικά υψηλού ή χαμηλού κινδύνου θεωρούνται ενδιάμεσου κινδύνου^{52,53}.



Υπολογίζεται ότι περίπου 30% των ασθενών που προσέρχονται με πόνο σε ανάπαυση χωρίς ανόσπωση του ST και που διαφορετικά θα χαρακτηρίζονταν ως ασταθής στηθάγχη, λόγω μη αύξησης του CK-MB, στην πραγματικότητα έχουν έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσπωση του ST, όταν εκτιμηθούν με ανάλυση για καρδιακές τροπονίνες. Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες πέραν αυτών που παρέχονται από τα κλινικά χαρακτηριστικά, το ΗΚΓ κατά την εισαγωγή και τη δοκιμασία κοπώσεως προ της εξόδου. Οι αυξημένες τιμές Τροπονίνης Τ ή Τροπονίνης Ι αναγνωρίζουν, ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσπωση του ST με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Την τελευταία δεκαετία αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι τροπονίνες είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες που προβλέπουν την οξεία έκβαση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς εμμένουσα ανόσπωση του ST

54-60

Με δεδομένο το αυξημένο ενδιαφέρον στην υπόθεση ότι η αποσταθεροποίηση αθηρωματικών πλακών μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή, διάφοροι ερευνητές έχουν εκτιμήσει δείκτες της οξείας φάσης της φλεγμονής όπως π.χ. η CRP σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Ασθενείς χωρίς αυξημένους δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης, αλλά με αυξημένα επίπεδα CRP φαίνεται να έχουν αυξημένη πιθανότητα δυσμενούς έκβασης.

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου κατά την εισαγωγή ή σε ενδιάμεσο κίνδυνο χωρίς επιμένουσα ασταθή στηθάγχη η υποτροπή συμπτωμάτων μετά την αρχική σταθεροποίηση υποδηλώνει πιθανό κίνδυνο δυσμενούς προγνώσεως. Τα αποτελέσματα μη-επεμβατικών εξετάσεων που προβλέπουν δυσμενή έκβαση είναι: 1) σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας



(LVEF<35%), 2) υψηλού κινδύνου βαθμολόγηση κατά Duke στη δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα (βαθμός < -11), 3) σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας στη δοκιμασία κοπώσεως (LVEF<35% στην κόπωση), 4) μεγάλο έλλειμμα αιμάτωσης στις εικόνες της κόπωσης στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (ειδικά εάν είναι προσθίου τοιχώματος), 5) πολλαπλά μέτρια ελλείμματα στις εικόνες της κόπωσης στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, 6) μεγάλο, μόνιμο έλλειμμα με διάταση αριστερής κοιλίας ή αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από τους πνεύμονες, 7) μέτριο έλλειμμα στις εικόνες της κόπωσης στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με διάταση αριστερής κοιλίας ή αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από τους πνεύμονες, 8) ανώμαλη υπερηχογραφική κινητικότητα (σε >2 περιοχές) σε μικρή δόση δοβουταμίνης ($10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) ή σε σχετικά χαμηλή καρδιακή συχνότητα (<120bpm)⁵².

Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη η ύπαρξη ισχαιμίας, κατά την πάρακολούθηση με Holter, προβλέπει δυσμενή έκβαση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.



3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ

3.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

3.1.1 ΓΕΝΙΚΑ

Οι ατομικές ανάγκες των ασθενών ποικίλλουν ευρέως, το ίδιο και οι μέθοδοι αγωγής που προτιμώνται από διαφορετικούς ιατρούς. Γενικά όμως, στην ασταθή στηθάγχη συνιστώνται ομόφωνα, εκτός εάν υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις, ασπιρίνη, νιτρώδη και β-αποκλειστές (μαζί με ανταγωνιστές ασβεστίου σε επιμονή των συμπτωμάτων ή αντί αυτών σε αντένδειξη β-αποκλειστών ή σε στηθάγχη Prinzmetal).

Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να αρχίζει άμεσα. Η ασπιρίνη είναι η πρώτη εκλογή και χορηγείται το συντομότερο δυνατό μετά την προσέλευση τού ασθενούς και συνεχίζεται έπ' αόριστον. Μια θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη) πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν ασπιρίνη.

Ενδοφλέβια ηπαρίνη ή υποδόρια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους πρέπει να προστεθεί στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης. Επιπλέον, συνιστάται σε ασθενείς με επιμένουσα ισχαιμία και άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου και σε ασθενείς που προγραμματίζονται για διαδερμική αγγειοπλαστική.

Οι ασθενείς πρέπει να παραμείνουν κλινήρεις, εφόσον εξελίσσεται η ισχαιμία, αλλά μπορούν να κινητοποιηθούν σε καρέκλα-τουαλέτα δίπλα από το κρεβάτι όταν είναι ελεύθεροι ενοχλημάτων. Ασθενείς με κυάνωση, αναπνευστική δυσχέρεια ή άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου πρέπει να



λάβουν συμπλήρωμα οξυγόνου. Επαρκής κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος πρέπει να ελέγχεται με οξύμετρο σφυγμού και να χορηγείται οξυγόνο, αν πέφτει ο κορεσμός κάτω του 90%.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση κατά την παραμονή τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και την πρώιμη νοσοκομειακή φάση (για αναγνώριση και αντιμετώπιση τυχόν κοιλιακής μαρμαρυγής που είναι η κύρια αιτία αιφνίδιου θανάτου αυτή την περίοδο). Επίσης, παρακολούθηση για υποτροπιάζουσα απόκλιση του ST παρέχει χρήσιμες διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες.

3.1.2 ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ:

3.1.2.1 ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Το Ακετυλο-Σαλικυλικό Οξύ (ASA) προκαλεί μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλο-οξυγενάσης των αιμοπεταλίων και αποτρέπει τη δημιουργία της θρομβοξάνης A_2 η οποία προκαλεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπασση. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη αυξημένα επίπεδα θρομβοξάνης A_2 και μεταβολιτών της φαίνεται να σχετίζονται με τα επεισόδια αστάθειας⁶¹.

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, συνήθως με ASA, έχει δείξει ότι μειώνει τη θνησιμότητα μετά από οξύ ΕΜ⁶², όπως και από το επακόλουθο έμφραγμα και την επίμονη στηθάγχη μετά από ΑΣ⁶³⁻⁶⁷. Στη μελέτη των Veterans⁶³ χορήγηση 325mg ασπιρίνης ημερησίως επέφερε μείωση κατά 51%(από 10.1% σε 5%) του συνδυασμού θανάτου και εμφράγματος, με επέκταση του



ευεργετικού ρόλου της ακόμη και ένα χρόνο μετά τη χορήγησή της. Μάλιστα όλες οι κλινικές μελέτες σε ασταθή στηθάγχη δείχνουν σταθερά σημαντικό όφελος από τη χρήση του φαρμάκου. Έτσι το ASA είναι συνήθης θεραπεία των ασθενών που παρουσιάζουν αυτά τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα. Ωστόσο ένα πολύ μεγάλο ποσοστό ισχαιμικών συμβαμάτων εμφανίζεται σε ασθενείς που ήδη βρίσκονται υπό αγωγή με ASA.

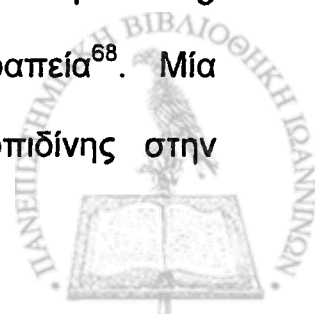
Η ασπιρίνη πρέπει να αρχίζει σε ημερήσια δόση 160-325mg. Η πρώτη δόση μπορεί να μασάται για να εξασφαλιστεί ταχέως υψηλή στάθμη στο αίμα. Οι επόμενες δόσεις μπορούν να καταπίνονται. Ακολούθως οι δόσεις 75-325 mg/ημέρα έχουν αποδειχθεί ωφέλιμες. Υπάρχουν λίγες αντενδείξεις στην ασπιρίνη: Δυσανεξία και αλλεργία εκδηλούμενη σαν άσθμα, ενεργός αιμορραγία, αιμοφιλία, σοβαρή αθεράπευτη υπέρταση, ενεργός αμφιβληστροειδική αιμορραγία, ενεργό πεπτικό έλκος ή άλλη σοβαρή γάστροεντερική ή ουρογεννητική αιμορραγία⁶⁸.

3.1.2.2 ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ

Η τικλοπιδίνη και κλοπιδογρέλη είναι ανταγωνιστές της διφωσφορικής αδενοσίνης. Η αντιαιμοπεταλειακή τους δράση είναι μη αναστρέψιμη, αλλά χρειάζεται ημέρες για να εκδηλωθεί πλήρως.

A) ΤΙΚΛΟΠΙΔΙΝΗ

Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και αντένδειξη για ασπιρίνη (συνεχιζόμενη μεγάλη αιμορραγία, πρόσφατο ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας ή ιστορικό υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη) η τικλοπιδίνη, σε δόση 250 mg δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία⁶⁸. Μία τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη (S.T.A.I.)⁶⁹ της τικλοπιδίνης στην



ασταθή στηθάγχη ανέφερε περίπου 50% μείωση στον καρδιαγγειακό θάνατο και μη-θανατηφόρο έμφραγμα στους 6 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν γαστρεντερικά προβλήματα, ουδετεροπένια σε περίπου 2.4% των ασθενών, σοβαρή ουδετεροπένια σε περίπου 0.8% και σπάνια θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.

B) ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

Η συγχορήγηση ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη μετά από τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική⁷⁰⁻⁷¹. Όσον αφορά τις παρενέργειες (π.χ. ουδετεροπενία και διακοπή φαρμάκου), αυτός ο συνδυασμός είναι ασφαλέστερος από την χορήγηση ασπιρίνης με τικλοπιδίνη. Ακόμα μελετάται εάν η μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη είναι πιο αποτελεσματική από την μονοθεραπεία της ασπιρίνης, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα υπέρ της χρήσης κλοπιδογρέλης στην μελέτη CAPRIE⁷². Η μελέτη CURE⁷³ αξιολόγησε την ασπιρίνη (75-325mg) με ή χωρίς κλοπιδογρέλη (75mg) σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Η παρακολούθηση ήταν έως ένα χρόνο με πρωτεύον τελικό σημείο τον καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και επιμένουσα ισχαιμία. Ο σχετικός κίνδυνος (0.8) ενός πρωτεύοντος συμβάντος ήταν υπέρ της ασπιρίνης σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη ($p=0.00005$) αν και ήταν πιο συχνή η σοβαρή αιμορραγία στην ομάδα συνδυασμού.

3.1.2.3 TRIFLUSAL

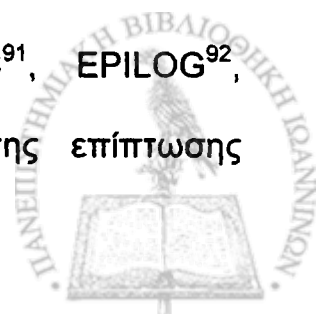
Είναι αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που όπως η ασπιρίνη αναστέλλει τη βιοσύνθεση της θρομβοξάνης ενώ σε αντίθεση με αυτή επιδρά ελάχιστα στη βιοσύνθεση της προστακυκλίνης. Αναφέρεται ότι έχει καλά αποτελέσματα ως



αντιθρομβωτικό με καλή ανοχή σε σχέση με το ΑΣΑ⁷⁴. Σε ασθενείς όμως, με ασταθή στηθάγχη έχει μελετηθεί λιγότερο από το ΑΣΑ. Υπάρχουν ωστόσο ενθαρρυντικά αποτελέσματα από μια μικρή τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη όπου υπήρχε σημαντική μείωση της συχνότητας του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 281 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που παρακολουθήθηκαν για 6 μήνες⁷⁵.

3.1.2.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ IIb/IIIa

Οι ενεργοποιημένοι γλυκοκοπρωτεϊνικοί υποδοχείς GP IIb/IIIa των αιμοπεταλίων συνδέονται με το ινωδογόνο και έτσι σχηματίζονται γέφυρες μεταξύ των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου⁷⁶. Οι άμεσοι αναστολείς των γλυκοκοπρωτεϊνικών υποδοχών GP IIb/IIIa εμποδίζουν την σύνδεση των υποδοχέων με το ινωδογόνο και συνεπώς τη συγκόλληση των αίμοπεταλίων⁷⁷. Έτσι, χρησιμοποιούνται σε διάφορες καταστάσεις όπου η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων παίζει μείζονα ρόλο και συγκεκριμένα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο⁷⁸. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς⁷⁹⁻⁸⁴ (εκτός από την GUSTO-IV ACS⁸⁵) ακόμα και σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (σε συνδυασμό με μισή δόση θρομβολυτικού⁸⁶⁻⁸⁸ αλλά και στην πρωτογενή αγγειοπλαστική^{89,90}). Δυο μελέτες, μια με tirofiban (PRISM-PLUS⁸⁴) και μια με eptifibatide (PURSUIT⁸⁰), έχουν αποδείξει τη σημασία τους σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάρση ST, από τους οποίους μερικοί μόνο υποβλήθηκαν σε επεμβατική θεραπεία. Η abciximab έχει μελετηθεί κυρίως σε PTCA (CAPTURE⁷⁹, EPIC⁹¹, EPILOG⁹², EPISTENT⁹³) και έχει αποδειχθεί σημαντική μείωση της επίπτωσης



εμφράγματος ή της ανάγκης για επείγουσα επαναγγείωση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Κάθε μια μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας θανάτου ή εμφράγματος κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας ή μείωση των συμβαμάτων κατά το χρόνο παρέμβασης. Οι ανταγωνιστές της GP IIb/IIIa αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (συνήθως βλεννογονοδερματική ή στο σημείο αγγειακής παρακέντησης, όχι όμως των ενδοκρανιακών αιμορραγιών). Σε όλες τις μελέτες είχε χορηγηθεί συγχρόνως και ασπιρίνη. Ένας ισχυρός συνδυασμός μπορεί επίσης να είναι η σύγχρονη χορήγηση ανταγωνιστών IIb/IIIa και μικρομοριακής ηπαρίνης. Προς το παρόν χορηγούνται ενδοφλέβια πολύ συχνά στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και πιθανώς το όφελός τους να περιορίζεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Οι από το στόμα χορηγούμενοι αναστολείς GP IIb/IIIa, sibrifiban και orbofiban, έχουν αποδειχθεί απογοητευτικοί σε τρεις μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε πάνω από 25 000 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή non Q έμφραγμα μυοκαρδίου⁹⁴⁻⁹⁶.

3.1.3 ANTIΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ

Η αντιθρομβωτική θεραπεία είναι ουσιώδης για την μείωση των θανάτων και εξέλιξη σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Ο συνδυασμός ασπιρίνης, ηπαρίνης και ανταγωνιστού IIb/IIIa φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία. Το τριπλό σχήμα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συνεχιζόμενη ισχαιμία και άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, καθώς και στους ασθενείς που σχεδιάζεται πρώιμα επεμβατική θεραπεία.



A) ΗΠΑΡΙΝΗ/ΗΧΜΒ

Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανόσπασση ST η ενδοφλέβια (IV, μη κλασματοποιημένη) ηπαρίνη είναι αποτελεσματική^{66,97-104}. Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες φαίνεται ότι είναι το ίδιο ή περισσότερο αποτελεσματικές από την κλασσική ηπαρίνη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή non-Q έμφραγμα μυοκαρδίου¹⁰⁵⁻¹¹⁷.

Η χρήση IV ηπαρίνης μετά από οξύ EM ποικίλλει και εντός και μεταξύ των διαφόρων χωρών. Τυχαιοποιημένες μελέτες που έγιναν πριν τη συνήθη χρήση του ASA και των θρομβολυτικών έδειξαν ότι υπάρχει μια μείωση της θνησιμότητας και της επανεμφάνισης εμφράγματος¹¹⁸. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση της ηπαρίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία οι συστάσεις για χρήση ηπαρίνης εξαρτώνται από ποια θρομβολυτική ουσία επιλέγεται¹¹⁹⁻¹²³.

Σε ασθενείς με ΑΣ μετα-ανάλυση συνδυασμών μεμονωμένων ελεγχόμενων μελετών με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σαν συμπλήρωμα στην ασπιρίνη δείχνουν μια μείωση στην επίπτωση του επακόλουθου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και στα νέα EM (RR=56%-95%, CI 7%-79%, $p<0.03$), με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αποτροπή της επίμονης στηθάγχης και στις επεμβάσεις επαναγγείωσης¹⁰⁴. Τα αποτελέσματα των μελετών που συνέκριναν το συνδυασμό ασπιρίνης με IV ή χαμηλού μοριακού βάρους (XMB) ηπαρίνες με μόνη την ασπιρίνη έδειξαν μείωση της συχνότητας θανάτου ή εμφράγματος την πρώτη εβδομάδα της τάξεως του 50-60%.

Η δόση της ενδοφλέβιας μη κλασματικής ηπαρίνης πρέπει να τιτλοποιείται βάση του aPTT σε 1,5-2.5 φορές της τιμής ελέγχου και ο



αιματοκρίτης, η αιμοσφαιρίνη και τα αιμοπετάλια πρέπει να μετριοούνται τουλάχιστο μια φορά την ημέρα. Πλεονέκτημα της μικρομοριακής ηπαρίνης είναι η εύκολη υποδόρια χορήγηση και το ότι δεν χρειάζεται εργαστηριακή παρακολούθηση. Επίσης προκαλεί σπανιότερα θρομβοπενία αν και φαίνεται ότι σχετίζεται με σημαντικά συχνότερες μικρές αλλά όχι μεγάλες αιμορραγίες.

Χαμηλού μοριακού βάρους (XMB) ηπαρίνες, όπως η εποχαπαρίν, έδειξαν ότι ήταν καλύτερες από placebo στη μείωση των θανάτων και EM σε ασθενείς με ΑΣ που ελάμβαναν ASA. Συγκεκριμένα, δύο μελέτες με εποχαπαρίν έδειξαν ένα μέτριο πλεονέκτημα έναντι της μη κλασματικής ηπαρίνης^{108,109}. Μετα-ανάλυση των μελετών αυτών που περιλάμβανε 7081 ασθενείς έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση ~20% του θανάτου ή εμφράγματος ή επείγουσας επαναγγείωσης και στη συχνότητα θανάτου ή εμφράγματος, σε 8, 14, και 43 ημέρες¹¹¹. Επίσης υπήρχε τάση μείωσης του θανάτου. Στη μελέτη ESSENCE^{108,124} η ενοξαπαρίνη σε ασθενείς με ΑΣ έδειξε θετικά αποτελέσματα και μάλιστα η ωφέλεια της στη μελέτη TIMI- IIβ φαίνεται να ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα υψηλού κινδύνου^{109,110}.

Εν τούτοις, μια πρόσφατη ελεγχόμενη μελέτη με dalteparin¹¹⁴ έναντι μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με ΑΣ που ελάμβαναν ασπιρίνη δεν παρουσίασε διαφορές στους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια ή στα EM μεταξύ των δύο ομάδων και μία άλλη με nadroparin¹¹³ έδειξε μη ευνοϊκή τάση.

Τα ποσοστά πρώιμης θνησιμότητας σε ασθενείς με ΑΣ είναι χαμηλά και στην περίπτωση ακόμα των συγκεντρικών στοιχείων από όλες τις μελέτες με μη κλασματοποιημένη ή XMB ηπαρίνη έναντι placebo δεν επαρκούν για να προσφέρουν αξιόπιστες πληροφορίες για τη θνησιμότητα. Συνεχίζονται, ωστόσο, να προστίθενται επιπλέον στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των



χαμηλών μοριακών βάρους έναντι της μη κλασματοποιημένης στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα όπως έδειξε η ενοξαπαρίνη στην πρόσφατη ASSENT-3, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα με ανάσπαση ST¹¹⁷.

Η μελέτη EVET είναι η μόνη μελέτη στην οποία έγινε απευθείας σύγκριση μεταξύ δύο ΗΜΧΒ σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος και έδειξε ότι η ενοξαπαρίνη σε σχέση με τη τινζαπαρίνη μείωσε περισσότερο την συνδυασμένη έκβαση: υποτροπή στηθάγχης, έμφραγμα (ή επανένφραγμα) ή θάνατο σε 7 και 30 ημέρες¹²⁵.

B) ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ

Η ιρουδίνη είναι το πρότυπο των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης, η οποία θεωρείται η βάση για το σχηματισμό, την ανάπτυξη, τη διατήρηση και οργανοποίηση του θρόμβου. Η ιρουδίνη παρουσιάζει ενεργό δέσμευση με την ινική και τις ουσίες του αρτηριακού τοιχώματος, που προκαλούν διαμόρφωτικές μεταβολές στη θρομβίνη. Είναι 20-50 φορές πιο δραστική από την ηπαρίνη στην αναχαίτιση θρομβίνης δεσμευμένης στην ινική του θρόμβου¹²⁶.

Στην μελέτη GUSTO IIb σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η ανασυνδυασμένη ιρουδίνη είχε ελαφρά υπεροχή έναντι της ηπαρίνης και ειδικά στη μείωση του κινδύνου του μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου αλλά μη σημαντική στην υποομάδα ασθενών χωρίς ανύψωση του ST¹²⁷. Από τις πολυκεντρικές μελέτες OASIS-2 και ARGAMI φαίνεται ότι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης προκαλούν σταθερή αντιπηκτική δράση, είναι ασφαλείς και είναι το ίδιο αποτελεσματικές με την ηπαρίνη¹²⁸. Σε άλλη μελέτη η ιρουδίνη ήταν μετρίως πιο αποτελεσματική στους διαβητικούς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο από την κλασσική ηπαρίνη και δεν αύξησε τις



επιπλοκές¹²⁹. Η χρήση τους όμως στην κλινική πράξη παραμένει αβέβαιη ειδικά μετά την μη έγκριση της bivalirudin για κυκλοφορία στις Ενωμένες Πολιτείες της Αμερικής¹³⁰.

3.1.4 ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ

Η θρομβολυτική θεραπεία έχει δείξει κατηγορηματικά ότι μειώνει τη θνησιμότητα μετά από οξύ ΕΜ αλλά η μόνη ένδειξη ωφέλειας είναι για τους ασθενείς που παρουσιάζονται με ανάρταση του ST ή αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His στο ηλεκτροκαρδιογράφημά τους εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων¹³¹. Τυχαίοποιημένες μελέτες με θρομβολυτική θεραπεία σε ΑΣ δεν έχουν δείξει κάποια ωφέλιμα αποτελέσματα στις μετρήσεις των κυριότερων κλινικών αποτελεσμάτων ούτε υπάρχει απόδειξη ωφέλιμης δράσης στους ασθενείς με πιθανολογούμενο οξύ ΕΜ χωρίς ανάρταση του ST¹³²⁻¹³⁸. Έτσι, στους ασθενείς με πιθανολογούμενο ΕΜ, η θεραπεία με θρομβολυτικό δεν αποτελεί τμήμα της συνήθους αγωγής.

3.1.5 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ:

Παράγωγα κουμαρίνης

Στη μελέτη ATACS και OASIS-2 που χορηγήθηκε συνδυασμός ασπιρίνης και αντιπηκτικής αγωγής (βαρφαρίνη, INR 2-3) σε ασθενείς με ΑΣ ή non-Q έμφραγμα μυοκαρδίου δεν παρουσιάσθηκε σημαντική μείωση στο θάνατο, ΕΜ ή υποτροπή στηθάγχης^{139,128}.

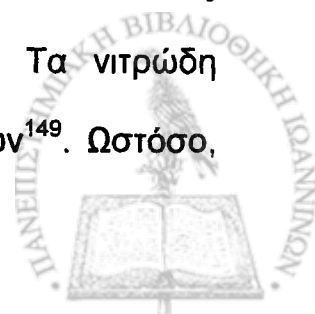
Το μη σημαντικό όφελος από τη μακροχρόνια χρήση αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη έχει δειχθεί και σε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης ασθενών μετά από έμφραγμα ή που έχουν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (Post CABG)¹⁴⁰⁻¹⁴². Συγκεκριμένα ούτε οι πρώτες μελέτες που



συνέκριναν τα από το στόμα αντιπηκτικά με την ασπιρίνη ούτε οι μελέτες CARS και CHAMPS όπου συγκρίθηκε ο συνδυασμός χαμηλής δόσης βαρφαρίνης με την ασπιρίνη έναντι μόνης της ασπιρίνης έδειξαν όφελος ως προς το θάνατο ή το επανέμφραγμα^{143,144}. Ωστόσο, μία μετανάλυση για την χρήση της βαρφαρίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο πρότεινε ότι τόσο η υψηλή όσο και η μέτρια δόση βαρφαρίνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη μόνη της¹⁴⁵. Πρόσφατα οι Hurlen και συνεργάτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός βαρφαρίνης (INR 2-2.5) με ασπιρίνη σε σύγκριση με μόνη τη χορήγηση ασπιρίνης ήταν πιο αποτελεσματικός στη μείωση των επανεμφραγμάτων μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου αλλά με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας¹⁴⁶.

3.1.6 ΝΙΤΡΩΔΗ

Τα νιτρώδη δρουν αγγειοδιασταλτικά στις αρτηρίες (συμπεριλαμβάνοντας και τις στεφανιαίες) και φλέβες σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η διασταλτική τους δράση στις φλέβες μειώνει το προφόρτιο των κοιλίων¹⁴⁷ που σαν συνέπεια μειώνει την μυοκαρδιακή τοιχωματική τάση και τις απαιτήσεις σε οξυγόνο. Η αγγειοδιασταλτική δράση στις αρτηρίες μειώνει το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας. Μειώνοντας έτσι ευεργετικά το προ και μεταφόρτιο γίνονται φάρμακα χρήσιμα στη θεραπεία όχι μόνο της στηθάγχης αλλά και της καρδιακής ανεπάρκειας. Στη στεφανιαία κυκλοφορία η νιτρογλυκερίνη προκαλεί διαστολή των επικαρδιακών αγγείων με στενώσεις και ίσως δρα ευεργετικά στη στεφανιαία εφεδρεία ελαττώνοντας την αγγειοσύσπαση από δυσλειτουργία του ενδοθηλίου¹⁴⁸. Τα νιτρώδη αναστέλλουν αναστρέψιμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων¹⁴⁹. Ωστόσο,

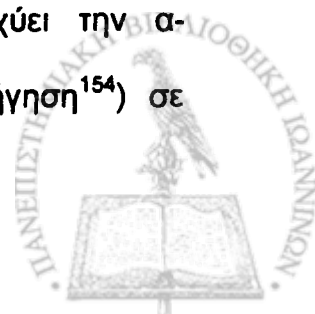


δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι το τελευταίο γεγονός συνεπάγεται κλινικό όφελος^{149,150}.

Ασθενείς με ΑΣ των οποίων τα συμπτώματα δεν υποχωρούν με 3 υπογλώσσια δισκία νιτρογλυκερίνης 0,4mg ή 3 ψεκασμούς σε πεντάλεπτα διαστήματα και έναρξη β-αναστολέα IV καθώς και όλοι οι υψηλού κινδύνου ασθενείς χωρίς υπόταση μπορούν, εφ'όσον δεν έχουν αντένδειξη, να ωφεληθούν από ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη. Η ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη έχει το πλεονέκτημα του πιο σταθερού έλεγχου των ισχαιμικών επεισοδίων κατά το πρώτο 24ώρο θεραπείας. Η νιτρογλυκερίνη μπορεί να αρχίσει με ρυθμό 5-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ και να αυξάνεται κάθε 3-5 λεπτά μέχρι να έχουμε συμπτωματική ανταπόκριση ή παρενέργειες στην αρτηριακή πίεση¹⁵¹. Στην αρχική φάση (πρώτη ώρα) αντιμετώπισεως της ΑΣ θα χρειαστούν υψηλότερες δόσεις νιτρογλυκερίνη IV¹⁵².

Οι ασθενείς με ΑΣ που λαμβάνουν νιτρογλυκερίνη IV μπορεί να μεταφερθούν σε νιτροδη από το στόμα ή διαδερμικά εφ'όσον είναι χωρίς συμπτώματα για 24 ώρες. Η ανάπτυξη αντοχής στην ενδοφλέβια χορήγηση νιτρογλυκερίνης είναι δόσοεξαρτώμενη και εξαρτάται ακόμη από τη διάρκεια χορήγησης. Τυπικά γίνεται σημαντική μετά από χορήγηση 24-48 ωρών. Ασθενείς που έχουν ανάγκη συνέχισης της IV νιτρογλυκερίνης πέραν των 24 ωρών μπορεί να χρειάζονται προοδευτικές αυξήσεις στο ρυθμό χορήγησης για να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητά της. Πρέπει να καταβληθεί προσπάθεια για χρήση σχημάτων νιτροδών που δεν αναπτύσσουν αντοχή (μικρές δόσεις, διαλείπουσα χορήγηση).

Η προσθήκη της N-acetylcysteine φαίνεται να ενισχύει την αποτελεσματικότητά των νιτροδών (IV¹⁵³ και διαδερμική χορήγηση¹⁵⁴) σε



ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ,αλλά αυξάνει τις παρενέργειες, όπως υπόταση και κεφαλαλγία.

3.1.7 ΜΟΡΦΙΝΗ

Θειική μορφίνη σε δόσεις 1-5mg IV συνιστάται για ασθενείς με συμπτώματα που είτε επιμένουν μετά από 3 δισκία νιτρογλυκερίνης υπογλωσσίως ή ψεκασμούς σε πεντάλεπτα διαστήματα είτε υποτροπιάζουν παρά την επαρκή αντισπασμική αγωγή¹⁵⁵. Εκτός αν αντενδείκνυται λόγω υπότασης ή μη ανοχής, η μορφίνη μπορεί να χορηγηθεί συγχρόνως με IV νιτρογλυκερίνη, με προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και να επαναλαμβάνεται κάθε 5-30 λεπτά ώσπου να ανακουφιστεί ο ασθενής και να νιώσει άνετα. Θειική μορφίνη ενδοφλεβίως συνιστάται επίσης αν υπάρχει οξεία πνευμονική συμφόρηση ή σοβαρή διέγερση του αρρώστου.

3.1.8 β –ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ

Σε ασθενείς με ΑΣ με συνεχιζόμενο πόνο και γενικότερα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να αρχίζει πρώιμα β-αναστολέας ενδοφλεβίως και να ακολουθείται η χορήγηση του από το στόμα, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη⁵. Σε ασθενείς μεσαίου ή μικρού κινδύνου μπορεί να γίνει έναρξη απευθείας από το στόμα. Η προσθήκη ενός β-αποκλειστή¹⁵⁶ σε συνδυασμό με νιτρώδη σε ασθενείς με ΑΣ μειώνει τα επεισόδια ισχαιμικών υποτροπών και την πιθανότητα εμφράγματος μυοκαρδίου¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα σχήματα, π.χ. μετοπρολόλη 5mg βραδεία ενδοφλέβια έγχυση (1-2 λεπτά) και να επαλαμβάνεται κάθε 5 λεπτά μέχρι 15mg. Σε ασθενείς που ανέχονται τη συνολική δόση των 15mg πρέπει να αρχίσει χορήγηση από το στόμα 15 λεπτά μετά από την τελευταία ενδοφλέβια



δόση, σε δόσεις 25-50mg/6 ώρες, επί 48ωρο. Στη συνέχεια χορηγείται δόση συντήρησης 100mg δυο φορές ημερησίως. Η παρακολούθηση κατά την ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να περιλαμβάνει συχνό έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης, του ΗΚΓγραφήματος και ακρόαση για υγρούς ρόγχους ή βρογχόσπασμο.

3.1.9 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ανταγωνιστές ασβεστίου μπορούν να χορηγηθούν για τον έλεγχο συμπτωμάτων από επιμένουσα ή υποτροπιάζουσα ισχαιμία σε ασθενείς με ΑΣ που λαμβάνουν ήδη επαρκείς δόσεις νιτρωδών και β-αναστολέων, ή δεν ανέχονται ένα ή και τα δύο ανωτέρω φάρμακα, καθώς και σε ασθενείς με αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (variant angina)¹⁶¹⁻¹⁶³. Ωστόσο, δεν φαίνεται ότι, από μόνοι τους, προλαμβάνουν την εξέλιξη σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ούτε μεώνουν τη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς¹⁶⁴. Εξάιρεση ίσως αποτελεί η διλτιαζέμη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q¹⁶⁵. Μία μετα-ανάλυση δύο μελετών (MDPIT-diltiazem DAVIT II-verapamil) σε αυτούς τους ασθενείς έδειξε μείωση τόσο των θανάτων όσο και των υποτροπιαζόντων μη θανατηφόρων εμφραγμάτων^{166,167}. Επιπλέον οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν χρησιμοποιηθεί για αντιμετώπιση υπερτάσεως σε αυτούς τους ασθενείς. Ταχείας δράσης διυδροπυριδίνες (π.χ. νιφεδιπίνη) πρέπει να αποφεύγονται σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα απουσία συγχορήγησης επαρκούς δόσης β-αναστολέα, διότι μελέτες έχουν δείξει αύξηση ανεπιθύμητων συμβαμάτων¹⁶³. Όταν δεν μπορούν να χορηγηθούν β-αναστολείς, οι βραδυκαρδιακοί ανταγωνιστές ασβεστίου (π.χ. βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) αποτελούν εναλλακτική λύση. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να



χορηγηθούν πρώιμα κατά τη νοσοκομειακή φάση για έλεγχο επίμονων συμπτωμάτων, ακόμα και σε ασθενείς με ελαφρά δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αν και ο συνδυασμός β-αναστολέα με ανταγωνιστή ασβεστίου μπορεί να δράσει συνεργικά και να καταστείλει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

3.1.10 ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ

Όπως έχει αναφερθεί τα περισσότερα οξέα στεφανιαία σύνδρομα οφείλονται στη ρήξη αθηρωματικών πλακών που δεν προκαλούν σημαντικές στενώσεις αλλά είναι ασταθείς. Μια αθηρωματική πλάκα είναι επιρρεπής σε ρήξη όταν έχει μεγάλο λιπιδικό πυρήνα, χαρακτηρίζεται από διήθηση των παρυφών της από μακροφάγα κύτταρα και έχει λεπτή ινώδη κάψα¹⁶⁸. Τα μακροφάγα κύτταρα εμπλέκονται στην αστάθεια της πλάκας με την έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων (μεταλλοπρωτεϊνάσες), η δράση των οποίων εξασθενεί τη δομή της ινώδους κάψας¹⁶⁹. Οι στατίνες, από in vitro μελέτες, έχουν ιδιότητες που τους δίνουν τη δυνατότητα να σταθεροποιήσουν την αθηρωματική πλάκα¹⁷⁰. Ειδικότερα οι φυσικές στατίνες ελαττώνουν την οξειδωση της LDL, (πιθανώς ενισχύοντας τη δράση του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος, του υπεροξειδίου της δισμουτάσης¹⁷¹), η πραβαστατίνη ελαττώνει τη σύνθεση χοληστερόλης στα μακροφάγα¹⁷² και η φλουβαστατίνη και η σιμβαστατίνη μειώνουν την έκκριση της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 σε καλλιέργειες ανθρώπινων μακροφάγων κυττάρων¹⁷³.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει το όφελος στη δευτερογενή πρόληψη της αντιλιπιδαιμικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Στις κυριότερες



αυτές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς με οξεία ισχαιμικά συμβάματα¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Ασθενείς με ΑΣ και έμφραγμα μυοκαρδίου τους προηγούμενους 3-6 μήνες εξαιρέθηκαν από αυτές τις μελέτες και σε όλες τις μελέτες απαιτήθηκε θεραπεία 1-2 ετών προκειμένου να τεκμηριωθεί σημαντική ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε το κλινικό όφελος της πρώιμης, επιθετικής μείωσης της χοληστερόλης μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ήταν η μελέτη MIRACL. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι η θεραπεία με Atorvastatin 80mg, αρχίζοντας τη λήψη κατά την οξεία φάση της ασταθούς στηθάγχης ή non-Q εμφράγματος του μυοκαρδίου, μειώνει τον κίνδυνο πρώιμων, υποτροπιάζοντων ισχαιμικών επεισοδίων¹⁷⁷. Σε 16 εβδομάδες η αταρβοστατίνη έφερε 16% σχετική μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου: θάνατος, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ανάληψη από καρδιακή ανακοπή, και στηθάγχη με απόδειξη ισχαιμίας που χρήζει νοσηλεία ($p=0.048$) και μείωση της υποτροπιάζουσας ισχαιμίας που χρειάστηκε επείγουσα επαναισαγωγή στο νοσοκομείο ($p=0.02$).

Στη μελέτη PRAIS-UK η χρήση στατίνης μετά από εισαγωγή για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ήταν περίπου 40%¹⁷⁸. Σήμερα, συνιστάται να λαμβάνουν οι περισσότεροι ή όλοι οι ασθενείς με εγκαταστημένη στεφανιαία νόσο για την πρόληψη μελλοντικών συμβαμάτων¹⁷⁹.



3.1.11 A-MEA

Οι α-MEA μειώνουν τη θνητότητα σε ασθενείς με οξύ ή πρόσφατο έμφραγμα (μελέτες CATS, SAVE, RIMA), σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, σε διαβητικούς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και σε ευρύ φάσμα ασθενών υψηλού κινδύνου με χρόνια στεφανιαία νόσο¹⁸⁰⁻¹⁸⁴. Συνεπώς οι α-MEA πρέπει να χρησιμοποιούνται σε τέτοιους ασθενείς καθώς και σε αυτούς με υπέρταση που δεν ελέγχεται με β-αναστολείς και νιτρώδη.

Η μελέτη HOPE¹⁸³, συγκεκριμένα, έδειξε ότι η ραμιπρίλη σε ασθενείς 55 ετών ή παραπάνω, με προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) ή διαβήτη με τουλάχιστο δύο παράγοντες κινδύνου για ΣΝ, μειώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Προσφέρει, δηλαδή, ισχυρές αποδείξεις για το όφελος της ραμιπρίλης σε μεγάλη κλίμακα ασθενών υψηλού κινδύνου. Ενώ, η μελέτη EUROPA¹⁸⁴ έδειξε ότι η περινδοπρίλη μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

3.1.12 ANTIBIOTIKA

Είναι γνωστό ότι η τοπική και συστηματική φλεγμονή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη και πρόοδο της αθηροσκλήρωσης όσο και στην παθοφυσιολογία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Ο ρόλος των λοιμώξεων και το κατά πόσον τα αντιβιοτικά έχουν θέση στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και των ισχαιμικών επεισοδίων είναι θέματα που ερευνώνται. Αναμένονται τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών δευτερογενούς πρόληψης με αντιβιοτικά που βρίσκονται σε εξέλιξη (ACES, MARBLE,



STAMINA, CROOATS). Προς το παρόν η μελέτη ROXIS (με χορήγηση ροξυθρομυκίνης ή εικονικού φαρμάκου σε 202 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη) έδειξε μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων στις 30 ημέρες, 1 και 6 μήνες^{185,186}

3.1.13 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΚΑΛΙΟΥ

ΝΙΚΟΡΑΝΔΙΛΗ

Η νικορανδίλη είναι ένας ενεργοποιητής των ευαίσθητων σε ATP καναλιών καλίου. Έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες τόσο στις αρτηρίες όσο και στις φλέβες. Ενδείκνυται για την πρόληψη και μακροχρόνια θεραπεία της στηθάγχης. Η θέση της στη θεραπεία της ΑΣ είναι προς το παρόν αβέβαιη^{187,188}. Σε μία μικρή μελέτη φάνηκε ότι μειώνει τα επεισόδια στηθάγχης ασθενών με ΑΣ που δεν ανταποκρίνονταν σε μέγιστες δόσεις νιτροδών και ανταγωνιστών ασβεστίου¹⁸⁹. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη μελέτη από τους Patel et al φέρουν αισιοδοξία ότι τροποποίηση των διαύλων K (ATP) ίσως έχει ως αποτέλεσμα την κλινικά εμφανή βελτίωση στην μυοκαρδιακή προστασία σε ασθενείς με ΑΣ¹⁹⁰.

3.1.14 ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η πιθανή χρήση πολλών άλλων μη συμβατικών φαρμάκων όπως το υδροδιαλυτό συνένζυμο Q10 για μείωση της λιποπρωτεΐνης(α)¹⁹¹ δεν έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ενώ αρκετά άλλα που έχουν δοκιμασθεί όπως η cariporide¹⁹² και methylprednisolone¹⁹³ δεν είχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα.



3.1.15 ΜΕΤΑΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ACC/AHA¹⁵⁵ μετά την έξοδό τους οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν:

1. Τα φάρμακα που χρειάστηκαν στο νοσοκομείο για έλεγχο της ισχαιμίας εάν δεν υποβλήθηκαν σε επιτυχή επαναγγείωση.
2. Νιτρογλυκερίνη σε υπογλώσσια δισκία ή spray σε στηθαγχική κρίση >2-3 λεπτά που δεν υποχωρεί αμέσως σε ηρεμία.
3. Ασπιρίνη 75-325mg αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις.
4. Κλοπιδογρέλη 75mg σε ασθενείς με αντένδειξη στην ασπιρίνη
5. β-αναστολείς, αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις.
6. Υπολιπιδαιμικά φάρμακα (στατίνες) αν η LDL χοληστερόλη > 100 mg/dl.
7. Φιμπράτη ή νιασίνη αν HDL χοληστερόλη < 40 mg/dl.
8. Α-ΜΕΑ για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (ΚΕ<0,40%), υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη. (η μελέτη HOPE έδειξε μείωση της θνητότητας και των αγγειακών επεισοδίων).



3.2 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

3.2.1. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Παρά το ότι η σταθεροποίηση του ασθενούς στην πλειονότητα των περιπτώσεων γίνεται φαρμακευτικά, η φαρμακευτική αγωγή δεν εγγυάται την κλινική σταθεροποίηση των ασθενών για τους επόμενους μήνες με αποτέλεσμα τον υψηλό κίνδυνο για υποτροπή ισχαιμικών επεισοδίων ή θανατηφόρων συμβάντων (12-18% για αιφνίδιο θάνατο ή νέο έμφραγμα στο πρώτο έτος). Υπάρχει μία τάση για πρώιμη στεφανιογραφία σ' αυτούς τους ασθενείς με την προσδοκία ότι η πρώιμη επαναιμάτωση μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση. Άλλοι όμως υιοθετούν μία πιο συντηρητική αντιμετώπιση με προσεκτική αρχική εκτίμηση, σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας η οποία επιτυγχάνεται με επιθετική φαρμακευτική θεραπεία, και κατάλληλη διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Σύμφωνα με τις πρόσφατα ανακοινωμένες κατευθυντήριες οδηγίες της A.C.C./A.H.A.¹⁵⁵ για την αντιμετώπιση ασθενών με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσπωση του ST τόσο η πρώιμη επεμβατική στρατηγική όσο και η πρώιμη συντηρητική στρατηγική είναι, υπό ορισμένες συνθήκες, συστάσεις κατηγορίας I (δηλ. χρήσιμη και αποτελεσματική) και συγκεκριμένα:



Κατηγορία I

1. Πρώιμη επεμβατική στρατηγική σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρταση του ST και οποιονδήποτε από τους δείκτες κινδύνου:

α) Υποτροπή ισχαιμίας/στηθάγχης ηρεμίας ή με μικρή προσπάθεια παρά την εντατική αντιισχαικική θεραπεία.

β) Υποτροπιάζουσα στηθάγχη/ισχαιμία με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, πρωτοδιαστολικό καλπασμό, πνευμονικό οίδημα, επιδεινούμενους ρόγχους ή νέα ή επιδεινούμενη ανεπάρκεια μιτροειδούς.

γ) Υψηλού κινδύνου ευρήματα σε αναίμακτες δοκιμασίες φόρτισης.

δ) Μειωμένη λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας (ΚΕ<40%)

ε) Αιμοδυναμική αστάθεια ή στηθάγχη ηρεμίας συνοδευόμενη από υπόταση.

στ) Επιμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.

ζ) PTCA τους προηγούμενους 6 μήνες.

η) προηγούμενη αορτοστεφανιαία παράκαμψη .

2. Σε απουσία των ανωτέρω πρώιμη συντηρητική ή πρώιμη επεμβατική στρατηγική σε ασθενείς χωρίς αντένδειξη για επαναγγείωση.

Κατηγορία IIa^{1*}

1. πρώιμη επεμβατική στρατηγική σε ασθενείς με επανειλημμένες προσελεύσεις για οξέα στεφανιαία επεισόδια παρά τη θεραπεία και χωρίς ενδείξεις επιδεινούμενης ισχαιμίας ή δείκτες υψηλού κινδύνου.

^{1*} Το μέγιστο βάρος των ενδείξεων/γνωμών ευρίσκεται προς την πλευρά της χρησιμότητας/αποτελεσματικότητας.



2. πρώιμη επεμβατική στρατηγική σε ασθενείς >65 ετών που προσέρχονται με κατάσπασση του ST ή αυξημένους βιοχημικούς δείκτες και δεν έχουν αντένδειξη για επαναγγείωση.

Κατηγορία III ^{2*}

1. Στεφανιογραφία σε ασθενείς με σοβαρή επιπρόσθετη νόσο (ήπατος, πνευμονική ανεπάρκεια, καρκίνος), στους οποίους οι κίνδυνοι της επαναγγείωσης δεν φαίνεται να υπερτερούν των ωφελημάτων.

2. Στεφανιογραφία σε ασθενείς με οξύ προκάρδιο άλγος και μικρή πιθανότητα οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

3. Στεφανιογραφία σε άτομα που δεν συμφωνούν για επαναγγείωση ανεξάρτητα από τα ευρήματα.

Έτσι, για ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη, στρατηγική επιλογής είναι η επεμβατική, τουλάχιστο θεωρητικά. Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο μία επεμβατική αντιμετώπιση είναι προτιμητέα σε σχέση με τη συντηρητική σε ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου οι οποίοι έχουν σταθεροποιηθεί με την φαρμακευτική αγωγή.

Η TIMI-IIIb τυχαιοποίησε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε πρώιμη επεμβατική (<48 ώρες μετά από την τυχαιοποίηση) ή πρώιμη συντηρητική αντιμετώπιση (δηλαδή στεφανιογραφία γινόταν μόνο όταν ασθενείς υποτροπιάζαν ή υπήρχε θετική δοκιμασία κόπωσης σε χαμηλή φόρτιση) ¹⁹⁴. Στην παρακολούθηση 6 εβδομάδων 6,9% των ασθενών που ακολούθησαν συντηρητική αγωγή και 7,2% των ασθενών που έκαναν

^{2*} Υπάρχουν ενδείξεις και/ή γενική παραδοχή ότι μία διαγνωστική ή θεραπευτική ενέργεια δεν είναι χρήσιμη/αποτελεσματική και ενδέχεται να είναι βλαπτική.



στεφανιογραφία απεβίωσαν ή είχαν νέο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης οι ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο συντηρητικό σκέλος αντιμετώπισης είχαν περισσότερες επανεισαγωγές στο νοσοκομείο και κατανάλωσαν περισσότερα φάρμακα σε παρακολούθηση 42 ημερών.

Έτσι στη μελέτη TIMI-IIIΒ η μείωση του κόστους που επιτεύχθηκε αρχικά με τη συντηρητική αγωγή εξουδετερωνόταν αργότερα από της νέες εισαγωγές και τη μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στα νοσοκομεία. Απεναντίας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο επεμβατικό σκέλος αντιμετώπισης 97% από αυτούς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία και 61% σε επαναγγείωση στην παρακολούθηση 42 ημερών ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για το συντηρητικό σκέλος ήταν 64% και 49% ($p < 0.001$)¹⁹⁴.

Σε αντίθεση, στη μελέτη VANQWISH στους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβατική αντιμετώπιση υπήρχε μία τάση για χειρότερη πρόγνωση. Σε αυτή 920 ασθενείς με non-Q έμφραγμα μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: δηλαδή σε στεφανιογραφία ρουτίνας και επαναιμάτωση ή σε συντηρητική αντιμετώπιση. Σε παρακολούθηση ενός έτους ο θάνατος και το νέο έμφραγμα ήταν 24% και 19% αντίστοιχα (RR: 1,29), $p < 0,05$). Η μεγάλη θνησιμότητα στην ομάδα επεμβατικής θεραπείας κυρίως οφειλόταν στη μεγάλη περιεγχειρητική θνησιμότητα (11,6%) στους ασθενείς που υποβλήθηκαν πρώιμα σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη¹⁹⁵.

Απεναντίας στην πολυκεντρική προοπτική OASIS Registry παρακολουθήθηκαν 7987 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η αυξημένη συχνότητα επεμβατικών τεχνικών συνοδευόταν με χαμηλή συχνότητα ανθεκτικής στηθάγχης ή επανεισαγωγής στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη, χωρίς όμως σαφή μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου ή νέου



εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά με υψηλότερη συχνότητα εγκεφαλικών επεισοδίων¹⁹⁶.

Συνεπώς από τα αποτελέσματα των μελετών TIMI IIIB, VANQWISH και OASIS Registry προκύπτουν ερωτήματα σε σχέση με το πραγματικό πλεονέκτημα της στεφανιογραφίας ρουτίνας και της επαναγγείωσης στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Τονίζεται βέβαια ότι αυτές διενεργήθηκαν πριν από την εφαρμογή των ενδοστεφανιαίων προσθέσεων ή τη χρήση των ανταγωνιστών της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa.

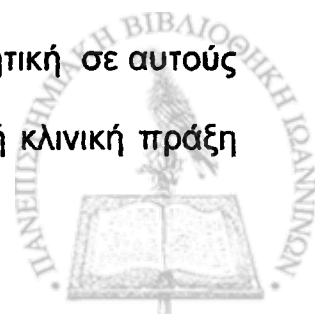
Αντίθετα από τις μελέτες TIMI IIIB και VANQWISH είναι τα αποτελέσματα από την πιο πρόσφατη μελέτη FRISC II η οποία διενεργήθηκε σε 58 νοσοκομεία των Σκανδιναβικών χωρών από το 1996-1998. Αυτή η μελέτη περιέλαβε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα ενδιάμεσου έως υψηλού κινδύνου (στηθάγχη ηρεμίας < 48 ώρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν β-αναστολείς, νιτρώδη, ασπιρίνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους τις 2 μέρες στο νοσοκομείο και έπειτα τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, την επεμβατική (στεφανιογραφία οποιαδήποτε στιγμή από τη 2^η έως 7^η μέρα παραμονής στο νοσοκομείο, 1219 ασθενείς) ή τη συντηρητική αντιμετώπιση (δοκιμασία κόπωσης και προώθηση προς στεφανιογραφία μόνο όταν η δοκιμασία ήταν θετική για ύπαρξη σοβαρής ισχαιμίας ή εάν ο ασθενής είχε επιμένουσα ισχαιμία, 1214 ασθενείς). Τα πρωτεύοντα συμβάντα ήταν ο θάνατος ή το νέο έμφραγμα σε παρακολούθηση για 6 μήνες. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε στεφανιογραφία υποβλήθηκαν μόνο το 14% των ασθενών από την ομάδα της μη επεμβατικής αντιμετώπισης τους πρώτους 6 μήνες παρακολούθησης. Η συχνότητα θανάτου ή νέου εμφράγματος στους 6 μήνες ήταν 9,5% για την επεμβατική και 12% για την μη επεμβατική



αντιμετώπιση (RR=0,79, 95%CI, $p<0,045$). Για το θάνατο μόνο υπάρχει μία ευνοϊκή τάση στην ομάδα της επεμβατικής αντιμετώπισης (1,9 vs 3,0%, $p=0,10$), ενώ η στηθάγχη στην ομάδα επεμβατικής αντιμετώπισης μειώθηκε κατά 50% στους 6 μήνες και η επανεισαγωγή στο νοσοκομείο μειώθηκε από 48% σε 30% ($p<0,001$). Οι ασθενείς πήραν για πρώτη φορά, σε μελέτη σύγκρισης επεμβατικής και συντηρητικής αντιμετώπισης ΑΣ, τόσο επιθετική αγωγή: στην οξεία φάση χορηγήθηκαν ηπαρίνη, ασπιρίνη και β-αναστολείς σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ενώ στατίνες χορηγήθηκαν στους μισούς από αυτούς¹⁹⁷.

Οι διαφορές μεταξύ προηγούμενων μελετών και της μελέτης FRISC II μπορεί να οφείλονται στις διαφορές αντιστηθαγκικής αγωγής και αντιθρομβωτικής αγωγής, στο χρόνο παρέμβασης, τη σαφή βελτίωση της τεχνολογίας κατά τις επεμβατικές τεχνικές, τη χαμηλή θνησιμότητα κατά την επέμβαση αορτοστεφανιαία παράκαμψης καθώς επίσης και τη μεγάλη διαφορά όσον αφορά την επιλογή αντιμετώπισης δηλαδή επεμβατική ως προς συντηρητική. Πράγματι η συχνότητα επέμβασης μεταξύ των ομάδων επεμβατικής ή συντηρητικής αντιμετώπισης (71 vs 9% στις 10 μέρες και 77 vs 37% στους 6 μήνες) διαφέρει πολύ από τα αποτελέσματα της TIMI IIIB (61 vs 49% στις 42 μέρες) και της VANQWISH (44 vs 33% μετά από ένα χρόνο).

Σύμφωνα με τα παραπάνω στη μελέτη FRISC II η πρώιμη επεμβατική αντιμετώπιση έδειξε μία μείωση των θανάτων ή της εμφάνισης νέου εμφράγματος το οποίο μάλλον υποδηλώνει μία αλλαγή στην τρέχουσα αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και μία τάση ευρύτερης αποδοχής της επεμβατικής θεραπείας σε σχέση με τη συντηρητική σε αυτούς τους ασθενείς. Πριν καθιερωθεί, όμως, αυτό στην καθημερινή κλινική πράξη



χρειάζονται περισσότερες μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης ασθενών των δύο κατηγοριών, μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και περισσότερος χρόνος απασχόλησης και εμπειρίας των αιμοδυναμικών εργαστηρίων με αυτά τα περιστατικά.

Κατά την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης RITA 3 όπου ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανόσπωση του ST, και με μέτριο κίνδυνο για θάνατο, φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από μια πρώιμη επεμβατική στρατηγική (στεφανιογραφία ακολουθούμενη από επαναγείωση) σε σχέση με μία πιο συντηρητική (στεφανιογραφία μετά από ισχαιμία ή συμπτώματα). Στη μελέτη αυτή η επίπτωση θανάτου και εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν παρόμοια στους τέσσερις μήνες και μετά από ένα χρόνο και με τις δύο στρατηγικές. Οι ασθενείς, ωστόσο, που αντιμετωπίστηκαν με την επεμβατική στρατηγική παρουσίασαν πολύ λιγότερο σοβαρή ή ανθεκτική στηθάγχη¹⁹⁸.

3.2.2 ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ

Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσπωση του ST χωρίς υποτροπή ισχαιμίας τις πρώτες 24 ώρες η προσφυγή σε πρώιμη στεφανιογραφία παρέχει μια βολική προσέγγιση για διαβάθμιση του κινδύνου. Μπορεί να αναγνωρίσει με ακρίβεια τους ασθενείς χωρίς στένωση στεφανιαίας αρτηρίας και αυτούς με νόσο 3 αγγείων με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή νόσο του στελέχους. Η πρώτη ομάδα έχει



εξαιρετική πρόγνωση, ενώ η δεύτερη μπορεί να επιτύχει όφελος επιβίωσης με αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας (KE<40%), περιλαμβανομένων ασθενών με προηγούμενα πρόσθια Q-wave εμφράγματα ή αυτοί που προσέρχονται με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μεγάλη πιθανότητα να ωφεληθούν από επαναγγείωση και χρειάζονται πρώιμη στεφανιογραφία, χωρίς να προηγηθούν αναίμακτες λειτουργικές δοκιμασίες.

Η κλινική εκτίμηση και οι αναίμακτες δοκιμασίες στοχεύουν στην αναγνώριση ασθενών που χρειάζονται επαναγγείωση, γιατί έχουν δείκτες υψηλού κινδύνου, όπως προχωρημένη ηλικία (>70 ετών), προηγούμενο έμφραγμα ή επαναγγείωση, απόκλιση του ST, καρδιακή ανεπάρκεια ή μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (KE<40%) ή σοβαρή ισχαιμία στις αναίμακτες δοκιμασίες φόρτισης. Το υπόλοιπο μεγαλύτερο όμως τμήμα των ασθενών δεν έχει τα ευρήματα αυτά, που προμηνύουν κακή έκβαση. Συνεπώς αυτοί δεν φαίνεται να ωφελούνται από επαναγγείωση ρουτίνας και η στεφανιογραφία σε αυτούς είναι προαιρετική. Μπορεί να αναβληθεί με ασφάλεια ανάλογα με την κλινική εξέλιξη. Η απόφαση για στεφανιογραφία σε ασθενείς που δεν είναι υψηλού κινδύνου, με βάση τα κλινικά ευρήματα και τις αναίμακτες δοκιμασίες, μπορεί να εξατομικεύεται σύμφωνα με την προτίμηση του ασθενούς.

Στεφανιογραφία επίσης συνιστάται σε ασθενείς με επεισόδια προκάρδιου άλγους και ανάσπαση του ST που υποχωρούν με νιτρογλυκερίνη και /ή ανταγωνιστές ασβεστίου (αγγειοσυσπαστική στηθάγχη Prinzmetal). Σε αυτούς με φυσιολογική στεφανιογραφία ή μόνο μη αποφρακτικές βλάβες η θεραπεία είναι με νιτρώδη και ανταγωνιστές ασβεστίου.



2.3 ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Η επαναγγείωση των στεφανιαίων αρτηριών (PCI ή CABG) γίνεται για να βελτιώσει την πρόγνωση, να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να βελτιώσει τη λειτουργική ικανότητα. Η απόφαση να προχωρήσουμε από τη διαγνωστική αγγειογραφία σε επαναγγείωση εξαρτάται όχι μόνο από την ανατομία των στεφανιαίων βλαβών αλλά και από επιπρόσθετους παράγοντες, όπως το προσδόκιμο επιβίωσης, η κοιλιακή λειτουργικότητα, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η ποσότητα του μυοκαρδίου σε κίνδυνο και η ύπαρξη άλλων παθήσεων. Όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να μελετηθούν προτού συστηθεί επαναγγείωση. Για παράδειγμα, ασθενείς με αποφρακτικές βλάβες στα περιφερικά τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών ή που έχουν μεγάλες μη αναστρέψιμες βλάβες του μυοκαρδίου είναι απίθανο να ωφεληθούν από επαναγγείωση, ιδιαίτερα αν μπορούν να σταθεροποιηθούν με φαρμακευτική θεραπεία. Αντίθετα, ασθενείς με υψηλού κινδύνου στεφανιαία ανατομία είναι πιθανό να ωφεληθούν τόσο ως προς τα συμπτώματα όσο και ως προς την επιβίωση. Οι ενδείξεις για επαναγγείωση σε ασθενείς με ΑΣ και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST είναι παρόμοιες με αυτές των ασθενών με σταθερή στηθάγχη²⁰⁰.

3.2.4 ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η διαδερμική επαναγγείωση της ένοχης στεφανιαίας αρτηρίας μειώνει τον κίνδυνο για επόμενες εισαγωγές στο νοσοκομείο και την ανάγκη για πολλαπλά αντιστηθαγγχικά φάρμακα, σε σύγκριση με πρώιμη συντηρητική



στρατηγική. Μερικοί, όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, πιστεύουν ότι η άμεση προσφυγή σε στεφανιογραφία είναι μια αποτελεσματική προσέγγιση σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Άλλοι ότι είναι προτιμότερη η αντιστηθαγχική και αντιθρομβωτική θεραπεία για 12-24 ώρες. Σε ασθενείς με ΑΣ το ιστορικό PCI τους προηγούμενους 6 μήνες υποδεικνύει την παρουσία επαναστενώσεως, που μπορεί συχνά να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με επανάληψη της PCI. Γενικά ενδείκνυται σε αυτή την περίπτωση στεφανιογραφία χωρίς προηγούμενες αναίμακτες δοκιμασίες. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς με προηγούμενη CABG²⁰¹.

3.2.5 CABG ENANTI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ασθενείς με ΑΣ υψηλού κινδύνου και στεφανιογραφικά σημαντικές βλάβες δύο αγγείων με εγγύς σοβαρή νόσο ή νόσο τριών αγγείων και συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή νόσο κύριου στελέχους πρέπει να μελετώνται για CABG²⁰². Όμως και ελαφρότερη νόσος μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στην ποιότητα ζωής. Σε σύγκριση με τους υψηλού κινδύνου οι χαμηλού κινδύνου έχουν ασήμαντη ή πολύ μέτρια αύξηση της επιβίωσης με CABG. Για την επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής σε αυτούς έχει μεγαλύτερη βαρύτητα η ποιότητα ζωής και η προτίμηση των ασθενών. Συνεπώς χαμηλού κινδύνου ασθενείς, των οποίων τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή, πρέπει να μελετώνται για επαναγγείωση.

Από όλες τις μεγάλες μελέτες σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη (VA, CASS, European, Texas, Oregon, New Zealand κτλ), που συνέκριναν τη



συντηρητική αγωγή με τη χειρουργική θεραπεία σε 1325 και 1324 ασθενείς αντίστοιχα, η μέση βελτίωση της επιβίωσης είναι περιορισμένη, της τάξης 5-8% για κάθε μία χωριστά. Στις ειδικές υποομάδες, όμως, όπως η νόσος του στελέχους (15,8% vs 36%), η νόσος 3 αγγείων (10,7% vs 17,6%) ή η νόσος ενός και/ή δύο αγγείων με συμμετοχή του εγγύς πρόσθιου κατιόντος κλάδου (9,2% vs 14,6%), η θνησιμότητα μειώνεται (με αντίστοιχη αύξηση της ωφέλειας) σημαντικά από τη χειρουργική θεραπεία²⁰³. Από τις ίδιες μελέτες προκύπτει ότι η ωφέλεια αυτή εξισορροπείται με την πάροδο του χρόνου και τείνει να εξισωθεί με τα αποτελέσματα της συντηρητικής αγωγής. Έτσι η θνησιμότητα την πρώτη 5ετία είναι 10,2% vs 15,8% (μείωση 33%, $p < 0,0001$) και 26,4% vs 30,5 % (μείωση 16%, $p < 0,03$) τη δεύτερη 5ετία. Τα στοιχεία αυτά που επιβεβαιώνονται και από άλλες πιο πρόσφατες μελέτες^{204,205} είναι ενδεικτικά, και δηλώνουν ότι οι υποομάδες υψηλού κινδύνου μεταξύ των μετεπεμβατικών ασθενών είναι περισσότερο συχνές και πιθανές να υπάρχουν τη δεύτερη πενταετία και πρέπει να αναζητηθούν για να αντιμετωπισθούν εκ νέου. Τυχαίοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τη συντηρητική αγωγή με τη χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη όμως δεν υπάρχουν.

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εγχειρητικής θνησιμότητας είναι η επανάληψη CABG (redobypass), ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η περιφερική αγγειοπάθεια και το κλάσμα εξώθησης²⁰².



3.2.6 PCI ENANTI CABG

Μια μετανάλυση οκτώ τυχαιοποιημένων μελετών συνέκρινε τα αποτελέσματα της PTCA και CABG σε 3371 ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο, από τους οποίους οι περισσότεροι είχαν ασταθή στηθάγχη. Σε παρακολούθηση ενός έτους δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ειδών θεραπείας ως προς τον καρδιακό θάνατο ή το έμφραγμα μυοκαρδίου, αλλά παρατηρήθηκε μικρότερη επίπτωση στηθάγχης και ανάγκης επαναγγειώσεως σε CABG²⁰⁶. Στη συνέχεια ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης BARI, της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης μελέτης σύγκρισης μεταξύ CABG και PTCA σε 1829 ασθενείς με νόσο δύο ή τριών αγγείων²⁰⁷. Ασταθή στηθάγχη ήταν η αιτία εισαγωγής σε 64% των ασθενών. Παρατηρήθηκε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση στην ομάδα του CABG στα 7 χρόνια (84,4% vs 80,9%), που στην ανάλυση των υποομάδων περιοριζόταν στους διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά δισκία.

Η PCI σε ορισμένες περιπτώσεις (ένα ή δύο στενωμένα αγγεία) επιτυγχάνει τα ίδια αποτελέσματα με το bypass με πολύ μικρότερο όμως επεμβατικό κίνδυνο (0,3 έναντι 7%)²⁰⁸ και έτσι φαίνεται ότι είναι προτιμότερη από μια επανεγχείρηση (redobypass). Όμως η αγγειοπλαστική συνδέεται με επίπτωση συχνότερων υποτροπών της ισχαιμίας και απώλειας της βατότητας για τα φλεβικά μόσχευμα^{208,209} με συνέπεια να συνιστά επισφαλής λύση για αγγεία που ελέγχουν μεγάλη ή κρίσιμη μυοκαρδιακή μάζα, π.χ πρόσθιος κατιών κλάδος εξαρτημένος από παλαιό φλεβικό μόσχευμα. Αντίστροφα, η



ασφάλειά της μεγιστοποιείται αν αφορά φυσικό αγγείο που "προστατεύεται" έστω από στενωμένο μόσχευμα.

Τα ευρήματα από τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες BARI και CABRI²⁰⁹ που συνέκριναν αγγειοπλαστική και bypass σε πολυαγγειακούς ασθενείς έδειξαν ότι η αγγειοπλαστική βρέθηκε να υστερεί σημαντικά στους διαβητικούς με διαφορές επιβίωσης μέχρι και 20% στην εξαετία και συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση επαναστένωσης, αν και στις συγκεκριμένες μελέτες δεν έγινε χρήση stents που ενδεχομένως η χρησιμοποίησή τους να μετέβαλλε τα δεδομένα. Επίσης, αναδρομική ανάλυση των εκβάσεων σε διαβητικούς ασθενείς στις μελέτες EAST και RITA-1 δεν επιβεβαίωσε τα ευρήματα των BARI και CABRI²⁰⁹. Επί του παρόντος για τους διαβητικούς η αγγειοπλαστική πρέπει να θεωρείται μη ικανοποιητική λύση για την θεραπεία φυσικών αγγείων και μοσχευμάτων με μεγάλη ή κρίσιμη μάζα μυοκαρδίου σε κίνδυνο αλλά και αντίστροφα, δεν είναι επαρκής αιτιολογία η αδυναμία της για να οδηγηθούν ασθενείς με μη κρίσιμη μάζα μυοκαρδίου στον κίνδυνο της επανεγχείρησης. Εξ άλλου, σε όλες τις σειρές η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη είναι ανεξάρτητη μεταβλητή δυσμενούς πρόγνωσης και μεταξύ χειρουργημένων ασθενών²¹⁰⁻²¹⁴.

Σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη υπό θεραπεία η CABG με έσω μαστική αρτηρία ίσως είναι προτιμότερη της PTCA^{155,202}.

Συμπερασματικά από τις εννέα δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες που σύγκριναν PCI με CABG σε ασθενείς με στηθάγχη (BARI, CABRI, EAST, GABI, Toulouse Study, MASS, Lausanne Trial, ERACI και RITA-1) όλες έδειξαν παρόμοια ποσοστά θανάτων και μη θανατηφόρα EM σε



οποιαδήποτε δεδομένη στιγμή μετά την αρχική επέμβαση. Ωστόσο, το ποσοστό επανεπέμβασης, είτε με CABG ή PCI είναι πολύ πιο υψηλό σε όσους αντιμετωπίστηκαν αρχικά με PCI.

3.2.7 PCI ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΩΝ ΠΡΟΣΘΕΣΕΩΝ (STENTS)

Η αχίλλειος πτέρνα της αγγειοπλαστικής είναι η επαναστένωση, η οποία ευθύνεται κυρίως για τη μετεπεμβατική νοσηρότητα της μεθόδου. Η εισαγωγή και ευρεία χρησιμοποίηση του stent μείωσε την επίπτωση της επαναστένωσης κατά 10% τουλάχιστον²¹⁵ και αν ακολουθηθεί ορθή τεχνική και επιλογή κατάλληλου stent τότε τα ποσοστά της κλινικής επαναστένωσης είναι μικρότερα του 10%²¹⁶. Η αντιμετώπιση, όμως, της επαναστένωσης που συμβαίνει εντός του stent, ειδικότερα όταν είναι διάχυτη εντός του σώματος του stent, συνοδεύεται με πολύ υψηλά ποσοστά υποτροπής μέχρι και 67%²¹⁷.

Σήμερα οι ενδοστεφανιαίες προσθέσεις με επικάλυψη με πολυμερή και αντνεοπλασματικά φάρμακα έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην μείωση της επαναστένωσης αλλά η εμπειρία σε ασθενείς με ΑΣ είναι περιορισμένη. Το ίδιο ισχύει και για άλλες παραλλαγές της τοποθέτησης stent σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα λ.χ. άμεση εμφύτευση stent χωρίς προδιαστολή²¹⁸.

3.2.8 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (IIB/IIIA+ PCI)

Σύμπλοκες βλάβες και ενδοαγγειακοί θρόμβοι αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με αστάθεια οι οποίοι υποβάλλονται σε



αγγειοπλαστική πρώιμα μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο με 2 έως 4 φορές αύξηση του περιεπεμβατικού κινδύνου για θάνατο, νέο έμφραγμα, απόφραξη του αγγείου, υποτροπή στηθάγχης κατά την ενδονοσοκομειακή παραμονή ή επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Είναι επίσης γνωστό ότι η επείγουσα εγχείρηση συνοδεύεται και από αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αν και η χρήση των αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa των αιμοπεταλίων μειώνει σαφώς τον περιεπεμβατικό κίνδυνο εμφράγματος²¹⁹⁻²²⁰ υπάρχει επίσης μία καλά τεκμηριωμένη άποψη ότι τα ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα από αυτά τα φάρμακα αρχίζουν να φαίνονται ακόμη και πριν από τη διαδερμική επαναγγείωση²²¹.

3.2.9 ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Μετά τη διαπίστωση ότι ο μετεπεμβατικός στεφανιαίος ασθενής ευρίσκεται σε ομάδα υψηλού κινδύνου, εγείρεται το ερώτημα ποία είναι η καταλληλότερη μέθοδος νέας επαναιμάτωσης. Οι επιλογές που προσφέρονται είναι αρκετές, ήτοι:

1. PCI γηγενών αγγείων μετά CABG

-θνητότητα <0.5%, αλλά πολύ περισσότερες υποτροπές στηθάγχης και επαναληπτική επέμβαση επαναιμάτωσης σε σχέση με επανεγχείρηση CABG²²²

2. PCI φλεβικών μοσχευμάτων

-η εισαγωγή του stent βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση μετά από αγγειοπλαστική των φλεβικών μοσχευμάτων²²³. Και πάλι, όμως, ένα



σημαντικό ποσοστό (27%) θα έχει συμβάματα όπως θάνατο, OEM, redobypass ή διαμυοκαρδιακή επαναιμάτωση.

3. Επανάληψη PCI

- α) Μετά από μία επέμβαση αγγειοπλαστικής η επαναστένωση αντιμετωπίζεται με επανάληψη της αγγειοπλαστικής. Υπάρχει ωστόσο, διάσταση μεταξύ κλινικής επαναστένωσης (της ανάγκης που προκύπτει για την αντιμετώπιση κλινικών συμπτωμάτων) και αγγειογραφικής επαναστένωσης που μπορεί να είναι υπερδιπλάσια από την κλινική. Σε μία μελέτη λ.χ. οι ερευνητές βρήκαν ότι 87% των ασθενών με κλινική επαναστένωση εμφάνιζαν και αγγειογραφική επαναστένωση, ενώ μόνο το 30% των ασθενών με αγγειογραφική εμφάνιζαν και κλινική επαναστένωση²²⁴. Σκεπτικισμός και εξαίρεση από τον κανόνα όμως πρέπει να υπάρχει όταν η μάζα μυοκαρδίου σε κίνδυνο είναι μεγάλη, όπως π.χ., στην περίπτωση βλάβης στο εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδο²²⁵.

- β) Επανάληψη PTCA μετά από επαναστένωση stent: η αντιμετώπιση της επαναστένωσης εντός του stent είναι εξαιρετικά δυσχερής, ιδιαίτερα αν είναι διάχυτη και αφορά το σώμα του. Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του προβλήματος (τοποθέτηση επί πλέον "sandwiched" stent, περιστροφική αθηρεκτομή, τοπική ακτινοβολία με β ή γ-ακτινοβολία "βραχυθεραπεία"²²⁶, επικαλυμμένα stents), καμιά όμως δεν έχει επιτύχει τη λύση στο πρόβλημα. Ελπιδοφόρα φαίνεται η χρήση stents επικαλυμμένων με rapamycin ή ταξόλη που πέτυχαν στις μέχρι στιγμής κλινικές δοκιμές εξαιρετικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την επαναστένωση²²⁷.

4. Επανεγχείρηση: Δεύτερο CABG (Redo Bypass)



- Ο Fitzgibbon GM και συν²²⁸ παρακολούθησαν 1,388 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρώτο Bypass (1388) ή Redo Bypass (234) από το 1969 μέχρι το 1994 και η περιεγχειρητική θνησιμότητα που παρατήρησαν ήταν 1.4% για την πρώτη εγχείρηση και 6.6% για τη δεύτερη. Οι Christenson JT και συν²²⁹ βρήκαν ότι αν η Redo Bypass γίνει τον πρώτο χρόνο έχει ακόμα μεγαλύτερη θνησιμότητα μέχρι 18%.

5. Επα- επανεγχείρηση: Τρίτο CABG (Reredo Bypass)

- Ακόμη δυσμενέστερη είναι η περιεγχειρητική θνησιμότητα της τρίτης εγχείρησης που ξεκινάει από 6-7% για τους νεώτερους σε ηλικία ασθενείς για να φθάσει μέχρι και 14% για ηλικίες >70 ετών^{228,230,231}.

6. Μεταμόσχευση καρδιάς

- Εκτός από τα προφανή μειονεκτήματα είναι εξαιρετικά δυσεύρετα και τα απαραίτητα μοσχεύματα.

3.2.10 ΕΝΔΟΑΟΡΤΙΚΗ ΑΝΤΛΙΑ (IABP)

Πραγματική ανθεκτική στηθάγχη που χρήζει ενδοαορτική αντλία δεν είναι συνήθης²³². Η ενδοαορτική αντλία συνήθως χρησιμοποιείται πριν ή κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας με σκοπό να συνεχιστεί σ' όλη τη διάρκεια της επαναγγείωση. Επιτρέπει την ασφαλή διενέργεια της στεφανιογραφίας και διασφαλίζει στον ασθενή καλύτερες συνθήκες κατά την επαναγγείωση όταν χρησιμοποιείται σε κέντρα χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη²³³.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η πρώιμη περιεγχειρητική θεραπεία με ενδοαορτική αντλία αντήθησης μειώνει την θνητότητα σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου CABG. Επίσης μειώθηκαν δραματικά τα



περιεγχειρητικά έξοδα και η διάρκεια παραμονής των ασθενών στη μονάδα εμφραγμάτων μειώθηκε κατά 34% (από 3.5 σε 2.3 ημέρες)²³⁴.

Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η μετεγχειρητική καρδιακή λειτουργία (καρδιακός δείκτης και καρδιακή παροχή) είναι σημαντικά βελτιωμένη με την ενδοαορτική αντλία και οδηγεί σε καλύτερη έκβαση²³⁵.

3.2.11 ΑΘΗΡΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ PCI

Αν και η διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων με μπαλόνι (PTCA) σχετίζεται με περίπου 89% επιτυχία διάνοιξης της βλάβης, η επαναστένωση παραμένει σημαντικό πρόβλημα. Νέες επεμβατικές μέθοδοι όπως οι κατευθυνόμενη αθηρεκτομή (directional atherectomy), περιστροφική αθηρεκτομή (rotablation), καθετηριασμός με διαυλική εξαγωγή (transluminal extraction catheterization), τοπική ακτινοβολία με γ-ακτινοβολία "βραχυθεραπεία" (brachytherapy), στεφανιαία αγγειοπλαστική με laser (laser coronary angioplasty), υπερηχογραφική διαδερμική διάνοιξη αποφραγμένων φλεβικών μοσχευμάτων και οι διάφορες (επικαλυμμένα ή όχι με φάρμακα ή ακόμα με φλέβα, η τοποθέτηση επι πλέον "sandwiched" stent κτλ) ενδοστεφανιαίες προσθέσεις (coronary stenting), όλες έχουν χρησιμοποιηθεί σε προσπάθεια να βελτιώσουν τα ποσοστά επαναστένωσης σε συγκεκριμένες περιπτώσεις²³⁶⁻²⁴³. Με την εξαίρεση των stents, οι περισσότερες μέθοδοι δεν έχουν δείξει, στο σύνολό τους, μείωση των επαναστενώσεων. Ειδικά, όμως, τα επικαλυμμένα με φάρμακα stents (drug eluting stents, με rapamycin, taxol, sirolimus) φαίνεται ότι θα φέρουν επανάσταση στην μείωση και πιθανή εξάλειψη της επαναστένωσης²⁴⁴.



Αρκετές πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει τα καλά αποτελέσματα της στεφανιαίας αθηρεκτομής σε επιλεγμένες ομάδες στεφανιαίων ασθενών. Στη μελέτη EPIC, ωστόσο, υψηλού κινδύνου ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που είχαν υποβληθεί σε κατευθυνόμενη στεφανιαία αθηρεκτομή είχαν μεγαλύτερη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε PTCA²⁴⁵.

3.2.12 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Σε ασθενείς με έντονη στηθάγχη που δεν είναι κατάλληλοι για αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη η διαδερμική μυοκαρδιακή επαναγγείωση με laser (transmyocardial laser revascularization) είναι μια υποσχόμενη μέθοδος, ασφαλής, χωρίς να επηρεάζει τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου. Η διάνοιξη διαύλων με χρήση Laser, που γίνεται πλέον σχετικά εύκολα, επεμβατικά χωρίς ανοιχτή εγχείρηση, δεν γνωρίζουμε πως λειτουργεί, και η συμπτωματική ανακούφιση που προκαλεί σε ποσοστό ασθενών δεν είναι γνωστό αν οφείλεται στη διάνοιξη των διαύλων, σε νεοαγγειογένεση ή σε καταστροφή αισθητικών νευρικών απολήξεων. Από 4 τυχαιοποιημένες μελέτες²⁴⁶⁻²⁴⁹, τρεις επιβεβαίωσαν τα καλά αποτελέσματα ως προς τη στηθάγχη.

Εναλλακτικές θεραπείες για την ανθεκτική στηθάγχη είναι ο ερεθισμός της σπονδυλικής στήλης²⁵⁰ και ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός νεύρων (TENS)²⁵¹. Από την άλλη μεριά, καινοτομίες στη στεφανιαία παράκαμψη όπως οι εγχειρήσεις χωρίς καρδιοαναπνευστική παράκαμψη κερδίζουν συνεχώς έδαφος²⁵².

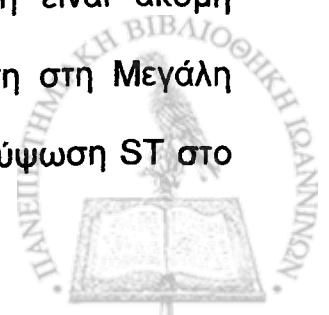


4. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Όλοι οι ασθενείς με ΑΣ δεν έχουν την ίδια πρόγνωση. Έτσι, αναπόφευκτα ο θεράπων ιατρός των ασθενών αυτών πρέπει να τους ξεχωρίζει ως προς τη πιθανότητα κινδύνου. Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη διαστρωμάτωση κινδύνου είναι ο βαθμός στεφανιογραφικής στένωσης, μορφολογία της αρτηριακής βλάβης, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η ύπαρξη διαλείπουσας μυοκαρδιακής ισχαιμίας και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Άλλοι ειδικοί παράγοντες κινδύνου είναι η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, η προηγούμενη χρήση β- αποκλειστών και η κατάσπαση του ST-διαστήματος στο ΗΚΓ²⁵³.

Η αθηροθρόμβωση (αγγειακή νόσος) είναι η πρώτη μεταξύ των αιτίων θανάτων παγκοσμίως. Σε αυτήν οφείλονται το 1/3 των θανάτων ετησίως. Ένας στους τέσσερις ασθενείς με στεφανιαία νόσο στη μελέτη CAPRIE (μέσος όρος ηλικίας των ασθενών: 62,5) είναι πολυαγγειακός. Ασθενείς με νόσο σε περισσότερες από 2 περιοχές του αγγειακού δικτύου αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού συμβάματος (ΑΕΕ, ΕΜ, θάνατο αγγειακής αιτιολογίας). Μετά το πρώτο ΕΜ ο συνολικός κίνδυνος για νέο ΕΜ ή θάνατο είναι 5-7 φορές μεγαλύτερος και συνεχής⁷².

Σε ασθενείς με ΑΣ η πρόγνωση, παρά την αντιαιμοπεταλιακή και αντιθρομβωτική αγωγή, δεν είναι καλή²⁵⁴. Ο κίνδυνος ΟΕΜ ή θανάτων είναι υψηλός: 5% στην διάρκεια νοσηλείας, 20% εντός 30 ημερών και 25% σε 6 μήνες²⁵⁵ ενώ σε ασθενείς με επιμένουσα ΑΣ η πρόγνωση είναι ακόμη χειρότερη. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική προοπτική μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανύψωση ST στο



ΗΚΓ υπήρχε μία πιθανότητα σε οκτώ για θάνατο ή νέο έμφραγμα μυοκαρδίου και μία σε τρεις για θάνατο, νέο έμφραγμα μυοκαρδίου, επιμένουσα ασταθής ("ανθεκτική") στηθάγχη ή επανεισαγωγή για ΑΣ σε 6 μήνες²⁵⁶.

Αυξημένες τιμές Τροπονίνης Τ και Ι, όπως ήδη αναφέρθηκε πιο πάνω, προβλέπουν μελλοντικά συμβάντα σε ασθενείς με ΑΣ. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση ασθενών με ΑΣ είναι δύο πρωτεΐνες οξείας φάσης, η C –αντιδρώσα πρωτεΐνη και αμυλοειδής -Α πρωτεΐνη ορού. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν δείχθει ότι είναι αυξημένες σε ασθενείς με ΑΣ και δυσμενή πρόγνωση ακόμα όταν η κρεατινική κινάση (CK) και τροπονίνη Τ ήταν φυσιολογικές²⁵⁷.

Επιπρόσθετα, τα στοιχεία από τις πολυκεντρικές μελέτες BARI και CABRI (PTCA vs CABG) έδειξαν δυσμενή μακροχρόνια πρόγνωση για τους διαβητικούς ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική, με την επιβίωση των τελευταίων να υστερεί περίπου 20% στο τέλος της εξαετίας σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με CABG^{207,209}. Η παρουσία του σακχαρώδους διαβήτη ως ανεξάρτητου δυσμενούς παράγοντα πρόγνωσης και στα δύο είδη επαναιμάτωσης επιβεβαιώθηκε επίσης από σειρά εργασιών²⁵⁸.



5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ

5.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ασθενείς με επιμένουσα ΑΣ πρέπει να αντιμετωπίζονται επεμβατικά⁵. Για την επιλογή μεταξύ PCI ή CABG ισχύουν αυτά που ήδη αναφέρθηκαν πιο πάνω στην επαναγγείωση σε ασθενείς με ΑΣ. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική αυτή είναι υψηλού κινδύνου και ως εκ τούτου ωφελούνται όπως έχει λεχθεί από την χρήση IV ανταγωνιστών των GP IIb/IIIa υποδοχέων των αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα στη μελέτη CAPTURE 1265 ασθενείς με ανθεκτική ΑΣ που έλαβαν abciximab σε συνδυασμό με PCI μειώθηκε σημαντικά το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με placebo και PCI⁷⁹. Τα συγκριτικά πλεονεκτήματα της χρησιμοποίησης stent επίσης μπορούν να βρουν εφαρμογή όπως και η χρήση ενδοαορτικής αντλίας.

5.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ ΣΕ ΚΕΝΤΡΑ ΧΩΡΙΣ Κ/Χ ΚΑΛΥΨΗ.

ΓΕΝΙΚΑ

Αν και ενδείκνυται η επεμβατική θεραπεία για την αντιμετώπιση της εμμένουσας ασταθούς στηθάγχης, συχνά υπολείπεται η χρήση της λόγω έλλειψης κατάλληλων νοσοκομειακών δομών (λιγότερο από 10% των νοσοκομείων της Ευρώπης έχουν τη δυνατότητα πραγματοποίησης



αγγειοπλαστικής και ακόμα λιγότερα έχουν επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη)²⁵⁹.

Σε νοσοκομεία χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη η θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης περιορίζεται σε μία από της εξής στρατηγικές: 1) επιμονή στη φαρμακευτική θεραπεία, 2) διαγνωστικός καθετηριασμός επιτόπου και επείγουσα μεταφορά σε κέντρο με καρδιοχειρουργικό τμήμα για περαιτέρω αντιμετώπιση, 3) μεταφορά σε κέντρα με καρδιοχειρουργική κάλυψη για διαγνωστικό καθετηριασμό και πιθανή επαναγγείωση ή 4) επιτόπου επεμβατική αντιμετώπιση στις περιπτώσεις όπου η αγγειοπλαστική θεωρείται εφικτή και επείγουσα μεταφορά σε καρδιοχειρουργικό κέντρο ασθενών με ανάγκη για αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

5.2.1 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

Η μεταφορά ασθενών με ασταθή στηθάγχη συνήθως δεν παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα σε γεωγραφικά συμπαγείς περιοχές²⁶⁰. Σε γεωγραφικά απομονωμένες περιοχές, ωστόσο, η μεταφορά είναι από προβληματική έως αδύνατη. Έτσι, είτε η επιμονή σε φαρμακευτική θεραπεία είτε η διαδερμική επεμβατική επαναγγείωση από έμπειρο προσωπικό σε μεμονωμένες μονάδες αγγειοπλαστικής θα μπορούσαν να είναι οι πιο ελκυστικές εναλλακτικές προσεγγίσεις.

Στη δεύτερη περίπτωση η μεταφορά σε χειρουργικό κέντρο θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μόνο στους ασθενείς που μετά το διαγνωστικό καθετηριασμό δείχθηκε ότι έχουν ανάγκη για καρδιοχειρουργική επέμβαση.

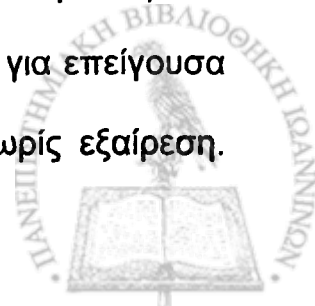


Επειδή η ανάγκη επαναγγείωσης σε ασθενείς με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη πρέπει να γίνει σε εύλογο χρονικό διάστημα, η αερομεταφορά θα ήταν η λογική προτίμηση για ασθενείς που μεταφέρονται από μακρυσμένες περιοχές. Αυτό ισχύει και για ασθενείς που χρειάζονται ενδο-αορτική αντλία. Η αερομεταφορά, όμως, ασθενών με ενδο-αορτική αντλία προϋποθέτει κατάλληλες δομές και οργάνωση (π.χ. εκπαιδευμένο προσωπικό συνοδείας)²⁶¹.

Η αερομεταφορά ασθενών με ασταθή στηθάγχη ακόμη και σε πολύ μεγάλες αποστάσεις (π.χ. υπερωκειάνια) φαίνεται να είναι καλά ανεκτή²⁶². Υπάρχουν δεδομένα ότι και πρόσφατα σταθεροποιημένοι ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου μπορούν να μεταφερθούν με ασφάλεια αεροπορικώς²⁶³. Ακόμη και η αερομεταφορά ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου για άμεση αγγειοπλαστική φαίνεται να είναι ασφαλής²⁶⁴⁻²⁶⁶. Σε όρισμένες, ωστόσο, περιπτώσεις η αερομεταφορά ασθενών με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου από ένα νοσοκομείο σε άλλο ίσως να μην πλεονεκτεί έναντι της οδικής μεταφοράς²⁶⁷.

5.2.2 PCI ΣΕ ΚΕΝΤΡΑ ΧΩΡΙΣ Κ/Χ ΚΑΛΥΨΗ (ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ)

Το 1988 η επιτροπή ομάδας εργασίας της ACC/AHA των Η.Π.Α. για τις κατευθυντήριες γραμμές (Guidelines) για τη διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων (PTCA) συνιστούσε ότι ειδική ομάδα καρδιοχειρουργικής να είναι διαθέσιμη εντός του νοσοκομείου για επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση σε όλες τις αγγειοπλαστικές χωρίς εξαίρεση.



Πραγματικά, τα πρώτα χρόνια των στεφανιαίων επεμβάσεων η επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη ήταν αυστηρά υποχρεωτική. Σήμερα, όμως, στη στάση της υποχρεωτικής καρδιοχειρουργικής κάλυψης αντιτίθεται μία νέα αντίληψη που προτείνει την λειτουργία μονάδων στεφανιαίων επεμβάσεων χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργικό τμήμα ("PCI without on-site surgical facilities").

Κρίσιμα ερωτήματα βιωσιμότητας τέτοιων μονάδων στεφανιαίων επεμβάσεων είναι 1) η ανάγκη χειρουργικής κάλυψης κατά την στεφανιαία αγγειοπλαστική και 2) ο κίνδυνος μεταφοράς ασταθών ασθενών. Καταγραφές στην Ευρώπη έχουν δείξει ότι η ανάγκη επείγουσας καρδιοχειρουργικής επέμβασης σωτηρίας κατά την αγγειοπλαστική ήταν 0.7% το 1994²⁶⁸, ενώ σήμερα υπολογίζεται ότι είναι σημαντικά χαμηλότερη λόγω βελτιωμένης τεχνολογίας και αυξανόμενης χρήσης των ενδοστεφανιαίων προσθέσεων (stents)²⁶⁹. Επίσης διαγνωστικές και θεραπευτικές ενέργειες σε επιλεγμένους σταθερούς^{270,271} και ασταθείς ασθενείς²⁷² πρόσφατα έχουν αναφερθεί να είναι επιτυχείς και ασφαλείς σε νοσοκομεία χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη, ενώ τα αποτελέσματα πρωτογενούς αγγειοπλαστικής εκτελεσμένης σε μικρές ανεξάρτητες μονάδες ήταν συγκρίσιμα με αυτά των κέντρων με επιτόπου καρδιοχειρουργικές εγκαταστάσεις²⁷³⁻²⁷⁸.



6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΕΝΑ

Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη δεν υπάρχει αναφορά στη βιβλιογραφία για την ασφάλεια ή μη της αγγειοπλαστικής σε απομονωμένα νοσοκομεία χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη. Δεν είναι γνωστό εάν υπερέχει η επεμβατική της φαρμακευτικής αντιμετώπισης κάτω από αυτές τις συνθήκες. Το ίδιο ισχύει ακόμα και για ασθενείς με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη που έχουν ένδειξη για άμεσο καθετηριασμό με στόχο την άμεση επαναγγείωση.

Ο σκοπός της μελέτης TRUCS (Treatment of Refractory Unstable angina in geographically isolated areas without Cardiac Surgery) ήταν να συγκρίνουμε την επεμβατική (επιτόπου αγγειοπλαστική ή επείγουσα αερομεταφορά για αορτοστεφανιαία παράκαμψη) με την συντηρητική (επίμονη φάρμακευτική) αγωγή στην αντιμετώπιση ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη σε γεωγραφικά απομονωμένα νοσοκομεία χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη.



7. ΜΕΘΟΔΟΙ

7.1 ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη Τμήμα 3 ήταν μια ηχογραφημένη, προληπτική μελέτη που συνέταξε η Γενική Διεύθυνση Έρευνας και Συστημάτων, με τη βοήθεια της ομάδας εργασίας που συγκροτήθηκε για την μελέτη της κτηνοτροφίας (εργαστήριο-υπαίθρου). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Βορειοδυτική Ελλάδα και ελάμβανε μέρος δύο υπόχρηνοι Έλληνες Έργο 30 000 ευρώ ήταν το Πανεπιστήμιο Παιδείας. **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ** Η μελέτη διήρκεσε πέντε μήνες από τον Οκτώβριο του 1996 μέχρι τον Φεβρουάριο του 1997. Κατά τη διάρκεια της μελέτης πραγματοποιήθηκαν δύο κύριες φάσεις: η μελέτη πεδίου και η μελέτη εργαστηρίου. Η μελέτη πεδίου πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της μελέτης, όπου οι ερευνητές παρακολούθησαν την ανάπτυξη των ζώων και την κατάσταση της υγείας τους. Η μελέτη εργαστηρίου πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Παιδείας, όπου οι ερευνητές πραγματοποίησαν αναλύσεις των δειγμάτων που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης πεδίου. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια της ομάδας εργασίας που συγκροτήθηκε για την μελέτη της κτηνοτροφίας (εργαστήριο-υπαίθρου). Η μελέτη διήρκεσε πέντε μήνες από τον Οκτώβριο του 1996 μέχρι τον Φεβρουάριο του 1997. Κατά τη διάρκεια της μελέτης πραγματοποιήθηκαν δύο κύριες φάσεις: η μελέτη πεδίου και η μελέτη εργαστηρίου. Η μελέτη πεδίου πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της μελέτης, όπου οι ερευνητές παρακολούθησαν την ανάπτυξη των ζώων και την κατάσταση της υγείας τους. Η μελέτη εργαστηρίου πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Παιδείας, όπου οι ερευνητές πραγματοποίησαν αναλύσεις των δειγμάτων που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης πεδίου.



7. ΜΕΘΟΔΟΙ

7.1 ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη TRUCS ήταν μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που συνέκρινε μια επεμβατική έναντι μιας συντηρητικής στρατηγικής και η ανάλυση της διεξήχθη με την αρχή της «πρόθεσης θεραπείας» (intention-to-treat). Η μελέτη οργανώθηκε στη Βορειοδυτική Ελλάδα και έλαβαν μέρος τα δύο υπάρχοντα Γενικά Περιφερειακά Νοσοκομεία. Το ένα νοσοκομείο ήταν το Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων στο οποίο υπάρχει πλήρες καρδιακό αιμοδυναμικό εργαστήριο και το άλλο ήταν το Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων "Γ. Χατζηκώστα" το οποίο δεν είχε επιτόπου αιμοδυναμικό εργαστήριο αλλά απέχει μόνο λίγα λεπτά οδικώς. Τα δύο νοσοκομεία καλύπτουν πληθυσμό 380.000 κατοίκων της περιοχής. Το διάστημα που έλαβε χώρα η μελέτη δεν υπήρχε καρδιοχειρουργική μονάδα σε κανένα από τα δύο νοσοκομεία. Η περιοχή είναι γεωγραφικά απομονωμένη (480 χιλιόμετρα, 6 ώρες απόσταση οδήγησης και μια ώρα απόσταση αερομεταφοράς από το πλησιέστερο καρδιοχειρουργικό κέντρο). Η μελέτη TRUCS άρχισε την εγγραφή ασθενών την 1^η Μαρτίου του 1997 αφού είχε εγκριθεί το πρωτόκολλο από τις επιτροπές δεοντολογίας των δύο συμμετεχόντων νοσοκομείων. Η εγγραφή ασθενών τελείωσε την 31^η Οκτωβρίου του 1998. Την ευθύνη της επίβλεψης της σωστής λειτουργίας της εργασίας σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης όπως και του ελέγχου, του ορισμού και της κρίση των συμβαμάτων κατά την διάρκεια της μελέτης είχε η

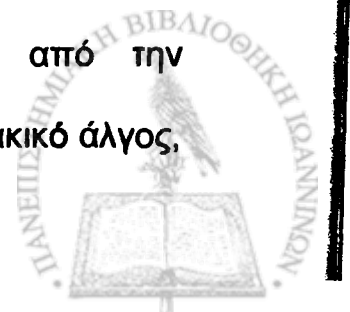


Κεντρική Επιτροπή που αποτελούνταν από τον διευθυντή και καθηγητή της καρδιολογικής κλινικής του Π.Π.Γ.Ν.Ι., τον υπεύθυνο του αιμοδυναμικού εργαστηρίου και τον υποψήφιο διδάκτορα και συγγραφέα της μελέτης.

7.2 ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Κατάλληλοι ασθενείς ήταν αυτοί που εισήχθηκαν στη μονάδα εμφραγμάτων με κλάση IIIb (πρωτοπαθής ασταθής στηθάγχη κλάση III κατά Braunwald) και IIIc (μετεμφραγματική ασταθής στηθάγχη κλάση III κατά Braunwald) ασταθή στηθάγχη, που δεν υπέστησαν νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο εντός των πρώτων 48 ωρών μετά την εισαγωγή τους και που στη συνέχεια ανέπτυξαν επιμένουσα ασταθή στηθάγχη.

Η ασταθής στηθάγχη κλάση III κατά Braunwald είναι η οξεία στηθάγχη με ένα ή περισσότερα επεισόδια στηθάγχης σε ηρεμία εντός του προηγούμενου 48ώρου. Πρωτοπαθής ασταθής στηθάγχη (Class B) ορίστηκε ως ασταθής στηθάγχη κλάση III κατά Braunwald σε έλλειψη προσδιοριζόμενης εξωκαρδιακής αιτίας υπεύθυνης για αυξανόμενη ισχαιμία σε ασθενείς που δεν έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου εντός των τελευταίων δύο εβδομάδων. Μετεμφραγματική στηθάγχη (Class C) ορίστηκε ως ασταθής στηθάγχη κλάση III κατά Braunwald εντός δύο εβδομάδων από επιβεβαιωμένο έμφραγμα μυοκαρδίου. Επιβεβαιωμένο έμφραγμα μυοκαρδίου προσδιορίστηκε από την εμφάνιση δύο από τα τρία συμβατικά κριτήρια – τυπικό θωρακικό άλγος,



διαγνωστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (νέο κύμα Q) ή αύξηση βιοχημικού δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης (συγκέντρωση CK-MB υψηλότερη του διαγνωστικού ορίου του νοσοκομείου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε μια μέτρηση).

Η επιμένουσα ασταθής στηθάγχη καθορίστηκε ως αδυναμία να είναι ασυμπτωματική (τυπικό θωρακικό άλγος διάρκειας περισσότερο των πέντε λεπτών με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις) παρά τη «μέγιστη» φαρμακευτική θεραπεία μετά από 48 ώρες έναρξης της θεραπείας ή ως επανάληψη του θωρακικού άλγους με ή χωρίς ΗΚΓ αλλοιώσεις κατά τη νοσηλεία. Ασθενείς που αρνήθηκαν τη συγκατάθεσή τους μετά από ενημέρωση αποκλείστηκαν.

Σε όλους τους ασθενείς το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε με διαθωρακικό υπέρηχοκαρδιογράφημα την πρώτη ημέρα εμφάνισης επιμένουσας ασταθούς στηθάγχης, εάν δεν είχε γίνει μέχρι την τότε νοσηλεία τους. Σε περίπτωση παραλείψεως ή αδυναμίας εξέτασης εκείνη την ημέρα ως κλάσμα εξωθήσεως θεωρήθηκε το πρώτο που μετρήθηκε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά την νοσηλεία του.



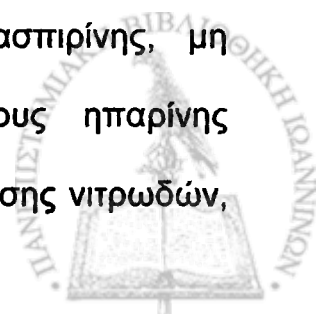
ΟΡΙΣΜΟΙ ΟΡΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.

- **Αερομεταφορά:** μεταφορά ασθενών με αεροπλάνο από το αεροδρόμιο των Ιωαννίνων προς Αθήνα με την μεσολάβηση του Ελληνικού Κέντρου Άμεσης Βοηθείας (ΕΚΑΒ) εντός 12 ώρου από την κλήση άμεσης βοήθειας.
- **Ασταθής στηθάγχη:** ορίστηκε ως το τυπικό θωρακικό άλγος σε ηρεμία ή σε μικρή προσπάθεια με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές για τα οποία χρειάστηκε νοσηλεία.
- **Επεμβατικός καρδιολόγος:** ο πιο έμπειρος καθετηριαστής με γνώση πραγματοποίησης PCI που δύναται να παραστεί άσχετα εάν εφημερεύει ο ίδιος ή όχι.
- **Επιμένουσα ασταθής στηθάγχη:** ασταθής στηθάγχη με επιμονή συμπτωμάτων (τυπικό θωρακικό άλγος διάρκειας περισσότερο των πέντε λεπτών με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις) παρά τη «μέγιστη» φαρμακευτική θεραπεία μετά από 48 ώρες έναρξης της θεραπείας ή που παρουσιάζει επανάληψη του θωρακικού άλγους με ή χωρίς ΗΚΓ αλλοιώσεις κατά τη νοσηλεία, παρά τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή.
- **Δευτερεύον τελικό σημείο:** η επανεισαγωγή για ασταθή στηθάγχη, ανάγκη για όψιμη στεφανιογραφία και όψιμη επαναγγείωση (αγγειοπλαστική και αορτοστεφανιαία παράκαμψη).
- **Έμφραγμα του μυοκαρδίου:** η εμφάνιση δύο από τα τρία συμβατικά κριτήρια – τυπικό θωρακικό άλγος, διαγνωστικό η-



λεκτροκαρδιογράφημα (νέο κύμα Q) ή αύξηση βιοχημικού δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης σύμφωνα με τους ακόλουθους ορισμούς. Για έμφραγμα μυοκαρδίου μη σχετιζόμενο με επεμβατική διαδικασία : συγκέντρωση CK-MB υψηλότερη αυτή του διαγνωστικού ορίου του νοσοκομείου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε μια μέτρηση (CK-MB: >25 IU και $\geq 6\%$ της CK). Για έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετιζόμενο με διαδερμική στεφανιαία επέμβαση: CK – MB, 1,5 φορές του διαγνωστικού ορίου του νοσοκομείου για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε μια μέτρηση. Μόνο η εμφάνιση νέων κυμάτων Q χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε σχέση με αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

- Διάρκεια νοσηλείας: από την ημέρα εισαγωγής έως την ημέρα εξόδου (συμπεριλαμβανόμενων των ημερών νοσηλείας μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη).
- Κλάση IIIB (πρωτοπαθής ασταθής στηθάγχη): ασταθής στηθάγχη κλάση III κατά Braunwald σε έλλειψη προσδιοριζόμενης εξωκαρδιακής αιτίας υπεύθυνης για αυξανόμενη ισχαιμία σε ασθενείς που δεν έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου εντός των τελευταίων δύο εβδομάδων
- Κλάση IIIC (μετεμφραγματική στηθάγχη): ασταθής στηθάγχη κλάση III κατά Braunwald εντός δύο εβδομάδων από επιβεβαιωμένο έμφραγμα μυοκαρδίου.
- Μέγιστη φαρμακευτική θεραπεία: συνδυασμός ασπιρίνης, μη κλασματοποιημένης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (επιλογή του θεράποντος ιατρού), ενδοφλέβιας έγχυσης νιτρωδών,



και χορήγησης ανταγωνιστών ασβεστίου και β-αποκλειστών, εκτός εάν υπήρχε αντένδειξη.

- Μείζονα συνδυασμένα καρδιακά συμβάματα: νέο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατος.
- Μη σταθεροποιημένοι ασθενείς: όλοι οι ασθενείς που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο κατά τη νοσηλεία. Επιπλέον, οι ασθενείς της ομάδας Β που παρέμειναν σε επιμένουσα ισχαιμική κατάσταση για πέντε ημέρες και για το λόγο αυτό χρειάστηκαν να υποβληθούν σε στεφανιογραφία κατά την νοσηλεία, δηλαδή, αντιμετωπίστηκαν στη συνέχεια επεμβατικά όμοια με την ομάδα Α.
- Non Q έμφραγμα μυοκαρδίου: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (με διαγνωστική αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης) και μη ύπαρξη νέων παθολογικών κυμάτων Q (ή κυμάτων R στη V1) σε διαδοχικά ηλεκτροκαρδιογραφήματα.
- Πρωτεύον τελικό σημείο : α) σταθεροποίηση κατά τη νοσηλεία, β) εμφάνιση μείζονων συνδυασμένων καρδιακών συμβάντων και γ) διάρκεια νοσηλείας.
- Συμπτωματικοί ασθενείς: ασθενείς με τυπικό θωρακικό άλγος διάρκειας περισσότερο των πέντε λεπτών με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις
- Σταθεροποίηση κατά την νοσηλεία: η μη εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου κατά τη νοσηλεία.



- Ομάδα Α: Όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην επεμβατική προσέγγιση θεραπείας και υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία επιτόπου στο αιμοδυναμικό εργαστήριο των Ιωαννίνων, την ημέρα που έγινε η διάγνωση της επιμένουσας ασταθούς στηθάγχης.
- Ομάδα Β: Όλοι οι ασθενείς με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη που τυχαιοποιήθηκαν στη συντηρητική προσέγγιση θεραπείας και συνέχισαν με φαρμακευτική θεραπεία με το αρχικό «μέγιστο» θεραπευτικό σχήμα και σταδιακά αυξανόμενη δόση των νιτρωδών και ανταγωνιστών ασβεστίου μέχρι να υπάρξουν συμπτωματική ανταπόκριση ή παρενέργειες στην αρτηριακή πίεση, εκτός εάν υπήρχε αντένδειξη.
- Όψιμη στεφανιογραφία και επέμβαση επαναγγείωσης: αυτή που πραγματοποιήθηκε μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.



7.3 ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

Κατάλληλοι ασθενείς που δεν αποκλείστηκαν τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: είτε σε ομάδα Α (επεμβατική προσέγγιση) είτε σε ομάδα Β (συντηρητική προσέγγιση). Η τυχαιοποίηση στις ομάδες έγινε με βάση την κλήρωση την ημέρα εισαγωγής.

7.4 ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν σε μονάδες εμφραγμάτων με κλάση IIIb και IIIc (κατά Braunwald) ασταθή στηθάγχη θεραπεύτηκαν για 48 ώρες με ασπιρίνη (100mg/ημ), μη κλασματοποιημένη (τιτλοποίηση βάση του aPTT σε 1,5-2,5 φορές της τιμής ελέγχου) ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ενοξαπαρίνη 1mg/kg, κάθε 12 ώρες) - (επιλογή του θεράποντος ιατρού), ενδοφλέβια έγχυση νιτρωδών (με ρυθμό αρχικά 5-10 μg/min και αύξηση κάθε 3-5 λεπτά μέχρι ώσπου να επιτευχθεί συμπτωματική ανταπόκριση ή παρενέργειες στην αρτηριακή πίεση), ανταγωνιστές ασβεστίου (αρχικά διλτιαζέμη 60mg t.i.d. με δυνατότητα αύξησης της δόσης μέχρι να έχουμε συμπτωματική ανταπόκριση ή παρενέργειες στην αρτηριακή πίεση) και β-αποκλειστές (μετοπρολόλη ή ατενολόλη σε δόσεις που μείωναν το σφυγμό ως τους 60/min μέχρι να έχουμε συμπτωματική ανταπόκριση ή παρενέργειες στην αρτηριακή πίεση), εκτός εάν υπήρχε αντένδειξη. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και φαρμακευτική αντιδιαβητική και υπολιπιδαιμική θεραπεία χορηγήθηκαν σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού. Στην πράξη επιθετική θεραπεία μείωσης λιπιδίων άρχιζε συνήθως μετά από 48



ώρες κατά το χρόνο όπου οι ασθενείς μεταφέρονταν στην κλινική σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού. Ασθενείς που παρέμειναν συμπτωματικοί (με ή χωρίς ΗΚΓ αλλοιώσεις) μετά από 48 ώρες αντιστηθαγγικής θεραπείας και ασθενείς της ομάδας Β που υποτροπίασαν τα συμπτώματα κατά την νοσηλεία χαρακτηρίστηκαν ως έχοντες επιμένουσα ασταθή στηθάγχη.

7.4.1 ΟΜΑΔΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Όλοι οι ασθενείς της ομάδας Α (επεμβατική προσέγγιση) υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία επιτόπου στο αιμοδυναμικό εργαστήριο των Ιωαννίνων, την ημέρα που έγινε η διάγνωση της επιμένουσας ασταθούς στηθάγχης. Το αιμοδυναμικό εργαστήριο βρισκόταν εντός του κτιριακού συγκροτήματος όπου νοσηλεύονταν ασθενείς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ενώ ασθενείς που νοσηλευόταν στο κοντινό Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Χατζηκώστα μεταφέρονταν με ασθενοφόρο και συνοδό ιατρό. Μετά από αυτό ακολούθησε άμεση επέμβαση επαναγγείωσης (δηλαδή, αγγειοπλαστική επιτόπου στα Ιωάννινα ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη στο εφημερεύον καρδιοχειρουργικό κέντρο μετά από αερομεταφορά στην Αθήνα). Για την μεταφορά ασθενών προς το αεροδρόμιο χρησιμοποιήθηκε ασθενοφόρο με συνοδό καρδιολόγο. Σε περίπτωση μεταφοράς με αντλία ενδαορτικής ανώθησης (IABP) ενημερωνόταν το ΕΚΑΒ ώστε να υπάρχει ιατρός του ΕΚΑΒ που να γνωρίζει τη χρήση του μηχανήματος. Η επιστροφή του IABP γινόταν σε δεύτερο χρόνο.



Επαναγγείωση συστήθηκε σε όλους τους ασθενείς με απόφραξη τουλάχιστον 70% της διαμέτρου οποιασδήποτε αρτηρίας που αιμάτωνε σημαντικό ποσοστό του μυοκαρδίου. Διαδερμική στεφανιαία επέμβαση συστήθηκε όπου υπήρχαν μία ή δύο αλλοιώσεις στόχων και αορτοστεφανιαία παράκαμψη προτιμήθηκε σε ασθενείς με νόσο τριών αγγείων ή στελέχους αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας^{13,14}.

Ενδοφλέβιοι αναστολείς των υποδοχέων IIb/IIIa (abciximab-0.25mg/kg IV μονομιάς (bolus) 10 min πριν αρχίσει η αγγειοπλαστική, αμέσως ακολουθούμενη από συνεχή IV έγχυση με ρυθμό 10 μg/min επί 12 ώρες), ενδοστεφανιαίες προσθέσεις, και ενδοαορτική αντλία χρησιμοποιήθηκαν ως επικουρική θεραπεία στη στεφανιαία αγγειοπλαστική, όπου χρειάστηκε, σύμφωνα με την κρίση του επεμβατικού καρδιολόγου.

7.4.2 ΟΜΑΔΑ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Όλοι οι ασθενείς της ομάδας Β (συντηρητική προσέγγιση) με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη μετά από 48 ώρες μέγιστης φαρμακευτικής αγωγής συνέχισαν με φαρμακευτική θεραπεία με το αρχικό «μέγιστο» θεραπευτικό σχήμα και σταδιακά αυξανόμενη δόση των νιτρωδών και ανταγωνιστών ασβεστίου μέχρι να υπάρξει συμπτωματική ανταπόκριση ή παρενέργειες στην αρτηριακή πίεση, εκτός εάν υπήρχε αντένδειξη. Η χρήση οξυγόνου και μορφίνης για έλεγχο των συμπτωμάτων γινόταν ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού. Οι ασθενείς που παρέμειναν σε επιμένουσα ισχαιμική κατάσταση για πέντε ημέρες (συμπτωματικοί ή/και με υποτροπή στηθάγχης, με ή χωρίς ΗΚΓ αλλοιώσεις), αντιμετωπίστηκαν στη συνέχεια



επεμβατικά (όμοια με την ομάδα Α). Αυτοί οι ασθενείς θεωρήθηκαν ως «μη σταθεροποιημένοι», άσχετα από την τελική έκβαση.

7.5 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Οι ασθενείς, αφότου εξήλθαν του νοσοκομείου, επανεξετάστηκαν μετά από ένα μήνα και στη συνέχεια μετά από δώδεκα μήνες στα εξωτερικά ιατρεία. Δόθηκαν απαντήσεις σε συγκεκριμένα ερωτήματα με βάση προκαθορισμένο ερωτηματολόγιο. Συγκεκριμένα, ερωτήθηκαν εάν είχαν επανεισαγωγή σε καρδιολογική κλινική και γιατί, εάν υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία ή επέμβαση επαναγγείωσης, εάν είχαν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου. Σημειώθηκε επίσης εάν υπήρξε θάνατος, και για το ποια ήταν η αιτία θανάτου, κατά την διάρκεια παρακολούθησης. Επίσης ερωτήθηκαν για τη φαρμακευτική αγωγή που ακολούθουσαν και εάν είχαν άλλα σημαντικά προβλήματα υγείας (π.χ. ένα καινούριο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κτλ). Για όσους ασθενείς δεν προσήλθαν για επανεξέταση, στοιχεία για το follow-up (επανεισαγωγές, όψιμη στεφανιογραφία, αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη και νέο καρδαγειακό συμβάν ως και τελική έκβαση) δόθηκαν δια τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους ίδιους (κατά προτίμηση) ή συγγενικά πρόσωπα ή εάν ήταν χρήσιμο από τον ιατρικό τους φάκελο (σε περίπτωση επανεισαγωγής) ή εάν προέκυπτε ανάγκη, πληροφορίες επιτρέπονταν να παρθούν ακόμη και από τον παραπέμποντα ή οικογενειακό ιατρό. Σε περίπτωση αδυναμίας επικοινωνίας με κανέναν από τους άνω και μη συμπλήρωση των στοιχείων παρακολούθησης ο ασθενής θεωρούνταν ότι απολέσθηκε κατά την παρακολούθηση για το αντίστοιχο διάστημα.



7.6 ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η σταθεροποίηση κατά τη νοσηλεία, μειζόνων συνδυασμένων καρδιακών συμβάντων (νέο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο) και διάρκεια νοσηλείας. Δευτερεύον τελικό σημείο ήταν: η επανεισαγωγή για ασταθή στηθάγχη, ανάγκη για όψιμη στεφανιογραφία και όψιμη επαναγγείωση (αγγειοπλαστική και αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Σταθεροποίηση καθορίστηκε ως η μη παρουσίαση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου κατά τη νοσηλεία. Επιπλέον, ασθενείς της ομάδας Β θεωρήθηκαν ως μη σταθεροποιημένοι εάν είχαν χρειαστεί στεφανιογραφία για επιμένοντα στηθαγχικά συμπτώματα κατά τη νοσηλεία. Έμφραγμα του μυοκαρδίου προσδιορίστηκε ως η εμφάνιση δύο από τα τρία συμβατικά κριτήρια – τυπικό θωρακικό άλγος, διαγνωστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (νέο κύμα Q) ή αύξηση βιοχημικού δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης σύμφωνα με τους ακόλουθους ορισμούς. Για έμφραγμα μυοκαρδίου μη σχετιζόμενο με επεμβατική διαδικασία : συγκέντρωση CK-MB υψηλότερη από αυτή του διαγνωστικού ορίου του νοσοκομείου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε μια μέτρηση. Για έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετιζόμενο με διαδερμική στεφανιαία επέμβαση: CK – MB, 1,5 φορές υψηλότερη του διαγνωστικού ορίου του νοσοκομείου για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε μια μέτρηση. Μόνο η εμφάνιση νέων κυμάτων Q χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση εμφραγμάτων του μυοκαρδίου μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Ασταθής στηθάγχη ορίστηκε ως το τυπικό θωρακικό άλγος σε ηρεμία ή σε μικρή προσπάθεια με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές για τα οποία χρειάστηκε νοσηλεία. Η διάρκεια νοσηλείας υπολογίστηκε από την ημέρα εισαγωγής έως την ημέρα εξόδου (συμπεριλαμβανόμενων των



ημερών νοσηλείας μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Όψιμη στεφανιογραφία και επέμβαση επαναγγείωσης ορίστηκε ως αυτή που πραγματοποιήθηκε μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

7.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν με την αρχή της «πρόθεσης θεραπείας» (intention-to-treat). Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση. Η δοκιμασία Student (t-test) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση μέσω των τιμών ποσοτικών μεταβλητών ενώ τα ποιοτικά χαρακτηριστικά κατηγοριών συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Chi square . Τιμές του $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.



8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης 719 συνεχείς ασθενείς εισήχθησαν με κλάση IIIb και IIIc ασταθή στηθάγχη. Εκατόν πενήντα δύο από τους 719 ασθενείς (21%) ανέπτυξαν συμπτώματα επιμένουσας ασταθούς στηθάγχης. Εκατόν σαράντα οκτώ από τους 152 κατάλληλους ασθενείς (άρρενες: 108, μέσης ηλικίας \pm SD: 62,6 \pm 9.5 χρονών) εγγράφηκαν στη μελέτη (επεμβατική στρατηγική: 76, συντηρητική στρατηγική: 72), ενώ 4 από τους 152 αρνήθηκαν να δώσουν συγκατάθεση μετά την ενημέρωσή τους και αποκλείστηκαν. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1.



Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε επεμβατική και συντηρητική αγωγή.

	Ομάδα Α Επεμβατική αγωγή (N=76)	Ομάδα Β Συντηρητική αγωγή (N=72)	Τιμή P P value
Ηλικία- χρ	62 ± 9	63 ± 10	NS
Αρρεν φύλο-αριθ. (%)	57 (76)	51 (71)	NS
Παράγοντες κινδύνου -αριθ. (%)			
Καπνιστής	26 (34)	20 (28)	NS
Πρώην καπνιστής	12 (16)	10 (14)	NS
Υπέρταση	41 (54)	38 (53)	NS
Υπερχοληστερολαιμία	40 (53)	40 (55)	NS
Σακχαρώδης διαβήτης	22 (29)	20 (28)	NS
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	24 (32)	21 (29)	NS
Συνοπάρχοντα νοσημάτων - αριθ. (%)			
Περιφερική αγγειοπάθεια	12 (16)	10 (14)	NS
Ιστορικό αγγειακό εγκεφαλικό	5 (7)	4 (6)	NS
Ιστορικό επεμβάσεων - αριθ. (%)			
Στεφανιογραφία	29 (38)	28 (39)	NS
Αγγειοπλαστική	12 (16)	10 (14)	NS
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη CABG	10 (13)	8 (11)	NS
Ταξινόμηση ασταθούς στηθάγχης κατά την εισαγωγή στην μελέτη (Braunwald classification)			
Class IIIb	59 (78)	57 (79)	NS
Class IIIc	17 (22)	15 (21)	NS
Λειτουργία αριστερής καρδιάς -αριθ (%)			
καλή	38 (50)	37 (51)	NS
μέτρια	26 (34)	23 (32)	NS
κακή	12 (16)	12 (17)	NS

NS; στατιστικώς μη σημαντικό non-statistically significant, ΣΝ ; στεφανιαία νόσος coronary artery disease,

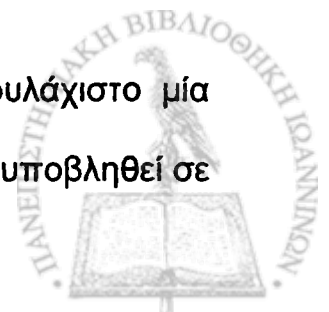


Οι περισσότεροι ασθενείς της μελέτης ήταν άνδρες: 76% στην ομάδα A και 71% στην ομάδα B έναντι γυναικών: 24% στην ομάδα A και 29% στην ομάδα B. Ο μέσος όρος ηλικίας όλων των γυναικών που έλαβαν μέρος ήταν μεγαλύτερος από τους άνδρες, 65.4 ± 7.6 : 62.6 ± 9.5 χρονών.

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, το 1/3 περίπου του πληθυσμού μελέτης ήταν καπνιστές ή πρώην καπνιστές, έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και είχαν οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Πάνω από τους μισούς έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση και υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματος. Ως καπνιστής ορίστηκε όποιος κάπνιζε πάνω από 3 τσιγάρα/ημέρα, ενώ ως πρώην καπνιστής όποιος είχε διακόψει το κάπνισμα πριν από ένα μήνα. Διαβητικοί θεωρήθηκαν όσοι έπαιρναν αντιδιαβητική αγωγή ή είχαν στο παρελθόν, ή την ημέρα εισαγωγής, τιμές γλυκόζης νηστείας $>200\text{mg/dl}$. Ασθενείς με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης θεωρήθηκαν αυτοί που έπαιρναν αντιλιπιδαιμική αγωγή ή είχαν τιμές ολικής χοληστερόλης την ημέρα εισαγωγής πάνω από 240mg/dl . Υπερτασικοί θεωρήθηκαν όσοι ήταν υπό αγωγή με οποιαδήποτε αντιυπερτασικά φάρμακα.

Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών είχαν ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (τεκμηριωμένο με αξονική τομογραφία ή διάγνωση μετά από νοσηλεία σε παθολογική ή νευρολογική κλινική): 7% στην ομάδα A και 6% στην ομάδα B. Ενώ 16% και 14%, αντίστοιχα, αναφέρανε διαλείπουσα χλωρότητα ή είχαν τεκμηριωμένη στένωση καρωτίδων $>70\%$ (=περιφερική αγγειοπάθεια).

Τα δύο πέμπτα περίπου των ασθενών είχαν κάνει τουλάχιστο μία στεφανιογραφία στο παρελθόν. Ενώ πάνω από τους 1/4 είχαν υποβληθεί σε



επέμβαση επαναγγείωσης :16% και 14% αγγειοπλαστική και 13% και 11% CABG στις ομάδες A και B αντίστοιχα.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελέστηκε από 80% περίπου ασθενών με πρωτοπαθή ασταθή στηθάγχη (IIIb) και 20% περίπου μετεμφραγματική ασταθή στηθάγχη (IIIc), κατά την ημέρα εισαγωγής. Οι μισοί είχαν καλή συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξωθήσεως, EF, > 55%) ενώ το 1/3 περίπου είχαν ήπια επηρεασμένη συσταλτικότητα (EF 45-55%) και οι υπόλοιποι είχαν κακή συσπαστικότητα (EF<45%) όπως εκτιμήθηκε με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα.

8.2 ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αρχική φαρμακευτική αντιμετώπιση στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια (Πίνακας 2). Όλοι οι ασθενείς της ομάδας A υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, 40 από τους 76 (53%) υποβλήθηκαν σε επείγουσα στεφανιαία αγγειοπλαστική, 19 από τους 76 (25%) μεταφέρθηκαν με επείγουσα αερομεταφορά για αορτοστεφανιαία παράκαμψη και 17 από τους 76 (22%) συνέχισαν με φαρμακευτική θεραπεία (Πίνακας 2). Αν και η πρόθεση ήταν να αντιμετωπιστούν όλοι οι ασθενείς της ομάδας B με φαρμακευτική θεραπεία, 27 από τους 72 (38%) αντιμετωπίστηκαν επεμβατικά λόγω επίμονων συμπτωμάτων [στεφανιογραφία: 27 (38%), στεφανιαία αγγειοπλαστική: 23 (32%), αορτοστεφανιαία παράκαμψη μετά από επείγουσα αερομεταφορά: 4(6%)] (Πίνακας 2).



Πίνακας 2. Ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση ασθενών της μελέτης.

	Ομάδα Α Επεμβατική αγωγή (N=76)	Ομάδα Β Συντηρητική αγωγή (N=72)	Τιμή P P value
Αρχική φαρμακευτική θεραπεία - αριθ (%)			
Ασπρίνη	71 (93)	65 (90)	NS
Ηπαρίνη IV	56 (76)	55 (76)	NS
Ηπαρίνη LMW	13 (17)	10 (14)	NS
Νιτρώδη IV	76 (100)	72 (100)	NS
β- αποκλειστής	52 (68)	51 (71)	NS
Ανταγωνιστής ασβεστίου	51 (67)	50 (70)	NS
α-MEA	19 (25)	17 (24)	NS
Στατίνη	14 (18)	17 (24)	NS
Διουρητικό	6 (8)	6 (8)	NS
Δακτιλίτιδα	3 (4)	4 (6)	NS
Στεφανιογραφία - αριθ (%)	76 (100)	38 (53)	0.00001
Επαναγγείωση - αριθ (%)			
Αγγειοπλαστική	40 (53)	23 (32)	0.013
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	19 (25)	4 (6)	0.0011

NS; στατιστικώς μη σημαντικό. LMW; μικρού μοριακού βάρους. IV; ενδοφλέβια.



8.3 ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ IIb/IIIa ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ, ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΠΡΟΣΘΕΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΝΔΟΑΟΡΤΙΚΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ.

Οι αναστολείς IIb/IIIa (Αμπσιξιμάμπη), ως επικουρική θεραπεία στην διαδερμική επαναγγείωση, χρησιμοποιήθηκαν σε 38/40 (95%) ασθενών της ομάδας Α και σε 22/23 (96%) ασθενών της ομάδας Β. Ενδοστεφανιαίες προσθέσεις τοποθετήθηκαν σε 33/40 (85%) των ασθενών της ομάδας Α και 20/23 (85%) των ασθενών της ομάδας Β, ενώ ενδοαορτική αντλία χρησιμοποιήθηκε σε 3/40 (7.5%) των ασθενών της ομάδας Α. Αναλυτικά ενδοαορτική αντλία χρησιμοποιήθηκε σε 2 ασθενείς κατά την επείγουσα PTCA: α) σε άνδρα 69 ετών με νόσο 3 αγγείων χειρουργημένο, κλάσμα εξωθήσεως 20%, με πλήρη απόφραξη μοσχεύματος της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας και σημαντικές στενώσεις στα φλεβικά μοσχεύματα του πρόσθιου κατιόντα και της αριστερής περισπωμένης στεφανιαία αρτηρίας – έγινε PCI στα δύο αυτά φλεβικά μοσχεύματα και ακολούθησε εμφύτευση απινιδιστή και β) σε γυναίκα 78 ετών με νόσο 3 αγγείων και νόσο στελεχους- έγινε PCI και τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προσθέσεων στο στέλεχος (50% στένωση) και περισπωμένη (90% στένωση). Ο τρίτος ασθενείς (άνδρας 70 ετών) χρειάστηκε την ενδοαορτική αντλία λόγω καρδιογενούς καταπληξίας κατά την επείγουσα αερομεταφορά για CABG.

8.4 ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ένας άντρας ασθενής που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα Α ανέπτυξε επιμένουσα ΑΣ αλλά από παραδρομή αντιμετωπίστηκε συντηρητικά (εξορισμού θα έπρεπε να είχε αντιμετωπιστεί επεμβατικά). Επίσης άλλος ένας άντρας που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα Β αντιμετωπίστηκε επεμβατικά χωρίς



να ενημερωθούν οι υπεύθυνοι της μελέτης. Κανείς από τους δύο δεν παρουσίασε πρωτεύον συμβάν κατά τη νοσηλεία. Αποφασίστηκε από την κεντρική επιτροπή της μελέτης να συμπεριληφθούν στην μελέτη κανονικά (ως άτομα της ομάδας Β και ομάδας Α αντίστοιχα) και το follow-up έγινε όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο της εργασίας. Στη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης κανείς από τους δύο δεν υπέστη θάνατο ή οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

Τα στοιχεία της παρακολούθησης όλων των ασθενών της μελέτης συγκεντρώθηκαν με τον προβλεπόμενο τρόπο και κανείς δεν "χάθηκε από την μελέτη". Συγκεκριμένα 126 από τους 148 ασθενείς της μελέτης (85%) επανεξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία. Για τους ασθενείς που δεν προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία τα στοιχεία της επανεξέτασης πάρθηκαν δια τηλεφωνικής συνομιλίας με τους ίδιους σε 9 (6%) περιπτώσεις και δια τηλεφωνικής συνομιλίας με συγγενικά πρόσωπα σε 10 (7%) περιπτώσεις, ενώ στοιχεία από τον ιατρικό φάκελο ή θερράποντα ιατρό σε 3 (2%) περιπτώσεις.

8.5 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΕΛΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ

Η ανάλυση των τελικών σημείων αναγράφεται περιληπτικά στον Πίνακα 3.



Πίνακας 3. Ανάλυση μειζόνων και ελασσόνων συμβάντων των δύο ομάδων θεραπείας.

	Ομάδα Α Επεμβατική αγωγή (N=76)	Ομάδα Β Συντηρητική αγωγή (N=72)	Τιμή P P value
Ενδονοσοκομειακή έκβαση			
-no (%)			
Σταθεροποίηση	73 (96)	31 (43)	0.0001
Μη θανατηφόρο ΕΜ	2 (2.6)	3 (4.2)	NS
Θάνατος	1 (1.3)	6 (8.3)	0.046
Συνδυασμένη έκβαση	3 (3.9)	9 (12.5)	0.053
Ημέρες νοσηλείας	11.4±6.3	12.4±8.0	NS
Έκβαση σε 30 ημέρες -no (%)			
Μη θανατηφόρο ΕΜ	2(2.6)	3(4.2)	NS
Θάνατος	2(2.6)	8(11.1)	0.030
Συνδυασμένη έκβαση	4(5.3)	11(15.3)	0.031
Έκβαση σε 12 μήνες-no (%)			
Μη θανατηφόρο ΕΜ	3(3.9)	3(4.2)	NS
Θάνατος	3(3.9)	9(12.5)	0.053
Συνδυασμένη έκβαση	6(7.9)	12(16.7)	NS
Επανεισαγωγή ΑΣ	13(17.1)	17(23.6)	NS
Όψιμη Στεφανιογραφία *	18 (23.6)	17 (23.6)	NS
Όψιμη Αγγειοπλαστική *	12 (15.8)	8(11.1)	NS
Όψιμη Αορτοστεφανιαία παράκαμψη *	6 (7.9)	9(12.5)	NS

ΕΜ; έμφραγμα μυοκαρδίου; ΑΣ ασταθής στηθάγχη * Στεφανιογραφία, αγγειοπλαστική και αορτοστεφανιαία παράκαμψη μετά την αρχική εισαγωγή. NS; στατιστικώς μη σημαντικό.



Ενδονοσοκομειακή σταθεροποίηση επιτεύχθηκε σε 73 από τους 76 (96%) ασθενείς της ομάδας A και 31 από τους 72 (43%) της ομάδας B ($p=0.0001$). Κατά τη διάρκεια νοσηλείας ο αριθμός συνδυασμένων μειζόνων συμβάντων στην ομάδα A ήταν 3.9% [3 μείζονα καρδιακά συμβάντα (1 θάνατος και 2 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου)] έναντι 12.5% [9 μείζονα καρδιακά συμβάντα (6 θάνατοι και 3 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου)] στην ομάδα B ($p=0.053$). Στις 30 ημέρες το ποσοστό των μειζόνων συμβάντων ήταν ουσιαστικά σημαντικά λιγότερο στην επεμβατικά αντιμετωπισμένη ομάδα σε σχέση με την συντηρητική [4 (5.2%) έναντι 11 (15.3%)], $p=0.031$), ενώ από την έξοδο μέχρι 30 ημέρες το ποσοστό των συνδυασμένων γεγονότων ήταν παρόμοιο στις 2 ομάδες [1 (1.3%), έναντι 2 (2.8%), $p=NS$]. Στους 12 μήνες η θνητότητα και τα ποσοστά των συνδυασμένων μειζόνων συμβάντων ήταν λιγότερα στην επεμβατική ομάδα [3 (3.9%) έναντι 9 (12.5%) $p=0.053$ και 6 (7.9%) έναντι 12 (16.7%) $p=NS$], αν και μη στατιστικώς σημαντικά. Όλοι οι θάνατοι των ασθενών κατά την διάρκεια της μελέτης οφείλονταν σε καρδιαγγειακά αίτια.

Η διάρκεια της νοσηλείας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων [ομάδα A: 11.4 ± 6.3 έναντι ομάδας B: 12.4 ± 8.0 ημέρες αντίστοιχα ($p=NS$). Ο μέσος χρόνος για ανάρρωση μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη ήταν $9,0 \pm 3.9$ ημέρες.

Στον επανέλεγχο των 12 μηνών οι ομάδες A και B είχαν παρόμοιους ρυθμούς επανεισαγωγής [13 (17.1%) έναντι 17 (23.6%), $p=NS$] και η ανάγκη για όψιμη στεφανιογραφία [18 (23.6%) έναντι 17 (23.6%), $p=NS$], στεφανιαία



αγγειοπλαστική [12 (15.8%) έναντι 8 (11.1%), $p=NS$] και αορτοστεφανιαία παράκαμψη [6 (7.9%) έναντι 9 (12.5%) $p=NS$].

8.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΜΕΙΖΟΝΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

Στην ομάδα Α κατά τη νοσηλεία υπήρξαν:

α) ένας θάνατος (γυναίκα 79 ετών που εισήχθηκε στην μελέτη με μετεμφραγματική στηθάγχη, κατά την στεφανιογραφία (νόσο 3 αγγείων) υπέστη σοβαρό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (για αυτό το λόγο συνέχισε με φαρμακευτική θεραπεία και όχι αερομεταφορά για CABG) και πέθανε 5 ημέρες αργότερα και

β) 2 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (EM με κύμα Q :1, EM χωρίς κύμα Q :1, σε άνδρες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTCA δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και φλεβικού μοσχεύματος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας αντίστοιχα).

Στην ομάδα Β υπήρξαν:

α) Έξι ενδονοσοκομειακοί θάνατοι (4 πριν οποιαδήποτε επέμβαση και 2 μετά από επιτόπου αγγειοπλαστική)

Από τους 4 θανάτους σε ασθενείς χωρίς επέμβαση επαναγγείωσης κατά την νοσηλεία δύο οφείλονται σε θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (μία ασθενής 83 ετών με ιστορικό ανευρύσματος θωρακικής αορτής και ένας άνδρας 61 ετών που έπαθε το έμφραγμα και ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό κατά την στεφανιογραφία), ένας σε θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό



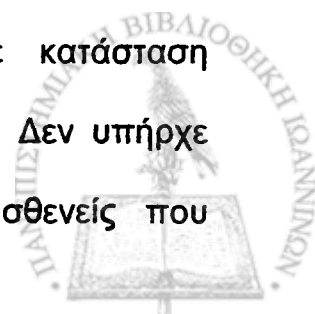
επεισόδιο μετά από θρομβόλυση για οξύ ΕΜ, και ένας (άνδρας 86 ετών) σε ανακοπή μετά από ασταθή στηθάγχη με υφέσεις και εξάρσεις για 12 ημέρες.

Από τους 2 στους οποίους έγινε επιτόπου PTCA (γυναίκα 58 και άνδρας 62 -και οι δύο με νόσο 3 αγγείων) ο πρώτος θάνατος οφειλόταν σε οξύ ΕΜ ενώ ο δεύτερος ασθενής μετά PCI στη δεξιά στεφανιαία και χρήση αμπσιξιμάμης έπαθε σοβαρή γαστρορραγία και στη συνέχεια οξύ ΕΜ και ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό.

β) Τρεις ασθενείς με μη θανατηφόρα εμφράγματα (με κύμα Q :2, χωρίς κύμα Q :1) κατά τη νοσηλεία (όλοι πριν από επεμβατικό χειρισμό-δηλαδή ούτε στεφανιογραφία, επιτόπου PC ή μεταφορά για CABG).

Συνολικά 63 ασθενείς (ομάδα A: 40, ομάδα B: 23) υποβλήθηκαν σε επιτόπου επείγουσα PCI κατά την αρχική νοσηλεία. Έτσι, η συνολική επίπτωση των ενδονοσοκομειακών θανάτων και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου που σχετίζονταν με επείγουσα αγγειοπλαστική στις 2 ομάδες ασθενών ήταν 3.1% (2/63 - και οι δύο από την ομάδα B) και 3.1% (2/63 - και οι δύο από την ομάδα A) αντίστοιχα (ο ένας θάνατος και τα δύο μη θανατηφόρα εμφράγματα σχετίζονταν άμεσα με την επείγουσα PTCA ενώ ο δεύτερος θάνατος συνέβη αιφνίδια 4 ημέρες μετά την επέμβαση). Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που απεβίωσαν ενδονοσοκομειακά και τους έγινε στεφανιογραφία (4/7) είχαν νόσο 3 αγγείων.

Κανείς ασθενής δεν υπέστη μείζονα καρδιακά συμβάματα κατά την αερομεταφορά ενώ ένας από αυτούς μεταφέρθηκαν σε κατάσταση καρδιογενούς καταπληξίας και χρειαζόταν ενδοαορτική αντλία. Δεν υπήρχε ανάγκη για επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε ασθενείς που



υποβλήθηκαν σε επιτόπου αγγειοπλαστική. Κανείς από τους 23 ασθενείς (ομάδα A:19, ομάδα B:4) που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν υπέστηκε ενδονοσοκομειακό θάνατο. Ωστόσο 2 από τους 23 ασθενείς (και οι δύο από την ομάδα A) απεβίωσαν σύντομα μετά την έξοδό τους, στην 28^η και 32^η ημέρα λόγω περιεγχειρητικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Αναφορά στα μείζονα συμβάματα για 12 μήνες παρουσιάζονται και στους πίνακες 4-8.



Πίνακας 4. Ανάλυση Ενδονοσοκομειακών θανάτων.

Αρχικά ασθενούς	Ηλικία	Φύλο	Ομάδα	Ευρήματα Σ/Φ	Αιτία θανάτου
Π.Ε.	79	Γυναίκα	A	3VD	Ισχαιμικό Α.Ε.Ε. κατά Σ/Φ
Ρ.Ε	83	Γυναίκα	B	Δεν έγινε	OEM
Κ.Γ.	58	Γυναίκα	B	3VD	Καρδιακή ανακοπή 4 ημέρες μετά PTCA
Ε.Μ.	74	Ανδρας	B	Δεν έγινε	Αιμορραγικό Α.Ε.Ε. μετά θρομβόλυση για OEM.
Ι.Μ.	61	Ανδρας	B	3VD	OEM-ΗΜΔ κατά την Σ/Φ
Θ.Κ.	86	Ανδρας	B	Δεν έγινε	Καρδιακή ανακοπή την 12 ημέρα.
Β.Π.	62	Ανδρας	B	3VD	Γαστρορραγία μετά PTCA και στη συνέχεια θανατηφόρο OEM.

Σ/Φ: στεφανιογραφία κατά την αρχική νοσηλεία. VD: αριθμός αγγείων με νόσο. PTCA; αγγειοπλαστική κατά την αρχική νοσηλεία. ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό. OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.



Πίνακας 5. Ανάλυση Ενδονοσοκομειακών Εμφραγμάτων.

Αρχικά ασθενούς	Ηλικία	Φύλο	Ομάδα	Ευρήματα Σ/Φ	Αγγείο PTCA	Είδος OEM
Κ.Μ.	49	Ανδρας	A	1VD	RCA	Non Q
Ν.Τ.	65	Γυναίκα	A	3VD + 4VG	VG του LAD	Non Q
Σ.Ρ.	61	Ανδρας	B	Δεν έγινε	Δεν έγινε	Θρομ- βολουθέν
Χ.Σ.	52	Ανδρας	B	Δεν έγινε	Δεν έγινε	Μη θρομ- βολουθέν
Μ.Π.	65	Γυναίκα	B	3VD (Σ/Φ έγινε μετά OEM)	Δεν έγινε	Non Q

Σ/Φ: στεφανιογραφία κατά την αρχική νοσηλεία. VD: νόσο αγγείων. OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. LAD: αριστερή πρόσθια κατιούσα στεφανιαία αρτηρία. RCA: δεξιά στεφανιαία αρτηρία. VG: φλεβικό μόσχευμα.



Πίνακας 6. Ανάλυση μειζόνων συμβαμάτων από την έξοδο μέχρι 30 ημέρες μετά.

Αρχικά ασθενούς	Ηλικία	Φύλο	Ομάδα	Ευρήματα Σ/Φ	Αιτία θανάτου
B.M.	64	Ανδρας	A	3VD + 3VG	ΑΕΕ μετά από redo-CABG. Θάνατος 10 ημέρες αργότερα.
M.Φ.	72	Γυναίκα	B	Δεν έγινε (γνωστή 3VD)	Καρδιογενής καταπληξία.
A.T.	75	Ανδρας	B	Δεν έγινε	Πνευμονική εμβολή

Σ/Φ: στεφανιογραφία κατά την αρχική νοσηλεία. VD: νόσο αγγείων. ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό. OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. VG: φλεβικό μόσχευμα. CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη.



Πίνακας 7 και 8. Ανάλυση μειζόνων συμβαμάτων από 30 ημέρες μέχρι 12 μήνες.

A) ΘΑΝΑΤΩΝ

Αρχικά ασθενούς	Ηλικία	Φύλο	Ομάδα	Ευρήματα Σ/Φ	Αιτία θανάτου
Ι.Φ.	71	Άνδρας	A	1VD + στέλεχος 80%	Οξύ πνευμονικό οίδημα μετά CABG. 3 εβδομάδες νοσηλείας μετά CABG. Θάνατος στο σπίτι 3 ημέρες αργότερα.
N.K.	77	Άνδρας	B	Δεν έγινε (γνωστό 3VD)	Ανακοπή καρδιάς σε 12 μήνες

B) ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΩΝ

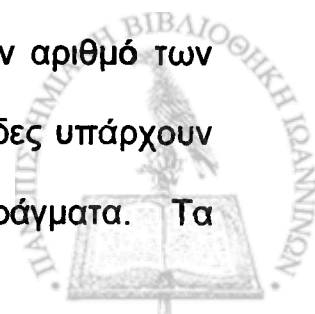
Αρχικά ασθενούς	Ηλικία	Φύλο	Ομάδα	Ευρήματα Σ/Φ	Αγγείο PTCA	Είδος OEM
Χ.Σ.	52	Άνδρας	A	1VD	LAD	Κατωτέρου θρομβο- λυθέν

Σ/Φ: στεφανιογραφία κατά την αρχική νοσηλεία. PTCA: αγγειοπλαστική κατά την αρχική νοσηλεία VD: νόσο αγγείων. OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. VG: φλεβικό μόσχευμα. CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη. LAD: αριστερή πρόσθια κατιόν στεφανιαία αρτηρία.



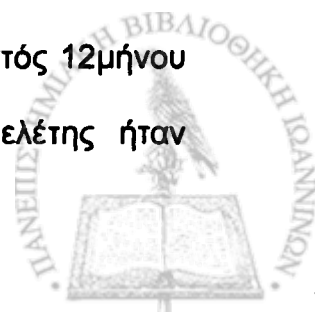
9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται είτε με αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Ωστόσο μια τέτοια αντιμετώπιση περιορίζεται από τη διαθεσιμότητα εξοπλισμού και ειδικευμένου προσωπικού που είναι σε θέση να φέρουν σε πέρας στεφανιαίες επεμβάσεις και χειρουργικές διαδικασίες. Μια πιθανή λύση σ' αυτό το πρόβλημα είναι η μεταφορά των ασθενών με ασταθή στηθάγχη σε τριτοβάθμια κέντρα που διαθέτουν εξίσου επεμβατικές και χειρουργικές ανέσεις. Η μεταφορά τέτοιων ασθενών είναι εφικτή σε γεωγραφικά συμπυκνωμένες περιοχές όπου οι γεωγραφικές αποστάσεις είναι μικρές. Τα σύγχρονα ασθενοφόρα είναι δυνατόν να εμπεριέχουν αρκετό από τον αναγκαίο εξοπλισμό ενώ οι σύγχρονες ενδοαορτικές αντλίες είναι φορητές και διαθέτουν διάρκεια λειτουργίας με μπαταρίες ακόμη και των πολύ βαριά ασθενών²⁶⁰. Ωστόσο σε γεωγραφικά απομονωμένες περιοχές, είναι προβληματική η μεταφορά και μερικές φορές όχι εφικτή. Η συχνή χρήση αερομεταφοράς (στην περίπτωση μας 148 ασθενείς θα είχαν μεταφερθεί στη διάρκεια μιας περιόδου 20 μηνών – 1.7 ασθενείς ανά εβδομάδα) κοστίζει, μπορεί να είναι επικίνδυνη, συνεπάγεται καθυστέρηση στην αντιμετώπιση και απαιτεί οργάνωση υψηλού επιπέδου. Επίσης δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά την αερομεταφορά με ασφάλεια των ασθενών με ασταθή στηθάγχη. Υπό αυτές τις συνθήκες πιθανώς να δικαιολογείται η ύπαρξη μικρών ανεξάρτητων μονάδων αγγειοπλαστικής που να ασχολούνται με τα επεμβατικά αντιμετωπιζόμενα περιστατικά, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των ασθενών που χρειάζονται αερομεταφορά. Τέτοιου είδους μονάδες υπάρχουν ήδη και αντιμετωπίζουν μόνο οξεία μυοκαρδιακά εμφράγματα. Τα

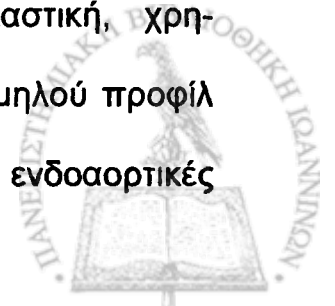


αποτελέσματά τους μπορούν να συγκριθούν με αυτά των μεγάλων μονάδων, υποδεικνύοντας ότι η έλλειψη καρδιοχειρουργικής από μόνη της δεν περιορίζει την εφαρμογή, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής σ' αυτούς τους ασθενείς²⁷³⁻²⁷⁹. Δεν υπάρχει δηλωμένη εμπειρία όσον αφορά τη θεραπεία ασθενών με ασταθή στηθάγχη σε γεωγραφικά απομονωμένα κέντρα χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργικό εξοπλισμό.

Η μελέτη TRUCS είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συγκρίνει την επεμβατική (επί τόπου στεφανιαία αγγειοπλαστική ή επείγουσα αερομεταφορά για οξεία αορτοστεφανιαία παράκαμψη) σε σχέση με συντηρητικές στρατηγικές (εμμονή σε ιατρική θεραπεία) στην αντιμετώπιση της επιμένουσας ασταθούς στηθάγχης σε γεωγραφικά απομονωμένες περιοχές χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη. Τρεις προηγούμενες ανακοινωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες (TIMI 3B, VANQWISH και FRISC-II) έχουν εκτιμήσει το ρόλο της πρώιμης επεμβατικής στρατηγικής ρουτίνας με την συντηρητική αγωγή σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη^{194,195,197}. Όλοι οι ασθενείς με επιμένοντα συμπτώματα αποκλείστηκαν από τις μελέτες αυτές και αντιμετωπίστηκαν επεμβατικά. Η μελέτη TRUCS έδειξε ότι ο συνδυασμός της επιτόπου αγγειοπλαστικής με την επείγουσα αερομεταφορά για εσπευσμένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη παρέχει πλεονεκτήματα έναντι της επιμονής σε φαρμακευτική θεραπεία σε αυτή την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου. Τα άτομα που αντιμετωπίστηκαν επεμβατικά είχαν μικρότερη επίπτωση σε θάνατο και μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου κατά την νοσηλεία και σε διάστημα εντός 30 ημερών. Η θνητότητα εντός 12μήνου στην επεμβατικά αντιμετωπιζόμενη ομάδα της παρούσας μελέτης ήταν



παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε στις μελέτες TIMI III B και FRISC-II (3.9% έναντι 4.1% και 2.2% αντίστοιχα)^{194,197}. Πρέπει να επισημανθεί ότι το μέγεθος του δείγματος στη μελέτη μας ήταν σχετικά μικρό και ότι ένα επιπλέον μείζον καρδιακό συμβάν στην ομάδα A ή 1 μείζον καρδιακό συμβάν λιγότερο στην ομάδα B θα είχε ως κατάληξη ένα στατιστικά μη σημαντικό αποτέλεσμα. Αυτή η διαφορά, ωστόσο, δεν είναι πιθανόν να οφείλεται στην τύχη επειδή η επίπτωση του θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου στην συντηρητικά αντιμετωπιζόμενη ομάδα αναμενόταν να είναι υψηλότερη από αυτή που αναφέρεται. Η σχετικά χαμηλή επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του θανάτου ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν στη συντηρητική θεραπεία (η οποία εξ ορισμού είχε ήδη αποτύχει) πιθανό να οφειλόταν στο υψηλό ποσοστό μεταπήδησης αυτών των ασθενών στην επεμβατική θεραπεία. Κατά την επανεξέταση στους 12 μήνες η θνητότητα και η σύνδυασμένη έκβαση έτεινε να είναι χαμηλότερη στους ασθενείς της ομάδας A, αν και δεν υπήρχε διαφορά στα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στην παρούσα μελέτη, η διάρκεια της αρχικής νοσηλείας, επανεισαγωγές ασθενών για ασταθή στηθάγχη όπως και ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν, μετά την αρχική έξοδο, σε οποιαδήποτε επέμβαση επαναγγείωσης (στεφανιαία αγγειοπλαστική και αορτοστεφανιαία παράκαμψη) δεν διαφέρει στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματά μας στηρίζουν την υπόθεση των ανεξάρτητων επεμβατικών μονάδων σε απομονωμένες γεωγραφικά περιοχές για την αντιμετώπιση των ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη. Η αγγειοπλαστική, χρησιμοποιώντας την τεχνολογία που είναι διαθέσιμη σήμερα (χαμηλού προφίλ εύκαμπτες ενδοστεφανιαίες προσθέσεις, ανταγωνιστές IIb/IIIa, ενδοαορτικές



αντλίες αντιώθησης) μπορεί να εκτελεσθεί με ασφάλεια (περιστατικό θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου 1.6% και 3.2% αντίστοιχα) σε κέντρα χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη στο ίδιο νοσοκομείο ή σε κοντινή απόσταση. Δε συνέβη κανένας θάνατος ή θανατηφόρο έμφραγμα κατά την αερομεταφορά ασθενών για επείγουσα αορτοστεφαναία παράκαμψη (ακόμα και σε ασθενείς που χρειάζονταν αορτοστεφαναία αντλία κατά την μεταφορά) μετατρέποντας σε μια εφικτή εναλλακτική στρατηγική μια υπηρεσία επείγουσας αερομεταφοράς όταν αυτή είναι διαθέσιμη και όταν οι καιρικές συνθήκες το επιτρέπουν.

Η μεταφορά ασθενών για επείγουσα αγγειοπλαστική δεν ελέγχθηκε στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο με μια τέτοια πολιτική το επιπλέον κόστος και η επιβάρυνση μιας τέτοιας υπηρεσίας του ΕΚΑΒ (Ελληνικό Κέντρο Άμεσης Βοήθειας) θα ήταν περιοριστικός παράγοντας όπως επίσης και άγνωστες οι επιπτώσεις όσον αφορά την ασφάλεια των ασθενών.



10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Επεμβατική αντιμετώπιση των ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη σε απομονωμένες περιοχές χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη, όπως περιγράφεται για πρώτη φορά στην παρούσα τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της ενδονοσοκομειακής σταθερότητας και μείωση των μειζόνων συμβάντων κατά τη νοσηλεία, στις 30 ημέρες και στους 12 μήνες στους ασθενείς αυτούς.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτη δείχνουν ότι η στεφανιαία αγγειοπλαστική σε ανεξάρτητες μονάδες είναι ασφαλής και ότι είναι προτιμότερη από την συντηρητική αντιμετώπιση όταν οι ασθενείς με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη θεραπεύονται (ή έχουν άμεση πρόσβαση) σε ένα απομονωμένο γεωγραφικά νοσοκομείο με αιμοδυναμικό καρδιολογικό εργαστήριο αλλά χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη. Επίσης τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η επείγουσα αερομεταφορά των ασθενών με ασταθή στηθάγχη για άμεση αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι ασφαλής.



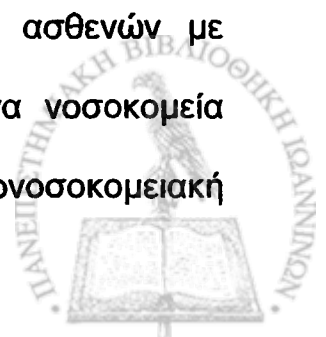
11. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Συγκρίναμε την επεμβατική (επιτόπου αγγειοπλαστική ή επείγουσα αερομεταφορά για αορτοστεφανιαία παράκαμψη) με τη συντηρητική (επίμονη φαρμακευτική) αγωγή στην αντιμετώπιση ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη σε γεωγραφικά απομονωμένα νοσοκομεία χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε 148 τυχαιοποιημένους ασθενείς με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη (επίμονη ή υποτροπή στηθάγχης ± ΗΚΓικές αλλοιώσεις μετά από 48 ώρες "μεγίστης" φαρμακευτικής αγωγής), από 1^η Μαρτίου 1997 έως 31^η Οκτωβρίου 1998. Η ανάλυση διεξήχθη με την αρχή της «πρόθεσης θεραπείας».

Αποτελέσματα: Επεμβατική έναντι συντηρητικής αγωγής: 1) ενδονοσοκομειακά: σταθεροποίηση (96% vs 43%, $p=0.0001$), μη-θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (2.6% vs 4.2%, $p=NS$), θάνατος (1.3% vs 8.3%, $p=0.046$) συνδυασμένη έκβαση (3.9% vs 12.5%, $p=0.053$), διάρκεια νοσηλείας (11.4 ± 6.3 vs 12.4 ± 8.0 days, $p=NS$). 2) 30-ημέρες: μη-θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (2.6% vs 4.2%, $p=NS$), θάνατος (2.6% vs 11.1%, $p=0.030$) συνδυασμένη έκβαση (5.3% vs 15.3%, $p=0.031$). 3) 12-μήνες: μη-θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (3.9% vs 4.2%, $p=NS$), θάνατος (3.9% vs 12.5%, $p=0.053$), συνδυασμένη έκβαση (7.9% vs 16.7%, $p=NS$), επανεισαγωγή για: α) ασταθή στηθάγχη: (17.1% vs 23.6%, $p=NS$), β) PTCA: (15.8% vs 11.1%, $p=NS$) και γ) CABG: (7.9% vs 12.5%, $p=NS$).

Συμπεράσματα: Η επεμβατική αγωγή στην αντιμετώπιση ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη σε γεωγραφικά απομονωμένα νοσοκομεία χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη αυξάνει σημαντικά την ενδονοσοκομειακή



σταθεροποίηση και μειώνει τα μείζονα συμβάματα κατά τη νοσηλεία και σε 30 ημέρες. Η αγγειοπλαστική σε ανεξάρτητες μονάδες όπως και η αερομεταφορά αυτών των ασθενών φαίνεται ασφαλής .



12. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

Abstract

Aims: We compared invasive (on-site coronary angioplasty or emergency air-ambulance transfer for bypass grafting) versus conservative (persistent medical treatment) strategies in the management of refractory unstable angina in geographically isolated hospitals without cardiac surgical facilities.

Methods: Of 719 patients presenting with class IIIb (primary unstable angina) or IIIc (post-infarction angina) unstable angina from 1 March 1997 to 31 October 1998 152 developed refractory symptoms (persistent or recurrent chest pain \pm ECG changes after 48 hrs "optimal" medical therapy). One hundred and forty eight of these patients enrolled in this prospective randomised study (invasive strategy group: 76, conservative strategy group: 72) and were compared on an intention-to-treat basis.

Results: All invasively treated patients underwent coronary angiography, 40 of 76 (53%) underwent urgent coronary angioplasty, 19 of 76 (25%) were transferred by emergency air ambulance for bypass grafting surgery and 17 of 76 (22%) continued on medical treatment. Although all group B patients were intended to be treated medically 27 out of 72 (38%) were managed invasively due to persistent refractory symptoms [coronary angiography: 27 (38%), coronary angioplasty: 23 (32%), bypass grafting surgery following emergency air transfer: 4 (6%)].

Outcomes (invasive vs conservative): a) *in hospital*: stabilization (96% vs 43%, $p=0.0001$), non fatal MI (2.6% vs 4.2%, $p=NS$), death (1.3% vs 8.3%, $p=0.046$) combined outcome (3.9% vs 12.5%, $p=0.053$) and hospitalization



(11.4±6.3 vs 12.4±8.0 days, p=NS). *b) 30-days follow up:* non-fatal MI (2.6% vs 4.2%, p=NS), death (2.6% vs 11.1%, p=0.030) and combined outcome (5.3% vs 15.3%, p=0.031). *c) 12 month follow-up:* non-fatal MI (3.9% vs 4.2%, p=NS), death (3.9% vs 12.5%, p=0.053), combined outcome (7.9% vs 16.7%, p=NS), re-admissions for unstable angina: (17.1% vs 23.6%, p=NS), late PTCA: (15.8% vs 11.1%, p=NS) and *c) late CABG:* (7.9% vs 12.5%, p=NS).

Conclusion: Invasive treatment of patients with refractory angina in remote areas without surgical backup results in significant in-hospital stabilisation and a reduction in major events in-hospital and at 30-days. Coronary angioplasty in stand-alone units and air-transfer of these patients seems safe. These findings suggest that invasive management of refractory unstable angina in isolated hospitals should be the treatment of choice.



Treatment of Refractory Unstable Angina in Geographically Isolated Areas without Cardiac Surgery:

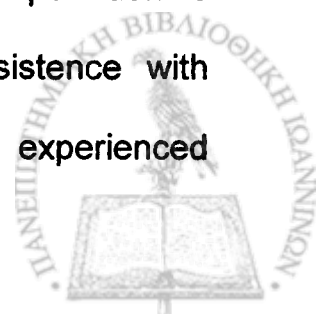
Invasive versus Conservative Strategy (TRUCS Study).

Introduction

Invasive management although indicated for the management of refractory unstable angina, is often underused due to the unavailability of appropriate facilities (fewer than 10% of hospitals in Europe are equipped to perform coronary angioplasty and even less have cardiac surgery back up on site).

In hospitals without on-site cardiac surgery the management of refractory unstable angina is restricted to one of the 4 following strategies: 1) persistence with medical treatment, 2) diagnostic catheterisation on-site and urgent transfer to centers with cardiac surgery for further management, 3) transportation to centers with cardiac surgery for diagnostic angiography and possible urgent revascularisation or 4) interventional treatment on-site in cases where angioplasty is regarded feasible and transportation to cardiac surgery centers for those patients requiring coronary artery bypass grafting surgery.

Transportation of patients with unstable angina usually does not pose significant problems in geographically compact areas and as a result the second and third of the above proposed strategies are possibly preferable in such regions. In geographically isolated areas, however, transportation is problematic and sometimes not feasible. Thus, either persistence with medical treatment or interventional revascularisation by experienced



personnel in stand-alone angioplasty units could be the more attractive alternative approaches. Crucial to the question of viability of such units are both the need for surgical back up during coronary angioplasty and the inherent danger of transportation of unstable patients. European registries have shown that the need for bailout cardiac surgery during angioplasty was 0.7% in 1994, while the current rates are postulated to be lower due to improved technology and increased use of stents. Also diagnostic and therapeutic interventional procedures in selected stable and unstable patients have been recently reported to be successful and safe in hospitals without on-site cardiac surgery, while the results of primary angioplasty performed in small stand-alone units compared well with those of centers with on-site surgical facilities. For unstable angina patients, however, there is no reported experience regarding the safety of angioplasty in isolated hospitals without cardiac surgery on-site. The aim of the Treatment of Refractory Unstable angina in geographically isolated areas without Cardiac Surgery (TRUCS) study was to compare an invasive (on site coronary angioplasty or emergency air ambulance transfer for urgent coronary artery bypass grafting surgery) versus a conservative strategy (persistence with medical management) in the management of refractory unstable angina in geographically isolated hospitals without cardiac surgery facilities.

Methods

Study Organisation

The TRUCS study was a prospective randomised study comparing an invasive versus a conservative strategy on an intention to treat basis. The



study was organised in Northwestern Greece and the 2 existing General District Hospitals of the area participated. The 2 hospitals have a catchment area of 380,000 inhabitants. At the time the study took place there were no cardiac surgical facilities on site. The area is geographically isolated (480 km, 6 hours driving distance and 1 hour air ambulance time to the nearest cardiac surgical center). The TRUCS study began enrollment on March 1 1997 after the ethical committees of the 2 participating hospitals approved the protocol. The enrollment of the patients ended on October 31 1998.

Patient Eligibility

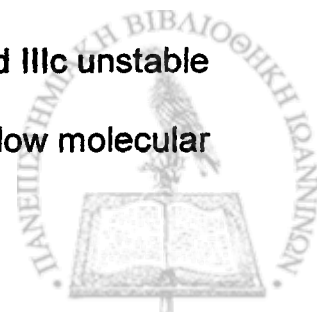
Eligible patients were those admitted to the Coronary Care Units with class IIIb (primary unstable angina) and IIIc (post-infarction angina) unstable angina,¹ did not suffer a new myocardial infarction or death within the first 48 hours post admission and subsequently developed refractory unstable angina. Refractory unstable angina was defined as failure to become asymptomatic (typical chest pain lasting > 5 minutes with or without ECG changes) despite "optimal" medical treatment after 48 hours of initiation of treatment or as recurrence of chest pain with or without ECG changes during hospitalisation. Patients refusing to give informed consent were excluded.

Randomization

Eligible patients who were not excluded were randomised to group A (invasive approach) and group B (conservative approach) after giving informed consent.

Treatments

All patients admitted to the Coronary Care Unit with class IIIb and IIIc unstable angina, were treated for 48 hours with aspirin, unfractionated or low molecular



weight heparin (choice of treating physician), intravenous nitrate infusion, calcium antagonists and β -blockers, unless contraindicated. Angiotensin converting-enzyme inhibitors and aggressive anti-diabetic treatment were administered according to current treatment guidelines. Aggressive lipid lowering treatment was initiated usually after 48 hours and at the time that the patients were transferred to the ward. Patients who remained symptomatic after 48 hours of anti-anginal treatment were characterized as having refractory angina.

Group A patients (invasive approach)

All group A patients (invasive approach) underwent coronary angiography locally, the day the diagnosis of refractory unstable angina was made. This was followed, if appropriate, by an immediate revascularisation procedure (ie, on-site coronary angioplasty or bypass grafting at the nearest on take cardiac surgery center after the patient was air transferred). Revascularisation was recommended in all patients with an obstruction of at least 70% of the diameter of any artery supplying a substantial proportion of the myocardium. Percutaneous coronary intervention was recommended if there were one or two target lesions and coronary artery bypass surgery was preferred in patients with three-vessel or left main-artery disease (flexible reference to ACC/AHA guidelines.). Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors, intracoronary stent insertion and intra-aortic balloon pump were used as adjunct therapy to coronary angioplasty as required.

Group B patients (conservative approach)

All group B patients (conservative approach) continued to be treated medically on the initial "optimal" therapy regime with gradually increasing



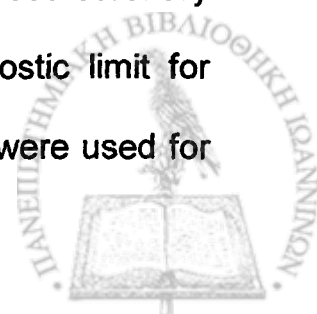
doses of nitrates and calcium antagonists unless contraindicated. The patients remaining in a refractory ischaemic condition for five days were subsequently dealt with invasively (similar to group A). These patients were considered as "non-stabilised" irrespective of the final outcome.

Follow-up

Patients were seen one and twelve months after discharge in the outpatient clinic.

End Points

Primary end points were in hospital stabilisation, major combined cardiac events (new non-fatal myocardial infarction and death) and duration of hospitalisation. Secondary end points were: readmission for unstable angina, need for late coronary angiography and late revascularisation (coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting surgery). Stabilisation was defined as not having an outcome of myocardial infarction or death during admission. In addition, group B patients were considered as non-stabilised if they required coronary angiography for refractory anginal symptoms during hospitalisation. Myocardial infarction was defined by the occurrence of two of the three conventional criteria – typical chest pain, diagnostic electrocardiography recording (mainly new Q-wave), or a raised biochemical marker of myocardial damage according to the following definitions. For non-procedure related myocardial infarction: concentration of CK-MB mass higher than the hospitals' diagnostic limit for myocardial infarction at one measurement. For myocardial infarction in relation to percutaneous coronary interventions: CK-MB mass 1.5 times to the hospitals' diagnostic limit for myocardial infarction at one measurement. Only new Q waves were used for



the diagnosis of myocardial infarction in association with coronary-artery bypass surgery. Unstable angina was defined as typical chest pain at rest or minimal exertion with or without ECG changes requiring hospitalisation. The duration of hospitalisation was calculated from the day of admission to the day of discharge (days of hospitalisation after bypass grafting surgery were also included). Late coronary angiography and revascularisation procedure was defined as that having occurred after hospital discharge.

Statistical analysis

The two groups were compared on an intention to treat analysis. All data were expressed as mean value \pm standard deviation. The unpaired two-tailed Student's t-test was used to compare mean values while categorical variables were compared using chi square test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Study population

During the study period 719 consecutive patients were admitted with class IIIb or IIIc unstable angina. One hundred and fifty two of 719 patients developed refractory symptoms. One hundred and forty eight out of 152 eligible patients (males: 108, mean age \pm SD: 62.6 \pm 9.5 yrs) were enrolled in the study (invasive strategy: 76, conservative strategy: 72), while 4 out of 152 refused to give informed consent and were excluded. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.



In hospital management

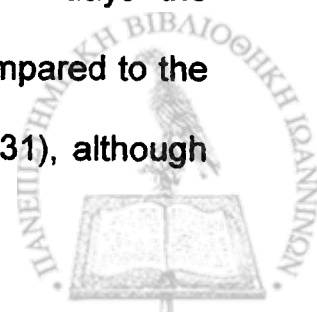
The initial medical management in the 2 groups was similar (Table 2). All group A patients underwent coronary angiography, 40 of 76 (53%) underwent urgent coronary angioplasty, 19 of 76 (25%) were transferred by emergency air ambulance for bypass grafting surgery and 17 of 76 (22%) continued on medical treatment (Table 2). Although all group B patients were intended to be treated medically 27 out of 72 (38%) were managed invasively due to persistent refractory symptoms [coronary angiography: 27 (38%), coronary angioplasty: 23 (32%), bypass grafting surgery following emergency air transfer: 4 (6%)] (Table 2).

Use of IIb/IIIa inhibitors, stents and intra-aortic balloon pump.

IIb/IIIa inhibitors, as adjunct treatment to coronary angioplasty, were used in 38/40 (95%) group A and in 22/23 (96%) group B patients. Intracoronary stents were implanted in 33/40 (85%) group A and 20/23 (85%) group B patients, while intra-aortic balloon pump was used in 3/40 (7.5%) group A patients.

End points analyses

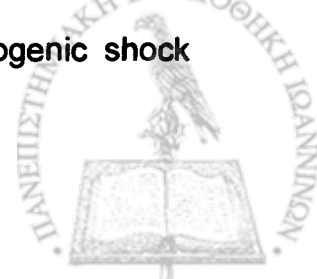
The end points analyses are summarised in Table 3. In hospital stabilisation in group A and B was achieved in 73 of 76 (96%) and 31 of 72 (43%) patients respectively ($p=0.0001$). During hospitalisation the combined event rate in group A was 3.9% [3 major cardiac events (1 death and 2 non-fatal myocardial infarctions)] vs 12.5% [9 major cardiac events (6 deaths and 3 non-fatal myocardial infarctions)] in group B ($p=0.053$). At 30 days the combined event rate was significantly lower in the invasively compared to the conservatively treated patients [4 (5.2%) vs 11 (15.3%)], $p=0.031$, although



from discharge to 30 days the combined events rate was similar within the 2 groups [1 (1.3%) vs 2 (2.8%), $p=NS$]. At 12 months the mortality and the combined events rates were lower in the invasive group [3 (3.9%) vs 9 (12.5%) $p=0.053$ and 6 (7.9%) vs 12 (16.7%) $p=NS$], although not significantly so. The duration of hospitalisation did not differ significantly among the 2 groups [group A: 11.4 ± 6.3 vs group B: 12.4 ± 8.0 days respectively ($p=NS$)]. Mean duration of patients requiring post coronary artery bypass grafting surgery convalescence was 9.0 ± 3.9 days. At 12 month follow up group A and B patients had similar readmission rates [13 (17.1%) vs 17 (23.6%), $p=NS$] and need for late coronary angiography [18 (23.6%) vs 17 (23.6%), $p=NS$], coronary angioplasty [12 (15.8%) vs 8 (11.1%), $p=NS$] and coronary bypass grafting surgery [6 (7.9%) vs 9 (12.5%) $p=NS$].

Analysis of major cardiac events

In group A during hospitalisation there was 1 death (patient who continued on medical treatment after diagnostic angiography) and 2 non fatal myocardial infarctions (Q wave MI: 1, non Q wave MI: 1, in patients who underwent coronary angioplasty). In group B there were 6 in hospital deaths (5 prior to any intervention, 1 following in-house angioplasty). Three of these 6 deaths were due to fatal myocardial infarctions. Three group B patients suffered from non fatal myocardial infarctions (Q wave myocardial infarction: 2, non Q wave myocardial infarction: 1) during hospitalisation (all prior to intervention). The total incidence of in hospital death and myocardial infarction related to urgent angioplasty in these 2 groups of patients was 1.6% (1/63) and 3.1% (2/63) respectively. No patient suffered any major cardiac event during air transportation although one of them was transferred in cardiogenic shock



requiring intra-aortic balloon pumping. There was no need for urgent bypass *αντιώθησης* surgery grafting in patients who underwent in-house coronary angioplasty. None of the 23 patients (group A: 19, group B: 4) who underwent coronary artery bypass grafting surgery suffered in hospital death. However 2 out of these 23 patients (both in group A) died soon after discharge on days 28 and 32 due to perioperative stroke and heart failure.

Discussion

Patients with refractory unstable angina should be treated with either coronary angioplasty or coronary bypass grafting surgery. However such management is limited by the availability of facilities and technical staff to perform coronary interventional and surgical procedures. One possible solution to this problem is the transportation of unstable angina patients to tertiary centers with both interventional and surgical facilities. Transportation of such patients is feasible in geographically compact areas where transportation times are short. Modern ambulances can carry much of the necessary equipment and modern intra-aortic balloon pumps are easily portable and have a battery life of hours. With appropriate escorts, transferal of even very ill patients is possible.

In geographically isolated areas, however, transportation is problematic and sometimes not feasible. Frequent use of the air-ambulance service (in our case 148 patients would have been transferred during a 20 months period – 1.7 patients per week) is expensive, possibly dangerous and requires a great deal of organisation. Also there is no experience regarding the safety of air ambulance transfer of unstable angina patients.



Under such circumstances there is a case for small volume, stand alone angioplasty units, dealing with the interventionally manageable cases, reducing thus the number of the patients requiring air transportation. Such units already exist managing only acute myocardial infarction patients. Their results compare well with those of from large volume centres, suggesting that the lack of cardiac surgery per se does not limit the application, safety or efficacy of angioplasty in these patients. There is no reported experience, regarding the treatment of unstable angina patients in geographically isolated centers without on-site cardiac surgery facilities.

The TRUCS study is the first randomised prospective clinical trial comparing an invasive (on-site coronary angioplasty or emergency air ambulance transfer for urgent bypass grafting) versus conservative strategy (persistence with medical treatment) in refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Three previously reported large randomised trials (TIMI 3B, VANQWISH and FRISC-II) have evaluated the role of a routine early invasive strategy versus conservative strategy in patients with unstable angina. All patients with refractory symptoms were excluded from these studies and managed invasively. The TRUCS study showed that the combination of on-site coronary angioplasty and emergency air ambulance transfer for urgent bypass grafting offers advantages over persistence with medical treatment in this high risk group of patients. Subjects treated invasively had a lower incidence of death and non fatal myocardial infarction during hospitalisation and at 30 days. Mortality at 12 months in the invasively treated group of the current study was similar to that reported in the TIMI IIIB and FRISC-II trials (3.9% vs 4.1% and 2.2% respectively). It should



be noted, that the sample size in our study was rather small and that a single additional major cardiac event in group A or 1 major cardiac event less in group B would have resulted in a non statistically significant result. This difference, however, is not likely due to chance, because the incidence of death and myocardial infarction in the conservative treated group was expected to be higher than that reported. The somewhat surprising low incidence of myocardial infarction and death in subjects assigned to conservative treatment (which by definition already had failed) was possibly due to the high percentage of cross-over to invasive treatment in these patients. At 12 months follow up mortality and combined outcome tended to be lower in group A patients although there was no difference in non fatal myocardial infarction between the 2 groups. In the current study, the duration of initial hospitalization, subsequent hospital admissions for unstable angina as well as the number of patients who underwent after the initial discharge any revascularisation procedure (coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting surgery) was not different in the 2 groups. Our results support the case of stand-alone interventional units in isolated areas for the treatment of refractory unstable angina patients. Angioplasty, using the currently available technology (mounted low profile, flexible stents, IIb/IIIa antagonists, intra-aortic balloon pumping) can be performed safely (incidence of death and myocardial infarction 1.6% and 3.2% respectively) in centers without surgical back up facilities on site or at close proximity. No deaths or non-fatal MI occurred during patient transfer for urgent CABG (even in patients requiring intra-aortic balloon pumping) making it a feasible alternative when an air ambulance service is available and weather permits.



Transfer for emergency PTCA was not tested in this study. However with such a policy the added cost and strain on the emergency air ambulance resources would certainly be a limiting factor along with unknown consequences on patient safety.

Conclusions

Invasive treatment of patients with refractory angina in remote areas without surgical backup results in a significant increase of the in hospital stabilisation rate and a reduction in major events in hospital, at 30-days and at 12-months. The present study suggests coronary angioplasty in a stand alone angioplasty unit as well as air transfer of unstable angina patients are safe.



13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Heart Association: Heart and Stroke Facts: 1996 Statistical Supplement. Dallas, American Heart Association, 1996, pp.1-23.
2. Theroux P. Unstable angina: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:157-232.
3. 1994 National Hospital Discharge Survey. US National Center for Health Statistics. 1995.
4. Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(5):1328-428.
5. Braunwald E, Jones RJ, Mark DB, Brown J, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90:613-622.
6. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH et al. One year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIB clinical trial. *Am J Cardiol* 1995; 26: 1643-50.
7. Yusuf S, for the OASIS Registry Investigators. Variations between countries in invasive procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-14.
8. Grambow DW, Topol EJ. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70:577-81.
9. Braunwald E. *Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th edition. 1997. Page 1331.
10. Braunwald E: Unstable angina :A classification. *Circulation* 1989; 80:410.



11. Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring-the cause of myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985,53:363-373.
12. Van der Wal AC, Piek JJ, De Boer OJ, et al: Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. *Heart* 1998;80:14-1
13. Hao H, Kanmatsuse K, Yutani C. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *Nippon Rinsho* 1998;56(9):2434-41.
14. Arroyo LH, Lee RT. The unstable atheromatous plaque. *Can J Cardiol* 1998; 14 Supp B:11B-13B.
15. J M Mann, J C Kaski, W I Pereira, S Arie, J A Ramires, F Pileggi. Histological patterns of atherosclerotic plaques in unstable angina patients vary according to clinical presentation. *Heart* 1998; 80:19-22.
16. Tousoulis D, Davies GJ, Crake T, Lefroy D, Rosen S, Maseri A: Angiographic characteristics of the infarct and non-infarct related stenoses in patients with stable angina progressed to acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1988, 136:382-389.
17. Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A, et al: Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischaemia and prognosis in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 25:597-604.
18. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242-250.
19. Ambrose JA, Gould RB, Zairis MN, et al. Acute coronary lesions and troponin elevation in unstable angina pectoris or non-ST elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 30(5): 727-32.



20. DeServi S, Mazzone A, Ricevutti G, et al: Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26:1146-50.
21. Manteu A, de Winter RJ, Minnena MC et al. Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res.* 1998; 40(2):389-95.
22. Chesebro JH, and Fuster V.: Thrombosis in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992; 327:192-4.
23. Melini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al.: Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994 90:61-8.
24. Hoffmeister Hm, Jur M, Wendell HP, et al.: Alterations of coagulation in fibrolytic and kallikrein- kinin systems in the acute and post acute phases in patients with unstable angina pectoris. *Circulation.* 1995, 91:2520-7.
25. Zalewski A, Shi Y, Nardone D, et al.: Evidence for reduced fibrinolytic activity in unstable angina at rest: Clinical, biochemical and angiographic correlates. *Circulation.* 1991, 83:1685-8.
26. Kostner K, Hornykewycz S, Yang P, et al. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls. *Cardiovasc Res* 1997; 36(3):330-6.
27. Hoeschen RJ. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 1997;13:10021-5.
28. Saikku P, Matttila K, Nieminen M et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:983-5.



29. Saikku P, Lienomen M, Tenkanen L, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Int Med* 1992; 116:373-8.
30. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerosis versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 979-82.
31. Rasmussen SJ, Eckmann L, Qualew AJ, et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to *Chlamydia* infection suggests a central role for epithelial cells in *Chlamydia* pathogenesis. *J Clin Invest* 1997;99:77-87.
32. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent *helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97:1675-1679.
33. Mieras VD, Muller VW, Hisnsbergh V, et al. The procoagulation response of cytomegalovirus infected endothelial cells. O.E.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart) 1992; 68 (3): 364-370.
34. Vecellotti GM. Potential role of viruses in thrombosis and atherosclerosis. *TCM* 1995; 5: 128-33.
35. Constans J, Marchand JM, Couri C, et al. Asymptomatic atherosclerosis in HIV positive patients: a case study. *Ann Med* 1995;27: 683-1679.
36. Roger VV, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Sex differences in the epidemiology and outcomes of heart disease: population-based trends. *Lupus*. 1999;8(5):346-50.
37. The DCTT study: *New Eng J Med* 1993, 329: 977-986
38. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of



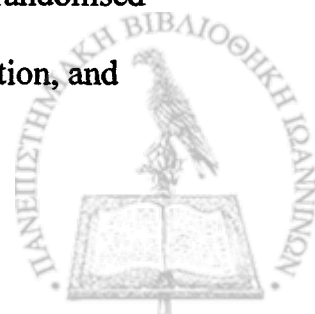
- complications in patients with type II diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
39. Abraia C, Colwell J, Nutall F, et al: Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. *Arch Int Med* 1997; 157(2):181-188.
40. Sherwin RL: Diabetes mellitus in: *Cecil Textbook of Medicine*, Saunders, 20th ed 1996, p1258-1277.
41. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, et al: Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
42. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI IIIB). *Am J Cardiol* 1997 1;79(3):253-8.
43. Lyon Diet Heart Study. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999; 99(6):779-85.
44. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;227:1775-1781.
45. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, Unger PF, et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1997 ; 18(12):1897-902.
46. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Nobblew M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998; 19(9):1355-64.



47. Vita JA, Keaney JF Jr, Raby KE, et al. Low plasma ascorbic acid independently predicts the presence of an unstable coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(5):980.
48. Στρούμπης Χ.Σ., Ταμπάκη Α.Π., Μιχάλης Λ.Κ. et al. Επίδραση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη πριν και μετά τη χορήγηση αμπσιξιμάμπης. *Ελλ Καρδιολ Επιθ*, 1999; 40: 68-80.
49. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, et al. Increased form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995;92:1693-1696.
50. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post menopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7): 605-13.
51. Gady D, Herrington D, Bittur V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS II). *JAMA* 2002;28(1): 49-57.
52. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischaemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.
53. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. 1999;99:2345-2357.
54. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhart W et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.



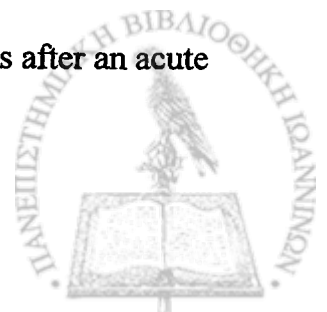
55. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93: 1651-7.
56. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac –specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
57. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
58. Luescher MS, Thygesen K, Ravdike J, Heickendorff L, TRIM Study group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary disease. *Circulation* 1997;96:2578-85.
59. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
60. The TRIM Study Group. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). *Circulation*. 1998 ; 98(19):2004-9.
61. Grande P, Grauholz AM, Madsen JK. Unstable angina pectoris: Platelet behavior and prognosis in progressive angina and intermediate coronary syndrome. *Circulation* 1990;81 (suppl.I):16.
62. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of the randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and



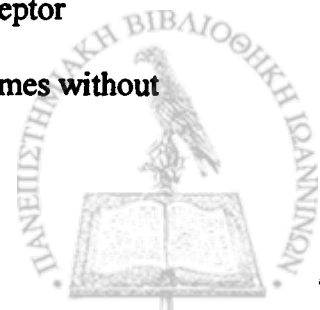
- stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
63. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
64. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al: Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985;313:1369-75.
65. Theroux P, Quimet H, Mc Cans J, et al: Aspirin, heparin, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.
66. The RISK 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;336:827-30.
67. Wallentin LC.: Aspirin (75mg/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: Research Group on Instability and Coronary Artery Disease in South-east Sweden. *J Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18:1587-93.
68. Willard JE, Langer RA, Hills LD: The use of aspirin in ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1992;327:175.
69. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al: antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina Nell' Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17-26.
70. Bertrand ME, Rupprecht H, Urban P for the CLASSICS Investigators: Double -blind study of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin



- compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation* 2000;102:624-629.
71. Mehta S, Yusuf S, Peters R et al for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE Study. *Lancet* 2001;358:527-533.
 72. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, et al: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 73. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494-502.
 74. de la Cruz JP, Mata JM, Sanchez de la Cuesta F. Triflusal vs aspirin on the inhibition of human platelet and vascular cyclooxygenase. *Gen Pharmacol* 1992; 23(2): 297-300.
 75. McNeely W, Goa KL: Triflusal. *Drugs* 1998;55(6): 823-33.
 76. Plow EF, Ginsberg MH. Cellular adhesion: GPIIb/IIIa as a prototypic adhesion receptor. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*: 1989; 117-156
 77. Collier BS, Scudder LE, Beer J et al. Monoclonal antibodies to platelet GPIIb/IIIa as antithrombotic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*: 1991;614:193-213.
 78. Ault KA, Cannon CP, Mitchell J et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 33: 634-639; 1999.



79. The 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.
80. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1998; 339:436-443.
81. Kleiman N, Lincoff A, Flaker Getal. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibate, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:751-757.
82. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH et al for the PARAGON-B Investigators. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status. The PARAGON-B Troponin T Substudy. *Circulation* 2001;103:2891-2896.
83. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.
84. The Platelet Receptor Inhibition in Ishemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Ihibition with the platelet glycoprotein Ib/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
85. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without



early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-1924.

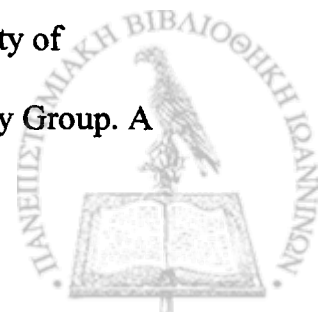
86. Antman EM, Giugliano RP, Gimson CM, et al: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99:2720-2732.
87. Strategies for patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group: Trial of Abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2788-2794.
88. Brener SJ, Lopez JF, Vobrel TR, et al: Eptifibatide markedly enhances arterial patency after low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(8) 377-86.
89. Brener SJ, Barr LA, Buurchenal JE, et al: Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98:734-741.
90. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al: Abciximab associated with primary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction: The ADMIRAL study, 30-days final results. *Circulation* 1999;18:I-87.
91. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-961.



92. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-1696.
93. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
94. Cannon C, McCabe C, Wilcox R et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban (OPUS-TIMI 16) Trial. *Circulation* 2000;102:149-156.
95. The SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrافiban with aspirin for the prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. *Lancet* 2000;335:337-345.
96. 2nd SYMPHONY Investigators. Randomised trial of aspirin, sibrافiban or both for secondary prevention after acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103:1727-33.
97. Telford A, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:125-1228.
98. Theroux P, Quimet H, Mc Cans J, et al: Aspirin, heparin, or both in unstable angina. *N England J Med* 1988;319:1105-11.
99. Neri Sernei G, Gensini G, Poggesi L et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990;335:615-618.



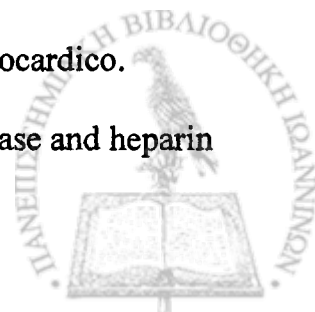
100. Theroux P, Waters D, Lam J, et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141-145.
101. Theroux P, Waters D, Qui S, McCans J, et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045-2048.
102. Cohen M, Adams P, Parry G et al, and the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS Trial. *Circulation* 1994; 89:81-88.
103. Holdright D, Patel D, Cunningham Det al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus heparin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:39-45.
104. Older A, Whooley, 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;276:811-815.
105. Hirch J, Levine M. Low molecular weight heparins. *Blood* 1992;79:1-17.
106. Cohen M, Blaber R. Potential uses of a new class of low-molecular weight heparins in cardiovascular indications. *Thrombosis and Hemostasis* 1994;24:105-117.
107. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail R et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:313-318.
108. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Endoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A



- comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
109. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP et al, for the TIMI IIB Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable Angina/Non-Q-wave myocardial infarction : results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIB trial. *Circulation*. 1999; 100(15):1593-601.
110. Bernick PJLM, Antman EM, McCabe CH, et al: Treatment benefit with enoxaparin in unstable angina is greatest in patients at high risk: A multivariant analysis from TIMI II B. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33 Supp A (abst), 352A.
111. Antman EM, Cohen M, Radley D et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non-Q-wave myocardial infarction : TIMI IIB-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999; 100(15):1602-8.
112. Hirch J. Low-molecular weight heparin: a review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *Circulation* 1998;100;1602-1608.
113. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14-days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-1562.
114. Wallentin L, for the Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-568.
115. Klein W, Buchwalt A, Hills WS et al. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the



- management of unstable coronary artery disease. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68.
116. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIA Trial Investigators. Dose ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI IIA. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474-1482.
117. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;58: 605-613.
118. MacMahon S, Collins R, Knight C, et al.. Reduction in major morbidity and mortality by heparin in acute myocardial infarction. *Circulation*; 1988;78(supplII)II-98. Abstract.
119. Ryan TJ, Anders JL, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-1428.
120. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-360.
121. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A Randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-770.
122. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin



- versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
123. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
124. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al: for the ESSENCE Study Group. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevations ischemia. The ESSENCE trial. *Am J Cardiol* 1998; 82:19L-24L.
125. Michalis LK, Katsouras CS, Papamichael N et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST segment elevation acute coronary syndrome: the EVET trial. *Am Heart J* 2003; 146: 304-10.
126. Lidon R, Theroux P, Juneau M, et al.. Initial experience with a direct antithrombin, hiulog, in unstable angina. Anticoagulant, antithrombotic, and clinical effects. *Circulation* 1993;88:1495-1501.
127. The GUSTO IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:775-782.
128. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9151):429-38.
129. McGuire DK, Emanuelsson H, White HD: Diabetes malitus is associated with worse clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: results from TIMI IIb. *Circulation* 1999, 33 Suppl A (abstr), 352A.



130. Hirulog Angioplasty Study Investigators. A randomized comparison of bivalirudin and heparin in patients undergoing coronary angioplasty for postinfarction angina. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 22;82(8B):43P-49P.
131. Ryan TJ, Antman EM, Branniff BA, et al. ACC/AHA Guide lines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-428.
132. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
133. Schreiber TL, Rizik D, White C et al. Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. *Circulation* 1992; 86: 1407-14.
134. Bar FW, Verheughe FW, Cohl J et al. Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic , but not the clinical outcome :results of the UNASEM, a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with anistreplase. *Circulation* 1992; 86:131-7.
135. Freeman MR, Langer A, Wilson FR. Randomized double blind trial of t-PA and placebo. *Circulation* 1992; 86:150-7.
136. Mehran R, Ambrose JA, Bongi RM et al. Angioplasty of complex lesions and ischemic rest angina. Results of the thrombolysis and angioplasty in unstable angina (TAUSA) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 961-6.
137. Romeo F, Rosano GM, Martuscelli E, et al. Effectiveness of prolonged low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for refractory unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1295-9.



138. Randomized Clinical Trial of Urokinase versus Heparin in Unstable Angina. *J Thromb Thrombolysis*. 1999; 8(3):223-226.
139. Cohen M, Adams PC, Parry G, ET et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994;89:81-8.
140. Bredlin K, Loew D, Lechner K, Uberla K, Walter E. Secondary prevention of myocardial infarction: a comparison of acetylsalicylic acid placebo and phenprocoumon. *Haemostasis* 1980;9:324-44.
141. The E.P.S.M. Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982;307:701-8.
142. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction. (the AFTER study) a multicenter unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996;313:1429-31.
143. Coumadin Aspirin Reinfarction (CARS) Investigators. Randomised double – blind trial of fixed low –dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:381-96.
144. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veteran Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP atudy. *Circulation* 2002; 105:557-63.
145. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67. [Erratum, *JAMA* 2000;284:45].



146. Hurlen M, Abdenloor M, Smith P, et al. Warfarin, Aspirin, or both after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-982.
147. Williams JF, Jr, Glick G and Braunwald E. Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man. V. Effects of nitroglycerin. *Circulation* 1965; 32:767-71.
148. Parker JO. Nitrates and angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72:3C-6C.
149. Diodati J, Theroux P, Latour JG, Lactose L, Lam JY, Waters D. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:683-688.
150. Karlberg KE, Torfgard K, Ahlner J, et al. Dose dependent effect of intravenous nitroglycerin on platelet aggregation, and correlation with plasma glyceryl dinitrate concentration in healthy men. *Am J Cardiol* 1992;69:802-805.
151. Durkin MA, Thys D, Morris RB et al. Control of perioperative hypertension during coronary artery surgery: A randomized double-blind study comparing isosorbide dinitrate and nitroglycerin. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl. A):181.
152. Cotter G, Faibel H, Barash P et al. High -dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16(3):219-24.
153. Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML et al. Combined use of nitroglycerin and N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. *Circulation* 1988,77:787-794.
154. Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:941-947.



155. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Circulation* 2000; 102: 1193-209.
156. 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* 1986;73:331-337.
157. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, et al. A randomised study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717.
158. Hohnloser SH, Meinertz T, Klingenhöben T, et al. Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris. European Esmolol Study Group. *Am J Cardiol* 1991;67:1319-1323.
159. Wallis DE, Pope C, Littman WJ, Scanlon PJ. Safety and efficacy of esmolol in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988;62:1033-1037.
160. Brunner M, Faber TS, Greve B et al. Usefulness of carvedilol in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;85:1173-1178.
161. Abrams J. medical therapy of unstable angina and non Q wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86(8B): 24J-33J.
162. Muller JE, Turi ZG, Pearle DL et al. Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: A randomized double-blind study comparison. *Circulation* 1984; 69:728-39.
163. Pepine CJ. Effect of calcium antagonists in variant or Prinzmetal angina. *Can J Cardiol* 1995;11(10): 952-6.



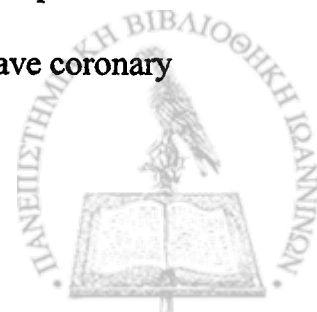
164. Held PH, Yusuf S and Furberg CD. Calcium channel antagonists in acute myocardial infarction and unstable angina: An overview. *Br Med J* 1989;299:1187.
165. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction: results of a double-blind comparison. *Circulation* 1984;69:728-739.
166. The MDPIT Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-92.
167. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66:779-85.
168. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993, 69:377-381.
169. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM: Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circul Res* 1995, 77:863-86
170. Hoffman R, Brook GJ, Aviram M: Hypolipidemic drugs reduce lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis* 1992; 93: 105-113.
171. Aviram M, Danker G, Cogan U et al: Lovastatin inhibits LDL oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992, 41:229-235.
172. Kleidar S, Aviram M, Maor I, et al: Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low density receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:513-519.



173. Bellosta S, Via D, Canvesi M et al: HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18: 1671-1678.
174. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344; 383-9.
175. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
176. The LIPID Study Investigators. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;39(19):1349-57.
177. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effect of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL study: A Randomized Controlled Trial *JAMA* 2001; 285:1711-1718.
178. Collinson J, Flather MD, Fox KA. Clinical Trials and Evaluation Unit, Royal Brompton Hospital, London. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of UA and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry Of Acute Ischemic Syndromes In The UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21:1450-1457.
179. Antman EM, Fox MK. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. *Am Heart J* 2000; 139:461-475.



180. Van den Heuvel, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, et al, on behalf of the Captopril And Thrombolysis Study (CATS) Investigators. Long-term anti-ischemic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:400-405.
181. Pfeffer M, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The Save Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-67.
182. The RIMA researchers. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study. *G Ital Cardiol.* 1999 Feb;29(2):115-24; discussion 125-9.
183. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153. Fox KM;
184. The EUROPA Invesstigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease. Randomised double blind placebo-controlled multicentre trial (EUROPA STUDY). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782-8.
185. Gurfinkel E, Bozovich G, Doroca A, et al. Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
186. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, et al. for the ROXIS Study Group. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary



- syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J.* 1999; 20(2):121-7.
187. British National Formulary, 1999 September ; (38): p 103.
188. Hughes LO, Rose EL, Lahrini A, Raftery EB. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;80:32-38.
189. Araki H, Hayata N, Matsuguchi T, Nakamura M. Effects of nicorandil on rest and effort angina unresponsive to combination therapy with oral nitrate. *Clinical Therapeutics* 1987;9:174-182.
190. Patel DJ, Purcell H, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K(ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial pre-conditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. *Clinical European studies in angina and revascularization. Eur Heart J.* 1999; 20(1):51-7.
191. Singh RB, Niaz MA. Serum concentration of lipoprotein(a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease: discovery of a new role. *Int J Cardiol.* 1999; 68(1):23-9.
192. Theroux P, Chaitman BR, Danchin N et al, for the GUARD During Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) Investigators. Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. *Circulation* 2000;102:3032-3038.
193. Azar RR, Rinfret S, Theroux P et al. A placebo-controlled trial to assess the efficacy of anti-inflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000;21:2026-2032.



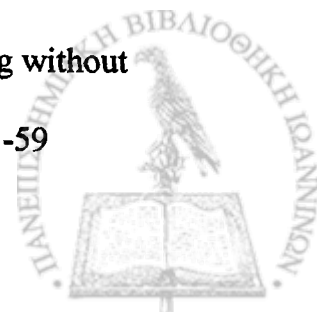
194. 3. TIMI IIIB Investigators, Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
195. W.E. Boden, R.A. O'Rourke, M.H. Crawford *et al.*, The Veterans Affairs non-Q-wave infarction strategy: outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
196. Yusuf S, for the OASIS Registry Investigators. Variations between countries in invasive procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-14.
197. FRISC II Investigators, L. Wallentin, B. Lagerqvist, S. Husted, F. Kontny, E. Stehle and E. Swahn , Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
198. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Interventional Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743-51.
199. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. 1999;99:2345-2357.
200. Ryan TJ, Bauman WB, Kenedy JW, et al: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol* 1993; 22:2033



201. Kirklin, J. W., Akins, C.W., Blackstone, E. H.:et al: Guidelines and indications for coronary bypass graft surgery. *J. Am. Coll. Cardiol* 1991; 17:543.
202. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1262-347.
203. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;27:563-70.
204. Lauer MS, Lytle B, Pashkow F, et al: Prediction of death and myocardial infarction by screening with exercise-thalium testing after coronary-artery-bypass grafting. *Lancet* 1998, 28;351:615-622.
205. Zellweger MJ, Lewin HC, Lai S et al. When to stress patients after coronary-artery-bypass grafting surgery? Risk stratification in patients early and late post-CABG using stress myocardial perfusion SPECT: implications of appropriate clinical strategies. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1):144-52.
206. Pocock SJ, Henderson RA, Richards FA et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
207. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
208. Stephan WJ, O'Keefe JH Jr, Piehler JM, et al. Coronary angioplasty versus repeat coronary artery bypass grafting for patients with previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1140-6.
209. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995;346:1179-84.



- 210.Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:198-9.
- 211.Hamada Y, Kawachi K, Yamamoto T et al. Effect of coronary artery bypass grafting on native coronary artery stenosis. Comparison of internal thoracic artery and saphenous vein grafts. *J Cardiovasc Surg (Toronto)* 2001;42:159-64.
- 212.Ahmed JM, Hong MK, Mehran R et al. Influence of diabetes mellitus on early and late clinical outcomes in saphenous vein graft stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1186-93.
- 213.Kwok JM, Christian TF, Miller TD et al. Identification of severe coronary artery disease in patients with a single abnormal coronary territory on exercise thallium-201 imaging: the importance of clinical and exercise variables. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:335-44.
- 214.Noyez L, Touma IM, Skotnicki SH et al. Third -time coronary artery bypass grafting: *Ann Thorac Surg* 2000;70:483-6.
- 215.Kastrai A, Mehilli J, Dirschinger, et al: Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001; 87(1):34-9.
- 216.Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, et al: Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am Cardiol* 2001; 37(6): 1598-603.
- 217.Galassi AR, Foti R, Azzarelli S, et al: Long-term angiographic follow-up for successful repeat balloon angioplasty for in-stent restenosis. *Clin Cardiol* 2001 ; 24(4):1877-83.
218. Hamon M, Richardeau Y, Licluse E et al: Direct coronary stenting without predilation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:55-59



219. Kleiman NS, Umans UA, Kloeg PH, Bronzwaer J. The CAPTURE Trial. *Lancet* 1997; 50(9075): 445.
220. Linoff Am, et al. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibate and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101 (7):751-7.
221. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al: Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999, 100:2045-2048.
222. Stephan WJ, O'Keefe JH Jr, Piehler JM, et al: Coronary angioplasty versus repeat coronary artery bypass grafting for patients with previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996 Nov 1;28 (5):1140-6.
223. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, et al: Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(3):198-9.
224. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas LS Jr, et al: Usefulness of the substitution of nonangiographic end points (death, acute myocardial infarction, coronary angiography and/or repeat angioplasty) for follow-up coronary angiography in evaluating the success of coronary angioplasty in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998 ;81(4):382-6.
225. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, Ryan TJ, et al: A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999 Jan; 33(1):63-72.
226. Gruberg L, Waksman R: Intravascular radiation for the prevention of restenosis in coronary arteries. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(5):891-907.



227. Chan AW, Chew DP, Lincoff AM: Update on Pharmacology for Restenosis. *Curr Intev Cardiol Rep* 2001; 3(2):149-155.
228. Fitzgibbon GM, Hafka HP, Leach AJ, et al: Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol.* 1996 ;28(3):616-26
229. Christenson JT, Simonet F, Schmziger M: The impact of a short interval (< or =1 year) between primary and reoperative coronary artery bypass grafting procedures. *Cardiovasc Surg* 1996;4(6)801-7
230. Noyez L, Touma IM, Skotnicki SH, Brouwer RM. Third-time coronary artery bypass graftin:. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):483-6
231. Lytle BM, Navia JL, Taylor PC, et al. Third coronary artery bypass operations: risks and costs. *Ann Thorac Surg* 1997;64(5)1287-95
232. Grambow DW, and Topol, EJ : Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 70:577,1992.
233. Szatmary LJ, Marco J, Fadjadet et al. The combined use of diastolic counterpulsation and coronary dilation in unstable angina due to multivessel disease under unstable haemodynamic conditions. *Int. J. Cardiol.* 1987;60:993.
234. Chistenson J.T. Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(3):934-9.
235. Chistenson J.T. Evaluation of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *Eur J Cardiothor Surg*; 11 (1997):1097-1103.
236. Kiss K, Hirschl MM, Wexberg P, et al. Directional coronary atherectomy: the Vienna experience. *J Interv Cardiol.* 2001 ; 14(2):153-7.



237. Braun P, Stroh E, Heinrich KW. Rotablator versus cutting balloon for the treatment of long in-stent restenoses. *J Invasive Cardiol.* 2002; 14(6):291-6.
238. Teirstein PS, Massullo V, Jani et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restosis after coronary stenting. *N Eng J Med* 1997; 336:1697-703.
239. Walksman R, White RL, Chan RC et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-2171.
240. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102:951-958.
241. Teirstein PS, Massullo V, Jani et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after coronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101:360-365.
242. The CAVEAT-Investigators. Is all unstable angina the same? insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT-I). *Am Heart J.* 1999; 137(2):227-33.
243. Rosenchein U, Gaul G, Erbel R, et al. Percutaneous transluminal therapy of occluded saphenous vein grafts: can the challenge be met with ultrasound thrombolysis? *Circulation.* 1999;99(1):26-9.
244. Morice MC, Serruys PW, Sousa JED, et al: For the RAVEL Study group. A randomized comparison of a sirolimus – eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
245. Lefkovitis J, Blankenship JC, Anderson KM et al. Increased risk of non-Q myocardial infarction after directional atherectomy is platelet dependent: evidence from the EPIC trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:849-55.



246. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N et al: Percutaneous transmyocardial revascularization for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels. *Lancet* 2000, 356: 1705-1710.
247. Whitlow PL, DeMario SJ, Perin EC et al: One year follow-up of patients with refractory angina randomized to percutaneous transmyocardial revascularization versus medical therapy. Presented at the American College of Cardiology 49th Annual Scientific Sessions, March 2000.
248. Lyon M: The DIRECT trial: A prospective, multicenter randomized trial of direct laser revascularization with electromechanical map guidance in patients with refractory coronary artery disease. Presented at the 12th Annual Symposium of transcatheter Cardiovascular Therapeutics, October 2000:16-22.
249. Nordrehaug JE: The BELIEF trial: Blinded Evaluation of LASER (PTMR) intervention electively for angina pectoris. Presented at the American College of Cardiology 50th Annual Scientific Sessions, March 2001.
250. Murry S, Carson KG, Ewings P Det al. Spinal cord stimulation significantly decreases the need for acute hospital admission for chest pain in patients with refractory angina pectoris. *Heart*. 1999 ;82(1):89-92.
251. Borjesson M. Visceral chest pain in unstable angina pectoris and effects of transcutaneous electrical nerve stimulation. (TENS). A review. *Herz*. 1999;24(2):114-25.
252. Wog S, Buchswon R, Ceglarek W et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass--initial experience of 50 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14 Suppl 1:S38-42.



253. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without ST –elevation in: Results from an international trial of 9461 patients. The Pursuit Investigators. *Circulation* 2000; 101;2557-67
254. Montgomery H, Chester M. Heparin in unstable angina. *Lancet* 1995;346 (8969):248.
255. Klotwijk KP, Hamm CW. Acute coronary syndromes: Diagnosis. *Lancet* 1999; 353(Suppl II):10-15.
256. Collinson J, Flather M.D., Fox I, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21:1450-1457.
257. Liuzzo G, Biscucci L.M, Gallimore J.R, et al.:The prognostic value of C-reactive protein and serym amyloid-A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* , 1994; 331:417.
258. Mc Guire DK, Emanuelsson H, White HD: Diabetes melittus is associated with worse clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: results from GUSTO IIb. *Circulation* 1999, 33 Suppl:I-432.
259. Lange RA, Hillis LD. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 1996; 335: 1311-1312.
260. Zijlstra F, van't Hoff AWJ, Liem AL, Hoorntje JCA, Suryapranata H, de Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 78: 333-336



261. Mertlich G, Quaal SJ. Air transport of the patient requiring intra-aortic balloon pumping. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1989;1(3):443-58.
262. Castillo CY, Lyons TJ. The transoceanic air evacuation of unstable angina patients. *Aviat Space Environ Med.* 1999;70(2):103-6.
263. Connor SB, Lyons TJ. A Review of United States Air Force aeromedical evacuation of acute myocardial infarction patients in Europe. *Mil Med* 1995 ;160(10):491-3.
264. Smyth DW, Richards AM, Elliott JM. Direct angioplasty in myocardial infarction in a hospital with surgical back-up 220 miles away. *J Intervent Cardiol* 1997; 9: 324-332
265. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata. Multicenter randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-831.
266. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction . For the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1713-9
267. Stone CK, Hunt RC, Sousa JA, Whitley TW, Thomas SH. Interhospital transfer of cardiac patients : does air transport make a difference? *Air Med J* 1994; 13(5):159-62
268. Windecker S, Meyer BJ, Bonzel T, et al. Interventional cardiology in Europe 1994. Working Group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 40-54



269. McGrath PD, Malenka DJ, Wennberg DE, et al. Changing outcomes in percutaneous coronary interventions: a study of 34,752 procedures in northern New England, 1990 to 1997. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 674-680
270. Papaconstantinou HD, Marchall AJ, Burrell CJ. Diagnostic cardiac catheterisation in a hospital without on-site cardiac surgery. *Heart* 1999; 18: 465-469.
271. Silber A, Albrecht A, Gohring S, et al. Final annual report of practitioners of interventional cardiology in private practice in Germany. Results of procedures of left heart catheterization and coronary interventions in the year 1996. *Herz* 1998; 23: 47-57.
272. Ferrero V, Steffenino G, Meinardi F, et al. Early aggressive treatment of unstable angina without cardiac surgical facilities: a prospective study of acute and long-term outcome. *G Ital Cardiol* 1998;28:112-119.
273. Richardson SG, Morton P, Murtagh JC, et al. Management of acute coronary occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty: experience of complications in a hospital without on site facilities for cardiac surgery. *BMJ* 1990;300(6721):355-8.
274. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Investigators. Use of direct angioplasty for treatment of patients with acute myocardial infarction in hospitals with and without on-site cardiac surgery. *Circulation* 1993; 88: 2067-2975.
275. Iannone LA, Anderson SM, Phillips SJ. Coronary angioplasty for acute myocardial infarction in a hospital without cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 1993;20(2):99-104.



276. Brodie BR. Primary angioplasty in a community hospital in the USA. *Br Heart J* 1995; 73: 409-410.
277. Smyth DW, Richards AM, Elliott JM. Direct angioplasty in myocardial infarction in a hospital with surgical back-up 220 miles away. *J Intervent Cardiol* 1997; 9: 324-332.
278. Wharton TP, McNamara NS, Fedele FA ,et al. Primary angioplasty for the treatment of acute myocardial infarction: Experience at 2 community hospitals without cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol* 1999;33:1257-1265.
279. Wennberg DE, Lucas FL, Siewers AE, et al. Outcomes of percutaneous coronary interventions performed at centers without and with onsite coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2004; 292:1961-8.



ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΧΕΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΤΕΙ:

1. ΣΤΗΝ << ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ >>.

“ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (PAF) ΣΤΗ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΤΑΘΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΜΠΣΙΞΙΜΑΜΠΗΣ”

Χ.Σ.Στρούμπης, Α.Π Ταμπάκη., Λ.Κ Μιχάλης. et al. (1999) 40: 68.

2. ΣΤΟ <<EUROPEAN HEART JOURNAL>>.

“TREATMENT OF REFRACTORY UNSTABLE ANGINA IN GEOGRAPHICALLY ISOLATED AREAS WITHOUT CARDIAC SURGERY. (TRUCS STUDY)”.

Λ.Κ. Michalis, C.S. Stroumbis, K. Pappas et al. (2000) 21, 1954-1959.

3. ΣΤΗΝ <<ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ>>.

“ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΑΣΤΑΘΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΣΕ ΚΕΝΤΡΟ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ; ΜΕΛΕΤΗ TRUCS”.

Χ.Σ. Στρούμπης, Λ.Κ. Μιχάλης, Κ. Πάππας et al. (2003) 44,26-33.

4. ΣΤΟ ΒΙΒΛΙΟ <<ΘΕΜΑΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ>>.

Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Μιχαλίδιο Καρδιολογικό Κέντρο.

“ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ ΣΕ ΑΠΟΜΟΝΟΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ. TRUCS STUDY”.

Χ.Σ. Στρούμπης. (2001) p. 55-60.



ΕΠΙΣΗΣ ΕΧΕΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΕΙ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΜΕ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΣΕ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΩΣ ΕΞΗΣ :

1. "ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΑΣΤΑΘΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΣΕ ΚΕΝΤΡΟ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ; ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ". Λ.Κ.Μιχάλης, Χ. Στρούμπης, *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*, Τόμος 38, Β/1997, Β 27.
2. "Η ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΜΕ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΑΣΤΑΘΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΣΕ ΚΕΝΤΡΟ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ. ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ". Χ. Στρούμπης.ΒΟΡΕΙΟΕΛΛΑΔΙΚΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 3-5 ΙΟΥΝΙΟ, 1998.
3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΑΣΤΑΘΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΣΕ ΚΕΝΤΡΟ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ; ΜΕΛΕΤΗ TRUCS. Χ.Σ. Στρούμπης *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*, Τόμος 41, Β/2000, 6.

ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΜΕ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΣΕ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΩΣ ΕΞΗΣ :

1. "INVASIVE VERSUS CONSERVATIVE MANAGEMENT OF REFRACTORY UNSTABLE CORONARY SYNDROMES IN REMOTE AREAS WITHOUT CARDIAC SURGERY: PROSPECTIVE RANDOMISED CLINICAL TRIAL". L.K. Michalis, C.S. Stroumbis, 20th CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 22-26, 1998. VIENNA. (*European Heart Journal, August 1998, Vol 19, Abstract Supplement, page 591*).
2. "MANAGEMENT OF REFRACTORY UNSTABLE CORONARY SYNDROMES IN REMOTE AREAS WITHOUT CARDIAC SURGERY. INVASIVE TREATMENT; IS THERE A PLACE FOR IT?" C.S. Stroumbis 2nd INTERNATIONAL CONGRESS ON CORONARY ARTERY DISEASE- FROM PREVENTION TO INTERVENTION. FLORENCE, ITALY, OCTOBER 18-21, 1998.
3. "CARDIAC ANGIOGRAPHY AND INTERVENTION IN THE MANAGEMENT OF REFRACTORY UNSTABLE CORONARY SYNDROMES IN GEOGRAPHICALLY ISOLATED AREAS WITHOUT CARDIAC SURGERY". L.K. Michalis, C.S. Stroumbis, *American Journal of Cardiology, TCT abstracts supplement, October 1998, Vol. 82, 99S*.
4. "TREATMENT OF REFRACTORY UNSTABLE CORONARY SYNDROMES IN GEOGRAPHICALLY ISOLATED AREAS WITHOUT CARDIAC SURGERY. (TRUCS STUDY)". C.S. Stroumbis *International Journal of Cardiovascular Interventions, Vol 2, supplement 2, June 1999, page 36*.
5. INVASIVE VERSUS CONSERVATIVE TREATMENT OF REFRACTORY UNSTABLE CORONARY SYNDROMES (TRUCS STUDY) IN GEOGRAPHICALLY ISOLATED AREAS WITHOUT CARDIAC SURGERY: IN-HOSPITAL, 30-DAY EVENTS AND PRELIMINARY FOLLOW-UP. C.S. Stroumbis, *European Heart Journal, Abstract supplement, vol 20 , August 1999, page 261*.
6. "COUNTERPULSATION IN REFRACTORY ANGINA: AN ANALYSIS FROM THE TREATMENT OF REFRACTORY UNSTABLE ANGINA IN GEOGRAPHICALLY ISOLATED AREAS WITHOUT CARDIAC SURGERY (TRUCS) STUDY. C.S. Stroumbis, L.K. Michalis, J. A. Goudevenos, D.A. Sideris. University Hospital of Ioannina, Department of Cardiology. 1ST WORLD CONFERENCE ON INTRAAORTIC BALLOON COUNTERPULSATION, 31 AUGUST – 2 SEPTEMBER 2000, ATHENS GREECE.

