

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δ. ΣΙΔΕΡΗΣ

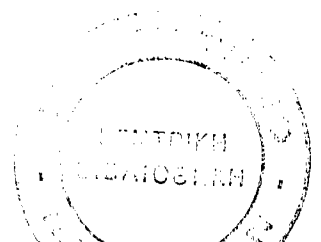


ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ
ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ I
ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ
ΜΕΤΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ
ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT

ΜΙΧΑΗΛ Ν. ΖΑΪΡΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004



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.

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Ε.Β., Καθηγητής Παθολογίας Επαμεινώνδας Τσιάνος

Ημερομηνία αίτησης: 25-11-98

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 371 α/22-12-98

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

- **Φούσας Στέφανος:** Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, επιβλέπων.
- **Μουσής Ελισάφ:** Αναπληρωτής Παθολογίας, μέλος
- **Γουδέβενος Ιωάννης:** Επίκουρος Καρδιολογίας, μέλος.

Ανασυγκροτήθηκε: 399 α/29-2-2000

- **Σιδεράς Δημήτριος:** Καθηγητής Καρδιολογίας, επιβλέπων.
- **Μουσής Ελισάφ:** Αναπληρωτής Παθολογίας, μέλος
- **Γουδέβενος Ιωάννης:** Αναπληρωτής Καρδιολογίας, μέλος.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 3-2-99

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

- **Γεωργάτος Σπυρίδωνας:** Καθηγητής Βιολογίας
- **Ελισάφ Μωυσης:** Καθηγητής Παθολογίας
- **Σιδερής Δημήτριος:** Καθηγητής Καρδιολογίας
- **Γουδεβένος Ιωάννης:** Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
- **Μιγάλης Λάμπρος :** Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
- **Τσελέπης Αλέξανδρος:** Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Χημείας
- **Κωλέττης Θεόφιλος:** Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: Άριστα

Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής: Ιωάννινα 17-3-2004

*...στους γονείς μου
...στη Πέλα*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το 1977, ο αδικοχαμένος Andreas Gruetzing πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχή διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική σε άνθρωπο. Στη συνέχεια, πολλοί κλυδωνισμοί τάραξαν τον συναρπαστικό πλου της Επεμβατικής Καρδιολογίας και σε μια περίοδο νηγεμίας οι ενδοαγγειακές προσθέσεις (stent) ήταν ο άνεμος που την ταξίδεψε πιο πέρα. Σήμερα, η διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent αποτελεί μια καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Παρά την πραγματικά μεγάλη πρόοδο που έχει επιτευχθεί αφενός στην ποιότητα των stent και αφετέρου στην αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει απώτερη υποτροπή των συμπτωμάτων, μετά την αρχική επιτυχή παρέμβαση. Η επαναστένωση εντός των stent καθώς και η πρόοδος της στεφανιαίας νόσου αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς των επιπλοκών αυτών.

Στη προσπάθεια πρώιμης ταυτοποίησης των ασθενών αυτών έχουν διερευνηθεί διάφοροι δημογραφικοί, αγγειογραφικοί, βιοχημικοί, αλλά και γενετικοί παράγοντες. Από τους τελευταίους, η πιθανή επίδραση του ID γενετικού πολυμορφισμού του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση μετά από αγγειοπλαστική με stent, αποτέλεσε το σκοπό της παρούσας διατριβής.

Στο σεβαστό Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ Δημήτριο Σιδερή, οφείλω τις θερμές ευχαριστίες μου για την προώθηση της παρούσας μελέτης ως διατριβή.

Ευχαριστώ επίσης τον Διευθυντή του Καρδιολογικού Τμήματος του Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά κ Στέφανο Φούσα για την καθημερινή του υποστήριξη στην πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης τους συνεργάτες μου στο Department of Biological Sciences του Πανεπιστημίου Warwick του Λονδίνου και ιδιαίτερα το κ Γεώργιο Ανδρικόπουλο για την γενετική ανάλυση των δειγμάτων της μελέτης.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη σύζυγό μου Πέλα, για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόηση που έδειξε και δείχνει σε όλες τις φάσεις της επιστημονικής μου δραστηριότητας.

M. Ζαΐρης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

| | |
|---|-------|
| A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 1-3 |
| B. ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ | |
| ΒΙ. Γενικά στοιχεία | 4-5 |
| ΒΙΙ. Βασικές αρχές ανατομίας του ανθρώπινου κυττάρου..... | 5--6 |
| ΒΙΙΙ. Αρχές οργάνωσης και λειτουργίας του γενετικού υλικού | |
| 1. Χρωμοσώματα και γονίδια | 7-8 |
| 2. Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης..... | 8-9 |
| ΒΙV. Ο ρόλος των μεταλλάξεων στον γενετικό πολυμορφισμό | |
| 1. Γενικά στοιχεία..... | 9-12 |
| 2. Διαταραχές που οφείλονται σε μετάλλαξη ενός γονιδίου..... | 12-13 |
| 2α. Επικρατητικός και υπολειμματικός τύπος κληρονομικότητας..... | 13-14 |
| Γ. ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ Ι | |
| ΓΙ. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης | |
| 1. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης του πλάσματος..... | 15-16 |
| 2. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης των ιστών..... | 16-17 |
| 3. Υποδοχείς της αγγειοτασίνης ΙΙ..... | 17 |
| ΓΙΙ. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης Ι και καρδιαγγειακό σύστημα | |
| 1. Παθογένεια της αθηροσκλήρωσης..... | 18-21 |
| 2. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης Ι και εξαρτώμενες από το ενδοθήλιο αγγειοδραστικές ανταποκρίσεις | 21-23 |
| 3. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης Ι και αθηροσκλήρωση..... | 23-24 |
| 4. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης Ι και μυοκαρδιακή υπερτροφία..... | 25-26 |
| 5. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης Ι και το σύστημα αιμόστασης | 26-28 |
| ΓΙΙΙ. Γενετική του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης Ι..... | 28 |
| 1. Το γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης Ι και πολυμορφισμός του..... | 29 |
| 2. Πολυμορφισμός του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης Ι και έμφραγμα του μυοκαρδίου | 29-30 |
| Δ. ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΘΕΣΕΩΝ (STENT) | |
| ΔΙ. Γενικά στοιχεία | 31 |
| ΔΙΙ. Ιστορική αναδρομή..... | 31-33 |
| ΔΙΙΙ. Τα είδη των stent..... | 34 |
| ΔΙV. Ενδείξεις χρήσης των stent | |
| 1. Οξεία απόφραξη..... | 34-35 |
| 2. Εκλεκτική τοποθέτηση των stent σε εστιακές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων ... | 35-36 |
| 3. Βλάβες φλεβικών μοσχευμάτων..... | 36-37 |
| 4. Επαναστένωση σε θέση προηγηθείσας αγγειοπλαστικής..... | 37 |
| 5. Χρόνιες ολικές αποφράξεις..... | 38 |
| 6. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου..... | 38-39 |
| 7. Επιμήκεις βλάβες..... | 40-41 |
| 8. Μικρά αγγεία..... | 41-42 |
| 9. Στομιακές βλάβες..... | 42-43 |
| 10. Βλάβες σε διχασμούς αγγείων..... | 43 |
| 11. Μυοκαρδιακές γέφυρες και ανθεκτικός στη φαρμακευτική θεραπεία σπασμός των στεφανιαίων..... | 44 |

| | |
|---|------------------|
| 12. Η χρήση των <i>stent</i> στη πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο..... | 44 |
| ΔV. Επιπλοκές των <i>stent</i> | |
| 1. Θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές..... | 45-46 |
| 2. Επαναστένωση εντός του <i>stent</i> | 46 |
| 2α. Επίδραση της βέλτιστης τοποθέτησης του <i>stent</i> στην επαναστένωση | 47 |
| 2β. Φαρμακοθεραπεία για την ελάττωση της επαναστένωσης των <i>stent</i> | 47 |
| 2γ. Θεραπεία της επαναστένωσης των <i>stent</i> | 47-48 |
| 3. Απόφραξη μείζονος πλευρικού κλάδου..... | 48-49 |
| 4. Μη ικανοποιητική έκπτυξη του <i>stent</i> | 49 |
| 5. Διάτρηση..... | 49-50 |
| ΔVI. Νέες τεχνικές | |
| 1. Εντοιχισμένα <i>stent</i> | 50 |
| 2. Επικαλυμμένα <i>stent</i> | 51 |
| 3. Ραδιενεργά <i>stent</i> | 51-52 |
| 4. <i>Stent</i> που εκλύουν βιοενεργούς παράγοντες (<i>Drug-eluting stents</i>) | 52 |
| Ε. ΕΠΙΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ..... | 53 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | |
| Α. Μέθοδοι | |
| 1. Ασθενείς..... | 54-55 |
| 2. Καθορισμός του ID γονοτύπου..... | 55-56 |
| 3. Προοπτική παρακολούθηση, πρωτογενείς και δευτερογενείς στόχοι της μελέτης .. | 56-57 |
| Β. Στατιστική ανάλυση..... | 58 |
| Γ. Αποτελέσματα | |
| 1. Βασικά χαρακτηριστικά..... | 59 |
| 2. Προοπτική παρακολούθηση 1 ^{ου} έτους..... | 59-64 |
| 3. Μακροχρόνια παρακολούθηση..... | 64-65 |
| Δ. Συζήτηση..... | 66-68 |
| Ε. Συμπεράσματα..... | 69 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 70-71 |
| SUMMARY..... | 72-73 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 74-99 |

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I (ΜΕΑ-I) κατέχει κεντρικό ρόλο στη παραγωγή της αγγειοτασίνης II και στην αποδόμηση της βραδυκινίνης, ουσίες με σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της φυσιολογικής λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος.¹ Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του ΜΕΑ-I βρίσκονται εν μέρει υπό γενετικό έλεγχο.² Εν συνεχεία αποδείχθη ότι ο τύπος του D αλληλίου του ID πολυμορφισμού (Insertion/Deletion) του γονιδίου του ΜΕΑ-I συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα του ενζύμου αυτού στον ορό του αίματος.^{3,4} Ο ID πολυμορφισμός χαρακτηρίζεται από τη εισαγωγή (Insertion) ή απάλειψη (Deletion) μιας αλληλουχίας 288 ζευγών βάσεων εντός του ιντρονίου 16, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τους 3 κάτωθι γονότυπους: τους ομοζυγωτικούς II και DD και τον ετεροζυγωτικό ID.

Το ΜΕΑ-I υπεισέρχεται στους μηχανισμούς της θρόμβωσης των στεφανιαίων, της αγγειοσύσπασης, και του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών κυττάρων. Υψηλά επίπεδα στο αίμα του ΜΕΑ-I ίσως αυξάνουν το κίνδυνο θρόμβωσης των στεφανιαίων μέσω της αύξησης παραγωγής του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.⁵ Υψηλά επίπεδα ΜΕΑ-I έχουν σχετισθεί επίσης με σπασμό των στεφανιαίων⁶ και αύξηση του πάχους του τοιχώματός τους.⁷ Οι επιδράσεις αυτές είναι δυνατό να σχετίζονται με τους μηχανισμούς ανάπτυξης της στεφανιαίας νόσου, το έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά και την υποτροπή των συμπτωμάτων μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων με ή χωρίς τοποθέτηση stent. Τα αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα των μέχρι τώρα διενεργηθεισών μελετών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων για το ρόλο του ID πολυμορφισμού του ΜΕΑ-I στις καταστάσεις αυτές. Αν και έχει

υποστηριχθεί η θετική σχέση του ID πολυμορφισμού με την αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου,^{8,9} ωστόσο το εύρημα αυτό δεν είναι καθολικά αποδεκτό.¹⁰⁻¹²

Μετά τη δημοσίευση της πρώτης μελέτης στην οποία ανευρέθη θετική σχέση μεταξύ του ID πολυμορφισμού και της πιθανότητας επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική με μπαλόνι,¹³ καμία μεταγενέστερη δεν επιβεβαίωσε το εύρημα αυτό.^{14,15} Η διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών με εμφύτευση stent (ΔΔΑΣ) αποτελεί πλέον μια καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση της αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Παρά τη αρχική βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών που υποβάλλονται σε ΔΔΑΣ, ένα σημαντικό ποσοστό αναπτύσσει υποτροπή κυρίως κατά το πρώτο εξάμηνο μετά την επέμβαση. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για αυτή την υποτροπή περιλαμβάνουν την επαναστένωση εντός του stent αλλά και την πρόοδο της ΣΝ σε μη αγγειοπλασθείσες περιοχές του στεφανιαίου δικτύου. Το κύριο πλεονέκτημα της ΔΔΑΣ σε σχέση με την απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι, είναι η μικρότερη επίπτωση απώτερης αγγειογραφικής επαναστένωσης, στην πρώτη περίπτωση, της αγγειοπλασθείσας περιοχής. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη σημαντικών διαφορών στο μηχανισμό επαναστένωσης μετά από απλή αγγειοπλαστική σε σχέση με αυτό της ΔΔΑΣ. Στην πρώτη περίπτωση κυρίαρχος μηχανισμός είναι η αρνητική αναδιαμόρφωση της αγγειοπλασθείσας περιοχής, ενώ στη δεύτερη περίπτωση κυριαρχεί η ινομυική υπερπλασία.¹⁶ Όσον αφορά την πρόοδο της ΣΝ στις μη αγγειοπλασθείσες περιοχές φαίνεται ότι οι δύο τεχνικές δεν ασκούν καμία επίδραση. Λόγω της εμπλοκής του MEA-I στους μηχανισμούς της θρόμβωσης των στεφανιαίων, της αγγειοσύσπασης, και του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, μηχανισμοί που ευνοούν την επαναστένωση των

stent αλλά και της προόδου της ΣΝ, ο ID πολυμορφισμός μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των επιπλοκών αυτών. Προηγούμενες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά το ρόλο του ID πολυμορφισμού στην εντός του stent επαναστένωση,¹⁷⁻²⁰ ενώ ο ρόλος του στη πρόοδο της ΣΝ δεν έχει διερευνηθεί μέχρι τώρα. Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της πιθανής σχέσης του ID πολυμορφισμού με την πιθανότητα κλινικής και αγγειογραφικής επαναστένωσης, αλλά και της προόδου της ΣΝ, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΔΑΣ, μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ή χωρίς ανάσπαση του ST.

B. ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

ΒΙ. Γενικά στοιχεία

Η ραγδαία ανάπτυξη της Μοριακής Βιολογίας κατά τα τελευταία 20 χρόνια έχει, αδιαμφισβήτητα ανοίξει νέους ορίζοντες στη βασική έρευνα. Η πολυετής προσπάθεια για την χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project), συνοδεύτηκε από την ανάπτυξη και βελτίωση μιας πλειάδας τεχνικών μέσων που, μεταξύ άλλων, έδωσαν νέα ώθηση στη μελέτη του γενετικού υποστρώματος, της διάγνωσης και θεραπείας των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Την τελευταία 10ετία βαίνει συνεχώς αυξανόμενος ο κατάλογος των γονιδίων που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως είναι αυτά της υπερτροφικής ή διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, της υπέρτασης και της αθηρωματικής στεφανιαίας νόσου. Επιπρόσθετα με τις τεχνικές της γενετικής μηχανικής έχουν παραχθεί πρωτεϊνικά μόρια, όπως είναι οι διάφοροι τύποι ενεργοποιητών του ιστικού πλασμινογόνου και τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά των υποδοχέων της επιφανειακής αιμοπεταλιακής πρωτεΐνης IIb/IIIa, που αμφότερα χρησιμοποιούνται στην θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Εξάλλου νέες γονιδιακές θεραπείες ελέγχονται για την αποτελεσματικότητά τους στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και στην πρόληψη της επαναστένωσης των στεφανιαίων αγγείων μετά από διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική.

Βέβαια αν και σημαντικές, οι παραπάνω πρόοδοι αποτελούν μόνο την απαρχή μιας νέας εποχής, αυτής της Μοριακής Ιατρικής, η οποία υπόσχεται ουσιαστικές αλλαγές στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Το έτος 2000 ανακοινώθηκε η ακολουθία όλων των γονιδίων του ανθρώπινου γενετικού υλικού. Το αξιοθαύμαστο αυτό επίτευγμα προσφέρει μια τεράστια δεξαμενή πολύτιμων πληροφοριών για την κατανόηση των βασικών μηχανισμών των καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς επίσης ανοίγει νέους δρόμους στη διάγνωση και θεραπεία τους. Με δεδομένη την συνεχώς ταχέως αυξανόμενη πρόοδο που επιτελείται στο τομέα της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής γίνεται προφανές ότι ο σύγχρονος καρδιολόγος πρέπει να εξοικειωθεί με τις βασικές αρχές και κανόνες που διέπουν τη Μοριακή Βιολογία και τη Γενετική του ανθρώπου, όπως ακριβώς είναι γνώστης της ανατομικής, των στεφανιαίων αγγείων ή της φυσιολογίας του κυκλοφορικού συστήματος.

ΒΙΙ. Βασικές αρχές ανατομίας του ανθρώπινου κυττάρου

Το ανθρώπινο κύτταρο αποτελεί μια εξειδικευμένη, διαμερισματοποιημένη και υψηλής δυναμικής δομή που έχει διαφοροποιηθεί με το σκοπό να επιτελεί ένα σύνολο διεργασιών που εξασφαλίζουν την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη σωστή λειτουργία των διαφόρων οργάνων αλλά και όλου του οργανισμού συνολικά.^{21,22}

Όλα τα ανθρώπινα κύτταρα έχουν πολλές δομικές και λειτουργικές ομοιότητες μεταξύ τους. Η εξώτερη μεμβράνη του κυττάρου (πλασματική μεμβράνη) αποτελείται από διπλή λιποειδική στοιβάδα η οποία βρίθεται εξωτερικών υποδοχέων. Η πλασματική μεμβράνη προστατεύει το κύτταρο από τις εξωγενείς επιδράσεις ενώ ταυτόχρονα του προσφέρει τη δυνατότητα να αντιδρά στα εξωκυτταρικά ερεθίσματα όπως είναι αυτά που προέρχονται από ορμόνες, φάρμακα, τοξίνες ή άλλα κύτταρα.

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν εξειδικευμένες υποκυτταρικές δομές που βρίσκονται σε όλα τα ανθρώπινα κύτταρα και σκοπό έχουν την παραγωγή ενέργειας. Η ενέργεια αυτή

παράγεται υπό τη μορφή της τριφωσφορικής αδενοσίνης μέσω της οξείδωσης τροφικών μορίων πλουσίων σε άνθρακα όπως είναι τα σάκχαρα και τα λίπη.

Το δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) που αποτελεί τη βάση του γενετικού υλικού βρίσκεται οργανωμένο υπό τη μορφή χρωμοσωμάτων στον περιβαλλόμενο από μεμβράνη πυρήνα του κυττάρου. Τα χρωμοσώματα αποτελούν ομάδες γονιδίων στα οποία είναι αποθηκευμένες όλες οι γενετικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για τη σύνθεση όλων των πρωτεϊνών του κυττάρου. Το DNA μεταγράφεται στο ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) μέσω διαδικασιών που διενεργούνται στον πυρήνα του κυττάρου. Το RNA μεταφέρεται στη συνέχεια στο κυτταρόπλασμα (περιοχή του κυττάρου μεταξύ πλασματικής μεμβράνης και πυρήνα) όπου και χρησιμοποιείται ως βάση για τη σύνθεση των πρωτεϊνών πάνω σε εξειδικευμένα οργανίδια, τα ριβοσώματα. Οι νεοσυντεθείσες πρωτεΐνες τακτοποιούνται εντός του κυτταροπλάσματος εισερχόμενες εντός μεμβρανών ή ειδικών κοκκιδίων προκειμένου να χρησιμοποιηθούν κατάλληλα. Οι πρωτεΐνες διαδραματίζουν πολυποίκιλο ρόλο στην κυτταρική ανατομία και φυσιολογία. Χρησιμεύουν ως βασικά δομικά συστατικά του κυττάρου, ως ένζυμα που καταλύουν τις διάφορες βιοχημικές αντιδράσεις, ως υποδοχείς στην εξωτερική κυτταρική μεμβράνη, δια μέσου των οποίων το κύτταρο προσλαμβάνει τα ερεθίσματα, ως ορμόνες, ως αυξητικοί παράγοντες και ως μια πλειάδα άλλων εκκριτικών μορίων τα οποία συμβάλλουν στην αρμονική λειτουργία των διαφόρων κυττάρων και οργάνων έτσι ώστε να λειτουργούν σε συνεργασία και συντονισμό και να εξασφαλίζουν την ομοιοστασία του ανθρώπινου οργανισμού.

ΒΙΙΙ. Αρχές οργάνωσης και λειτουργίας του γενετικού υλικού

1. Χρωμοσώματα και γονίδια

Εντός του πυρήνα το ανθρώπινο DNA βρίσκεται συνεπτυγμένο και περιελιγμένο γύρω από πρωτεϊνικά σωματίδια, τα νουκλεοσωμάτια, σχηματίζοντας έτσι ένα σύνολο διακριτών δομών, τα χρωμοσώματα.²³⁻²⁵ Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει περίπου 3×10^9 ζεύγη νουκλεοτιδίων (ζεύγη βάσεων) τα οποία οργανώνονται σε 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων.²⁶⁻²⁸ Ένα χρωμόσωμα από κάθε ζεύγος κληρονομείται από κάθε γονέα στους απογόνους. Είναι άξιο λόγου το γεγονός ότι όλα τα ανθρώπινα κύτταρα περιέχουν στο πυρήνα τους ένα αντίγραφο των 23 ζευγών χρωμοσωμάτων τα οποία περιέχουν όλες τις απαραίτητες γενετικές πληροφορίες που χαρακτηρίζουν το ανθρώπινο είδος. Εξάιρεση στο κανόνα αυτό αποτελούν οι ώριμες μορφές των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, που δεν έχουν πυρήνα.

Το DNA σε κάθε χρωμόσωμα είναι οργανωμένο σε ιδιαίτερα «πακέτα» γενετικών πληροφοριών τα επονομαζόμενα γονίδια.²⁶⁻²⁸ Κάθε γονίδιο αποτελείται από μια μοναδική ακολουθία νουκλεοτιδίων που εμπεριέχει τις απαραίτητες πληροφορίες που αφορούν τη σύνθεση μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από 150.000 περίπου ιδιαίτερα γονίδια.²⁸ Η γενετική πληροφορία για τη σύνθεση μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης δεν είναι αποθηκευμένη στο γονίδιο υπό τη μορφή μιας συνεχούς σειράς νουκλεοτιδίων, αλλά σε ένα σύνολο μη συνεχόμενων νουκλεοτιδικών σειρών που αποκαλούνται εξόνια.²⁹ Μεταξύ των εξονίων παρεμβάλλονται διάφορου μεγέθους τμήματα DNA που αποκαλούνται ιντρόνια. Αν και τα τελευταία βρίσκονται διάσπαρτα στο DNA όλων των ευκαριωτικών κυττάρων, δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί ο ρόλος τους. Εντούτοις έχει διατυπωθεί ότι διαδραματίζουν

σημαντικό ρόλο στην δημιουργία νέων γονιδίων κατά την εξελικτική διαδικασία, διευκολύνουν το διπλασιασμό και αναδιάταξη του DNA, και συμμετέχουν στη διατήρηση της λειτουργικής ποικιλομορφίας των διαφόρων εξονίων ενός συγκεκριμένου γονιδίου.²⁹

Τα γονίδια εκτός από το DNA που έχει κωδικοποιημένες τις απαραίτητες πληροφορίες για τη σύνθεση μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης, περιέχουν και τμήματα ρυθμιστικού DNA. Τα τελευταία είναι υπεύθυνα για τις διαφορές έκφρασης της πρωτεΐνης στον κάθε τύπο κυττάρου του ανθρώπινου σώματος σε σχέση με τις εκάστοτε ανάγκες του και τα εξωτερικά ερεθίσματα. Τα τμήματα του ρυθμιστικού DNA μπορεί να προάγουν ή να αναστέλλουν τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης, οπότε ονομάζονται ενισχυτές ή αναστολείς αντίστοιχα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ικανότητας που έχουν να οδώνουν ή να αναστέλλουν αντίστοιχα τη μεταγραφή των εξονίων στο RNA.³⁰⁻³⁶

2. Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης

Από το μεγάλο σύνολο των γονιδίων του ανθρώπου, μόνο ένα σχετικά μικρό μέρος εκφράζεται στα διάφορα κύτταρα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Τα γονίδια αυτά κατατάσσονται σε υποομάδες με βάση τον τρόπο έκφρασης τους. Μια υποομάδα γονιδίων εκφράζεται σταθερά στα περισσότερα αν όχι σε όλα τα ανθρώπινα κύτταρα. Οι πρωτεΐνες για τις οποίες είναι υπεύθυνα αυτά τα γονίδια επιτελούν λειτουργίες που εξασφαλίζουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου καθώς και την παραγωγή ενέργειας. Μια άλλη υποομάδα γονιδίων εκφράζεται μόνο σε ένα συγκεκριμένο τύπο κυττάρων, π.χ. πρωτεΐνες που παράγονται μόνο σε λεία μυϊκά ή μόνο σε επιθηλιακά κύτταρα. Στην πραγματικότητα οι υποομάδες αυτών των γονιδίων είναι

υπεύθυνες σε μεγάλο βαθμό για την ιδιαιτερότητα του φαινοτύπου και της λειτουργικότητας των διαφόρων κυττάρων. Τέλος μία άλλη υποομάδα γονιδίων εκφράζονται μόνο υπό την επίδραση κατάλληλων εξωγενών ερεθισμάτων.

BIV. Ο ρόλος των μεταλλάξεων στο γενετικό πολυμορφισμό

1. Γενικά στοιχεία

Ως γενετικός πολυμορφισμός ορίζεται η εμφάνιση δύο ή περισσότερων γενετικά καθορισμένων εναλλακτικών φαινοτύπων σε ένα πληθυσμό, σε τέτοια συχνότητα, ώστε ο σπανιότερος δεν θα μπορούσε να διατηρηθεί μόνο με αλληπάλληλες μεταλλάξεις. Πρακτικά ένα γονίδιο θεωρείται πολυμορφικό, αν το σπάνιο αλληλόμορφο (-α) έχει (-ουν) μια συχνότητα τουλάχιστον 0.01, με αποτέλεσμα οι ετεροζυγώτες που το (τα) φέρουν, να εμφανίζονται με συχνότητα μεγαλύτερη από 2%. Περισσότερο από το 1/3 των γονιδίων του ανθρώπου που έχουν μελετηθεί, έχει βρεθεί ότι είναι πολυμορφικοί. Κοινό παράδειγμα πολυμορφισμού αποτελούν τα γονίδια που κωδικοποιούν το σύστημα ABO των ομάδων αίματος. Το εκτεταμένο φαινόμενο του πολυμορφισμού επιτρέπει πολλαπλούς συνδυασμούς αλληλόμορφων γονιδίων και συνεπώς, την τεράστια γενετική ποικιλομορφία και τη γενετική μοναδικότητα των ατόμων του πληθυσμού. Η γενετική αυτή ποικιλομορφία αποτελεί όμως και τη βάση της γενετικής ευπάθειας των ατόμων σε διάφορα νοσήματα.

Οι μεταλλάξεις αποτελούν τη βάση του γενετικού πολυμορφισμού. Μετάλλαξη είναι μια μόνιμη μεταβολή στη δομή ενός γονιδίου με αποτέλεσμα την αντίστοιχη μεταβολή στην πρωτεΐνη για την οποία είναι υπεύθυνο το γονίδιο αυτό. Κατά αυτό το τρόπο οι μεταλλάξεις είναι δυνατό να προκαλέσουν διάφορες ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές

των αντιστοιχών πρωτεϊνών οι οποίες μπορεί να εκφράζονται με ένα ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Πράγματι, η πλειονότητα των ερευνητικών ευρημάτων συγκλίνει στο συμπέρασμα ότι οι μεταλλάξεις σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες ευθύνονται για την πλειονότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των κλασικών συγγενών διαταραχών (π.χ. διάφοροι τύποι υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας) αλλά και των επίκτητων νοσημάτων όπως είναι η υπέρταση και η αθηροσκλήρωση.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων οι οποίες επηρεάζουν τον κώδικα των αντίστοιχων πρωτεϊνών με πολλούς τρόπους. Οι «παρερμηνεύσιμες» (missense) μεταλλάξεις είναι αποτέλεσμα αντικατάστασης ενός ή περισσότερων νουκλεοτιδίων, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η αρχική ακολουθία του κώδικα της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Οι μεταλλάξεις αυτές γενικά δεν επηρεάζουν την ποσότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης αλλά προκαλούν τροποποίηση της λειτουργίας της μέσω μεταβολής της δομής της. Αντιθέτως, οι «ανερμηνεύσιμες» (nonsense) μεταλλάξεις δημιουργούν μια τριάδα νουκλεοτιδίων η οποία σηματοδοτεί την πρόωμη παύση της σύνθεσης της αντίστοιχης πρωτεΐνης με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός μέρους μόνο από αυτή. Τα πρωτεϊνικά αυτά παράγωγα είναι συνήθως λειτουργικά ανενεργή ή ασταθή. Η είσοδος ή η διαγραφή ενός νουκλεοτιδίου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εισαγωγή ή διαγραφή ενός νέου αμινοξέος στην υπό σύνθεση πρωτεΐνη ή εναλλακτικά μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη μετακίνηση της σειράς των νουκλεοτιδίων. Το τελευταίο έχει συχνά σαν αποτέλεσμα την παραγωγή μιας μικρότερης πρωτεΐνης λόγω της τυχαίας δημιουργίας μιας τριάδας νουκλεοτιδίων που σηματοδοτεί την παύση της πρωτεϊνοσύνθεσης. Μεταλλάξεις των εξονίων ή ιντρονίων ενός γονιδίου μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές αρμολόγησης των

νουκλεοτιδίων ή και μετακίνηση της σειράς τους. Τέλος μεταλλάξεις ενισχυτών ή αναστολέων των γονιδίων είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχές στην ποσότητα παραγωγής της αντίστοιχης πρωτεΐνης (υπερπαραγωγή ή το αντίθετο) ή ακόμα και να μεταβάλουν την ικανότητα έκφρασης των γονιδίων σε συγκεκριμένα κύτταρα (παραγωγή της πρωτεΐνης σε κύτταρα που φυσιολογικά δεν παράγεται ή και το αντίθετο). Εκτός των μεταλλάξεων ενός μόνο γονιδίου, στο ανθρώπινο γενετικό υλικό είναι δυνατό να δημιουργηθούν τυχαίες μεταφορές και ανακατατάξεις σειράς γονιδίων εντός του ίδιου ή διαφορετικών χρωμοσωμάτων οι οποίες μπορεί να εκφραστούν με τη μορφή νόσου. Είναι έτσι δυνατό να γίνει σύντηξη γονιδίων εντός του ίδιου ή διαφορετικών χρωμοσωμάτων που συνήθως καταλήγουν στην παραγωγή πρωτεϊνών με σοβαρές λειτουργικές διαταραχές.

Οι διάφοροι αυτοί τύποι μεταλλάξεων οδηγούν στην έκφραση άλλοτε άλλων παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος. Έτσι, μία μετάλλαξη διαγραφής, ή πρόωρου τερματισμού σε ένα γονίδιο συχνά έχει ως αποτέλεσμα τη λειτουργική ανεπάρκεια μιας πρωτεΐνης η οποία κληρονομείται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα. Κατά αυτόν το τρόπο μόνο ομοζυγώτες (που φέρουν δύο αντίτυπα του μεταλλαγμένου γονιδίου) του γονιδίου αυτού παρουσιάζουν την πλήρη έκφραση της νόσου που οφείλεται στην ποιοτική ή ποσοτική έλλειψη της φυσιολογικής (προ της μετάλλαξης) πρωτεΐνης. Αντιθέτως ετεροζυγώτες φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου παρουσιάζουν μόνο το 50% της έκφρασης της φυσιολογικής πρωτεΐνης με αποτέλεσμα συνήθως (αν και όχι πάντα) να είναι ασυμπτωματικοί. Αντίθετα μερικές μεταλλάξεις έχουν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή μιας επικρατούσας αρνητικής πρωτεΐνης η οποία επηρεάζει την έκφραση του άλλου μη μεταλλαγμένου φυσιολογικού γονιδίου (αλλήλιο). Μόνο ένα παθολογικό

γονίδιο στη περίπτωση αυτή είναι αρκετό για να εκφραστεί η νόσος στο άτομο που το φέρει. Τα γονίδια αυτά κληρονομούνται κατά τον επικρατητικό τύπο. Στην περίπτωση των γονιδίων του επικρατητικού τύπου κληρονομικής μετάδοσης, το γονίδιο αυτό μπορεί να ενισχύει τη δράση του αντίστοιχου, μη μεταλλαγμένου, αλληλίου και έτσι να υπερπαράγεται η αντίστοιχη πρωτεΐνη. Τέλος μεταλλάξεις που αφορούν γονίδια του X χρωμοσώματος εκφράζονται μόνο στους άρρενες απόγονους (οι οποίοι έχουν μόνο ένα X χρωμόσωμα) το οποίο λαμβάνουν από τη συνήθως (αν και όχι πάντα) ασυμπτωματική μητέρα.

2. Διαταραχές που οφείλονται σε μετάλλαξη ενός γονιδίου

Μεταλλάξεις γονιδίων στα 22 ζεύγη των αυτοσωμικών και του ενός ζεύγους των χρωμοσωμάτων του φύλου ακολουθούν τις αρχές της Μενδέλειας κληρονομικότητας: 1) διαχωρισμός αλληλίων και 2) ανάμειξη μη ομολόγων γονιδίων (μη αλληλίων).

Η πρώτη αρχή αναφέρεται στο γεγονός ότι κάθε γενετικό κύτταρο (γαμέτης) λαμβάνει μόνο το ένα από τα δύο αλληλία σαν αποτέλεσμα της μειωτικής διεργασίας, ενώ η δεύτερη αρχή στον ανασυνδυασμό (ανταλλαγή) του γενετικού υλικού που πραγματοποιείται κατά τη μειωτική διεργασία μεταξύ ομολόγων χρωμοσωμάτων.

Το Πρόγραμμα Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project), ξεκινώντας το 1990 έθεσε ως πρωταρχικούς στόχους τη χαρτογράφηση όλων των γονιδιακών τόπων και την αναπαράσταση της ακολουθίας των περίπου 3,5 δισεκατομμυρίων νουκλεοτιδικών βάσεων του απλοϊδικού DNA.³⁰ Το πρόγραμμα βρίσκεται σε εξέλιξη υπερβαίνοντας κατά πολύ τους αρχικούς χρονικούς ορίζοντες. Έτσι στις αρχές του 2000 ήταν έτοιμα τα πρώτα αποτελέσματα τα οποία περιελάμβαναν: α)

την ταυτοποίηση της αρχής και του τέλους περίπου 100.000 νουκλεοτιδικών ακολουθιών, τα περισσότερα εκ των οποίων είναι ενεργά γονίδια, και β) την ταυτοποίηση περίπου 10.000 γενετικών τόπων των οποίων οι μεταλλάξεις προκαλούν διάφορα γνωστά καρδιαγγειακά ή μη νοσήματα ή δεν έχουν επίπτωση στο φυσιολογικό φαινότυπο. Η υπόθεση ότι πολλά γενετικά νοσήματα οφείλονται σε σημειακές μεταλλάξεις γονιδίων στηρίζεται κυρίως στον οικογενή τρόπο μετάδοσης τους, και ο διαχωρισμός των γονιδίων με βάση τη πρώτη Μεντέλαιο αρχή αποτελεί τη βάση αυτής της υπόθεσης. Εντούτοις η πρόοδος των τεχνικών γενετικής έρευνας έχει αναγνωρίσει τον ακριβή γενετικό τόπο (χρωμόσωμα, γονίδιο ή ακόμα και νουκλεοτίδιο) στον οποίο έχει γίνει η μετάλλαξη, η υπεύθυνη για το νόσημα και ο κατάλογος των τόπων αυτών βαίνει συνεχώς αυξανόμενος.³¹

Από τους περίπου 10.000 γενετικούς τόπους, των οποίων οι μεταλλάξεις προκαλούν διάφορα γνωστά καρδιαγγειακά ή μη νοσήματα ή δεν έχουν επίπτωση στο φυσιολογικό φαινότυπο, το 9,1% αφορούν την καρδιά, ενώ πολλά άλλα αφορούν άλλα τμήματα του καρδιαγγειακού συστήματος.³²

2α. Επικρατητικός και υπολειμματικός τύπος κληρονομικότητας

Οι όροι επικρατητικός και υπολειμματικός αποτελούν ιδιότητες του φαινοτύπου και όχι των μεταλλαγμένων γονιδίων. Ένας παθολογικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται επικρατητικός όταν το άτομο που τον φέρει είναι ετεροζυγωτικό για το μεταλλαγμένο γονίδιο, όταν δηλαδή ένα μεταλλαγμένο και ένα φυσιολογικό αλληλίο συνυπάρχουν σε κάθε κύτταρο και αυτό ισχύει τόσο για το σωματικά όσο και για τα χρωμοσώματα του φύλου. Αντίθετα ένας παθολογικός φαινότυπος είναι υπολειμματικός όταν το άτομο που

τον φέρει έχει μεταλλαγμένα και τα δύο αλληλία. Εάν τώρα τα δύο μεταλλαγμένα αλληλία είναι ίδια τότε το άτομο που φέρει τον υπολειμματικό φαινότυπο είναι και ομοζυγώτης για αυτό το μεταλλαγμένο γενετικό τόπο. Τέτοιο παράδειγμα είναι η κάθετη μεταβίβαση μιας παθολογικής κατάστασης στο παιδί από γονείς που είναι υγιείς φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου. Αυτό συμβαίνει συνήθως για μεταλλαγμένα γονίδια με μεγάλο επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό ή σε περίπτωση συγγενών γονέων. Μελέτες μοριακής βιολογίας και γενετικής έχουν δείξει ότι οι περισσότεροι υπολειμματικοί φαινότυποι είναι αποτέλεσμα δύο διαφορετικών μεταλλάξεων σε ομόλογα γονίδια και το φαινόμενο αυτό που ονομάζεται γενετική σύνθεση, υποδηλώνει την τεράστια ποικιλία των μεταλλάξεων που μπορούν να υποστούν τα γονίδια. Λόγω του γεγονότος ότι οι άρρενες έχουν ένα μόνο X χρωμόσωμα, κάθε γενετικός τόπος στο χρωμόσωμα αυτό είναι ημιζυγωτικός. Κάθε μετάλλαξη σε γενετικό τόπο του X χρωμοσώματος εκφράζεται στο φαινότυπο των αρρένων. Οι όροι επικρατητικότητα και υπολειμματικότητα των φαινοτύπων που συνδέονται με το X χρωμόσωμα αναφέρονται στις ετεροζυγωτικές ή ομοζυγωτικές γυναίκες αντίστοιχα.

Γ. ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ Ι

ΓΙ. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης

1. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης του πλάσματος

Για πολλά χρόνια η πεποίθηση ήταν ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑ) αποτελεί ένα νευροχυμικό σύστημα της κυκλοφορίας, επικεντρωμένο στην έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών. Η ρενίνη είναι ένα γλυκοπρωτεολυτικό ένζυμο, που εκκρίνεται, σε ανταπόκριση προς την νεφρική υποαιμάτωση. Μετατρέπει το αγγειοτασινογόνο, μια παραγόμενη από το ήπαρ άλφα 2-σφαιρίνη της κυκλοφορίας, σε αγγειοτασίνη Ι, ένα δεκαπεπτίδιο. Η περαιτέρω πρωτεολυτική απόσπαση δύο αμινοξέων οδηγεί στο σχηματισμό αγγειοτασίνης ΙΙ. Αυτή συντελείται κυρίως στην αυλική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα και καταλύεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης Ι (ΜΕΑ-Ι), μια καρβοξυπεπτιδάση. Η αγγειοτασίνη ΙΙ δεν είναι μόνο ένας ισχυρός συστηματικός και στεφανιαίος αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, αλλά επίσης ένα ερέθισμα για την απελευθέρωση αλδοστερόνης και βασοπρεσίνης, οι οποίες προάγουν την κατακράτηση άλατος και ύδατος. Η ενεργοποίηση του ΣΡΑ προκαλεί αγγειοσύσπαση και έκπτυξη του όγκου κυκλοφορίας. Η μετατροπή της αγγειοτασίνης ΙΙ σε αγγειοτασίνη ΙΙΙ επισυμβαίνει, μετά από ενζυμική αποδόμηση, στο ήπαρ και σε άλλους περιφερικούς ιστούς. Η αγγειοτασίνη ΙΙΙ παρουσιάζει μόνο το ένα τέταρτο της αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας της αγγειοτασίνης ΙΙ, αλλά είναι ισότιμα ισχυρή για την διέγερση της παραγωγής αδρενοκορτικοειδούς αλδοστερόνης.

Η ανάλυση του ΜΕΑ-Ι έδειξε ότι είναι, από άποψη δομής, ταυτόσημο με την κινινάση ΙΙ, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση της βραδυκινίνης, ενός ενδογενούς

αγγειοδιασταλτικού παράγοντα με σημαντική αγγειορυθμιστική δραστηριότητα. Έτσι, η προκαλούμενη από το ΜΕΑ-Ι αποδόμηση της βραδυκινίνης ενισχύει την αγγειοσυσπαστική ανταπόκριση προς την αγγειοτασίνη ΙΙ.

2. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης των ιστών

Η συμβατική άποψη ότι το ΣΡΑ είναι ένα ορμονικό σύστημα που επιδρά διαμέσου κυκλοφορούμενων στο αίμα ενζύμων και αγγελιοφόρων, προκειμένου να ελέγχει τον αγγειακό τόνο και τον όγκο πλάσματος είναι μόνο εν μέρει ορθή. Πρόσφατες μελέτες³⁷⁻⁴⁰ αναγνώρισαν ένα δεσμευμένο στους ιστούς ΣΡΑ, που δρα σαν ένα παρακρινικό σύστημα σε διάφορες θέσεις, σε ολόκληρο τον οργανισμό, συμπεριλαμβάνοντας το αρτηριακό τοίχωμα, την καρδιά, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς. Πειράματα απομονωμένων οπισθίων σκελών σε αρουραίους έδειξαν ότι η έγχυση προδρομικών ουσιών, όπως η ρενίνη και το αγγειοτασινογόνο, οδηγεί σε παραγωγή αγγειοτασίνης ΙΙ στη φλεβική απορροή. Αυτό επιβεβαιώνει την άποψη ότι το ΜΕΑ-Ι και οι άλλες ουσίες του ΣΡΑ είναι δεσμευμένες στους ιστούς αυτού του μοντέλου.^{41,42} Το ιστικό ΜΕΑ-Ι χαρτογραφήθηκε ανατομικώς σε ιστικές τομές, με την χρησιμοποίηση ενός ραδιοσυζευκτικού παράγοντα, που δεσμεύεται στο ένζυμο.^{43,44} Το ΜΕΑ-Ι υπάρχει σε πολλούς άλλους ιστούς, σε ολόκληρο τον οργανισμό, γεγονός που επισημαίνει ότι το ιστικό δεσμευμένο σύστημα είναι σημαντικό, ευθυνόμενο πιθανώς για περισσότερο από 80% της συνολικής ποσότητας του ΜΕΑ-Ι. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει διαφωνία, σχετικά με το αν όλες οι συνιστώσες του ιστικά δεσμευμένου ΣΡΑ παράγονται τοπικά και η προέλευση της ρενίνης παραμένει απροσδιόριστη.^{38,45} Αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή σε αρουραίους προκαλεί θεαματική μείωση της αρτηριακής δραστηριότητας της ρενίνης, γεγονός που

υποδηλώνει ότι μεγάλο μέρος της αγγειακής ρενινικής δραστηριότητας ενδέχεται να είναι νεφρικής προέλευσης. Το αγγελιαφόρο RNA της ρενίνης βρέθηκε μόνο σε χαμηλά επίπεδα στους αρτηριακούς ιστούς. Σε μερικές μελέτες δεν ανιχνεύθηκε καθόλου. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η αγγειοτασίνη συντίθεται στο αγγειακό τοίχωμα⁴⁶ και τα στοιχεία υποστηρίζουν ότι ο αγγειακός σχηματισμός αγγειοτασίνης ρυθμίζεται ανεξάρτητα από το ΣΡΑ του πλάσματος.⁴⁷ Το ΜΕΑ-I υπάρχει σε όλα τα αγγειακά δίκτυα σαν μια πρωτεΐνη δεσμευμένη στη μεμβράνη με ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό διαμέρισμα, με την ενεργό θέση να εντοπίζεται στο εξωκυτταρικό διαμέρισμα.³⁸ Έτσι, υπάρχει η υποδομή για την παραγωγή αγγειοτασίνης II τοπικώς στο αγγειακό δίκτυο και σε άλλες θέσεις του οργανισμού.

3. Υποδοχείς της αγγειοτασίνης II

Η διάθεση των ειδικών, μη πεπτιδικών ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II έχει παράσχει στοιχεία, σχετικά με την ύπαρξη περισσότερων του ενός υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.⁴⁰ Οι υποδοχείς AT1 είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην αγγειοτασίνη II, παρά στην αγγειοτασίνη III. Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται με την φωσφολιπάση C και μεσολαβούν στις ανταποκρίσεις σύσπασης, έκκρισης αλδοστερόνης, πίεσης και ταχυκαρδίας. Αντίθετα, οι υποδοχείς AT2, ανταποκρίνονται ισότιμα στις αγγειοτασίνες II και III, αλλά η λειτουργία τους είναι άγνωστη. Οι υποδοχείς AT3 ενώνονται με τη διαλυτή γουανλική κυκλάση και είναι πολύ περισσότερο ευαίσθητοι στην αγγειοτασίνη II, παρά στην αγγειοτασίνη III, αλλά, και πάλι, ο παθοφυσιολογικός τους ρόλος είναι ασαφής.

ΓΙΙ. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I και καρδιαγγειακό σύστημα

1. Παθολόγηση της αθηροσκλήρωσης

Η αθηροσκληρωτική πλάκα είναι το παθολογο-ανατομικό χαρακτηριστικό της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και είναι υπεύθυνη για τις ισχαιμικές και θρομβωτικές εκδηλώσεις της. Κάποτε θεωρούμενη σαν μια απλή εξεργασία συσσώρευσης λιπιδίων μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα, η αθηροσκλήρωση αναγνωρίζεται σήμερα σαν μια περισσότερο πολύπλοκη εξεργασία, που εμπλέκει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, το σχηματισμό συνδετικού ιστού και την εναπόθεση λιπιδίων μέσα στα μακροφάγα, στο υπενδοθήλιο.

Οι πρωιμότερες βλάβες της αθηροσκλήρωσης, οι λιπώδεις γραμμώσεις, ανευρίσκονται σε μικρά παιδιά, ακόμα και σε νήπια. Ο Stary⁴⁸ έδειξε ότι, έως την ηλικία των 10 ετών σε ένα παιδί, οι λιπώδεις γραμμώσεις αποτελούνται κυρίως από πλούσια σε λιπίδια μακροφάγα (αφρώδη κύτταρα), προερχόμενα κυρίως από τα μονοκύτταρα της κυκλοφορίας. Αυτές οι λιπώδεις γραμμώσεις συνδέονται με τα λεία μυϊκά κύτταρα, που συσσωρεύονται κάτω από τις γραμμώσεις, στον αρτηριακό έσω χιτώνα καθώς η βλάβη μεγεθύνεται. Δεν είναι σαφές με ποιο τρόπο αρχίζουν οι βλάβες. Μία δημοφιλής θεωρία υποστηρίζει ότι αυτές σχηματίζονται σαν ανταπόκριση σε κάποια βλάβη, στην οποία επισυμβαίνει αγγειακή αναδιαμόρφωση, σε ανταπόκριση προς κάποια ειδική προσβολή. Σε χρόνια υπερχοληστερολαιμία, η αύξηση των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος ενδέχεται να οδηγήσει σε τοξική βλάβη στο ενδοθήλιο και χημειοτακτική έλξη των μονοκυττάρων της κυκλοφορίας. Τα μονοκύτταρα αυτά μεταναστεύουν, δια μέσου του ενδοθηλίου, προς τον υπενδοθηλιακό χώρο. Εδώ, σαν μακροφάγα, μετασχηματίζονται σε αφρώδη κύτταρα, με τη δράση της ενεργώς αποκαθαιρόμενης οξειδωμένης LDL.⁴⁹ Οι άλλοι

παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και το κάπνισμα, μπορεί να δρουν με παρόμοιο τρόπο, προκαλώντας ενδοθηλιακή βλάβη.

Η αθηροσκληρωτική εξεργασία δεν περατούται με το μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα. Συγχρόνως, λεία αγγειακά κύτταρα μεταναστεύουν από το μέσο προς τον έσω χιτώνα, όπου υπερτρέφονται, πολλαπλασιάζονται και συνθέτουν μια εξωκυτταρική μήτρα, προκειμένου να σχηματιστεί η αθηροσκληρωτική πλάκα. Η εξεργασία πολλαπλασιασμού επισυμβαίνει σε ανταπόκριση προς διάφορους αυξητικούς παράγοντες, που συντίθενται και εκκρίνονται από τα μακροφάγα, τα αφρώδη κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Οι αυξητικοί αυτοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον αιμοπεταλιογενή αυξητικό παράγοντα (PDGF), τον βασικό ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα (FGF) και τον ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (EGF). Αντίθετα, ο αυξητικός παράγοντας βήτα-μετασχηματισμού (TGF-β) διαδραματίζει έναν κύριο ρόλο σαν αντιπολλαπλασιαστικός παράγοντας, αν και προκαλεί υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων. Ο TGF-β εκκρίνεται από το ενδοθήλιο στην λανθάνουσα μορφή του και ενεργοποιείται από την πλασμίνη. Η αναστολή του με ουδετεροποιητικό αντίσωμα οδηγεί σε επικράτηση των αυξητικών ανταποκρίσεων, που προκαλούνται από τον FGF και τον PDGF. Τα λεία μυϊκά κύτταρα, που πολλαπλασιάζονται στην έσω στιβάδα του αρτηριακού τοιχώματος ενδέχεται να διαφοροποιηθούν προς κύτταρα ινοβλαστικού τύπου, τα οποία είναι κυρίως υπεύθυνα για την παραγωγή της εξωκυτταρίου μήτρας. Η έκκριση κολλαγόνου τύπου I και II, ελαστίνης και γλυκοπρωτεϊνών μαζί προμηθεύουν στην πλάκα την αρχιτεκτονική της μήτρας και την ενδογενή ισχύ. Εξωκυτταρική χοληστερόλη, προερχόμενη από αποσυντιθέμενα αφρώδη κύτταρα ή από την LDL της κυκλοφορίας, εναποτιθέμενη άμεσα μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα, συσσωρεύεται μέσα

στη μήτρα. Η μήτρα συνδετικού ιστού και τα συσσωρευόμενα λιπίδια καλύπτονται από μια ινομυώδη κάψα, αποτελούμενη από λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο και μια μονήρη στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η προκύπτουσα ώριμη αθηρωματική πλάκα είναι υπεύθυνη για τις κλινικές εκδηλώσεις της ΣΝ. Οι εκδηλώσεις αυτές ποικίλουν, αντικατοπτρίζοντας το μεταβαλλόμενο μέγεθος και σύνθεση των αθηρωματικών πλακών. Για παράδειγμα, οι μικρές ινώδεις πλάκες είναι συχνά σιωπηρές, αλλά, καθώς αυξάνονται σε μέγεθος, προβάλλουν προς τον αρτηριακό αυλό και ενδέχεται να οδηγήσουν σε μυοκαρδιακή ισχαιμία, ιδιαίτερα όταν οι απαιτήσεις σε οξυγόνο αυξάνονται, στην διάρκεια άσκησης ή υπερέντασης. Αντίθετα, οι πλούσιες σε λιπίδια πλάκες, με σχετικά λίγο ινώδη ιστό (περιεχόμενη χοληστερόλη 30 έως 40%) είναι επιρρεπείς σε ρήξη και δημιουργία σχισμών.⁵⁰ Η επιπλεγμένη πλάκα σχηματίζεται από την εξωτερίκευση των περιεχομένων της πλάκας, που παρέχουν ένα ισχυρό θρομβογόνο ερέθισμα, το συμβάν που είναι υπεύθυνο για την πρόκληση οξέων ισχαιμικών επεισοδίων, όπως η ασταθής στηθάγχη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁵¹ Αυτές οι επιρρεπείς σε ρήξη, πλούσιες σε λιπίδια πλάκες προκαλούν τυπικά, μάλλον ασήμαντες στενώσεις του στεφανιαίου αυλού και είναι συχνά σιωπηρές, πριν από το ισχαιμικό επεισόδιο. Πράγματι, πολλά από τα θρομβωτικά επεισόδια, που προκαλούνται από τη ρήξη της πλάκας είναι καθεαυτό σιωπηρά, με την επουλωτική εργασία να οδηγεί σε συγκέντρωση του ουλώδους ιστού μέσα στην πλάκα, η οποία μεγεθύνεται και προβάλλει περισσότερο προς τον αρτηριακό αυλό. Η σωστή κατανόηση της αθηροσκληρωτικής εξεργασίας είναι ζωτικής σημασίας, προκειμένου να αναπτυχθούν αποτελεσματικές θεραπείες. Για παράδειγμα, αν και η αναστολή της πολλαπλασιαστικής ανταπόκρισης του νέου έσω χιτώνα είναι γενικώς αποδεκτή σαν ένας λογικός

θεραπευτικός στόχος, οι Weissberg et al⁵² έχουν υποστηρίξει ότι αυτό πιθανόν να περιορίζει την ανάπτυξη της μήτρας συνδετικού ιστού και να προδιαθέτει σε ρήξη της πλάκας και θρομβωτικές επιπλοκές. Παρόμοιες διχογνωμίες θα πρέπει να πυροδοτήσουν περαιτέρω πειραματικές και κλινικές μελέτες, οι οποίες θα δώσουν τη βάση για λογικές θεραπευτικές στρατηγικές στο μέλλον.

2. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I και ενδοθήλιοεξαρτώμενες αγγειοδραστικές ανταποκρίσεις

Το αγγειακό ενδοθήλιο δεν είναι ένας παθητικός φυσικός φραγμός μεταξύ αίματος και ιστών, αλλά ένα ενδοκρινές όργανο, που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην καρδιαγγειακή ρύθμιση. Οι Furchgott και Zawadzki⁵³ ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την ανάγκη του άθικτου ενδοθηλίου στην αγγειακή χάλαση, που προκαλείται από την ακετυλοχολίνη, και, από τότε, έχει αποδειχθεί εξάρτηση από το ενδοθήλιο για πολλές άλλες αγγειοδραστικές ουσίες. Πολλές αγγειοδιασταλτικές ουσίες παράγονται από το ενδοθήλιο, όπως ο ενδοθηλιογενής παράγοντας χάλασης (EDRF, γνωστός σήμερα σαν οξειδίο του αζώτου), ο ενδοθηλιογενής υπερπολωτικός παράγοντας, η προστακυκλίνη και η βραδυκινίνη. Το αγγειακό ενδοθήλιο παράγει επίσης τους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες αγγειοτασίνη II και ενδοθηλίνη.⁵⁴ Η ενδοθηλίνη είναι ο ισχυρότερος ενδογενής αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, που έχει αναγνωρισθεί έως σήμερα. Ο συνδυασμός αυτός αγγειοδιασταλτικής και αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας, καθιστά το αγγειακό ενδοθήλιο κατάλληλο για λεπτό-προς-λεπτό ρύθμιση του αγγειοκινητικού τόνου.

Μικρή μόνο αμφιβολία υπάρχει σχετικά με την πιθανότητα ότι το δεσμευμένο στους ιστούς MEA-I, στο αγγειακό ενδοθήλιο, επηρεάζει αυτή τη ρυθμιστική διαδικασία. Στην

αγγειοσυσπαστική πλευρά του παραδείγματος, το ΜΕΑ-I, όχι μόνο έχει την ικανότητα να επαυξάνει την τοπική παραγωγή αγγειοτασίνης II, αλλά μπορεί και να δρα έμμεσα προάγοντας την απελευθέρωση ενδοθηλίνης από το αγγειακό ενδοθήλιο και επίσης την απελευθέρωση κατεχολαμινών από τις νευρικές απολήξεις.⁵⁴ Η παθοφυσιολογική σημασία αυτής της προκαλούμενης από το ΜΕΑ-I αγγειοσυσπαστικής δυνατότητας παραμένει αντικείμενο έρευνας. Τα σημερινά στοιχεία δείχνουν ότι η τονική δραστηριότητα του τοπικού ΣΡΑ είναι περιορισμένη, διότι η προ-επεξεργασία απομονωμένων αγγείων με αναστολείς του ΜΕΑ-I δεν επηρεάζει την προκαλούμενη από το ενδοθήλιο χάλαση με την ακετυλοχολίνη.⁵⁵

Το ΜΕΑ-I διαδραματίζει επίσης ένα σημαντικό ρόλο σαν αγγειακός ρυθμιστής της αγγειοδιαστολής. Όπως και η αγγειοτασίνη II, η βραδυκινίνη αποτελεί υπόστρωμα για το ΜΕΑ-I, το οποίο διασπά την βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η βραδυκινίνη αποτελεί ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα (δρώντας άμεσα και έμμεσα με την προαγωγή απελευθέρωσης του NO) και ένα σημαντικό αντιπολλαπλασιαστικό παράγοντα. Η αναστολή του ΜΕΑ-I από τον αναστολέα του ΜΕΑ-I εναλαπρίλη σε σαφή φλέβα ανθρώπου αυξάνει έντονα την ευαισθησία στη βραδυκινίνη, γεγονός που υποδηλώνει αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοθηλιακού ΜΕΑ-I και βραδυκινίνης.⁵⁶ Η ανταπόκριση αυτή δεν παρατηρείται σε ανθρώπινες έσω μαστικές αρτηρίες, υποδηλώνοντας ότι οι δράσεις του ΜΕΑ-I σε διάφορα αιμοφόρα αγγεία, ενδέχεται να διαφέρουν.

Το ΜΕΑ-I παρουσιάζει τη δυνατότητα να αποτελεί ένα κύριο παράγοντα στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αγγειακής αντιδραστικότητας. Ενδέχεται να

υπεισέρχεται στον τοπικό έλεγχο της μυοκαρδιακής ροής αίματος και είναι πιθανό να εμπλέκεται στα οφέλη, που ενδέχεται να προέρχονται από την αναστολή του.

Όσο σημαντικές και αν είναι οι άμεσες και οι έμμεσες αγγειοδραστικές ανταποκρίσεις προς το ΜΕΑ-I και την αγγειοτασίνη II, αυξανόμενα στοιχεία υποδεικνύουν την εμπλοκή του ΣΡΑ στην παθογένεια της ΣΝ, η οποία εμπλοκή σχετίζεται λιγότερο με αιμοδυναμικούς μηχανισμούς, παρά με άμεσες επιδράσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες, το μυοκάρδιο και το σύστημα αιμόστασης.

3. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I και αθηροσκλήρωση

Η απάντηση του νέου έσω χιτώνα στην επίδραση των αυξητικών παραγόντων, που αναφέρονται παραπάνω, αποτελεί ουσιαστικό χαρακτηριστικό της εξέλιξης της ΣΝ. Η αγγειοτασίνη II ενδέχεται να ασκεί ένα εξέχοντα ρόλο στη ρύθμιση αυτής της πολλαπλασιαστικής ανταπόκρισης, διεγείροντας την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων (ιδιαίτερα FGF, PDGF και TGF-β), από τα αγγειακά λεία μυικά κύτταρα και μεταβάλλοντας τη φυσιολογική ισορροπία μεταξύ αυτών των αυξητικών παραγόντων.⁵⁷

Η αγγειοτασίνη II, που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό αυτό του νέου έσω χιτώνα, πιθανώς παράγεται τοπικά από το δεσμευμένο στους ιστούς ΣΡΑ, μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα. Έτσι, οι Johnston et al⁵⁸ διαπίστωσαν ότι η βλάβη με μπαλόني στην αορτή αρουραίου οδήγησε σε σημαντική αύξηση της αγγειακής συγκέντρωσης του ΜΕΑ-I, οκτώ ημέρες μετά, η οποία συνδεόταν με υπερπλασία του νέου έσω χιτώνα.

Αν η αγγειοτασίνη II υπεισέρχεται στην πρόκληση του πολλαπλασιασμού του νέου έσω χιτώνα, που χαρακτηρίζει την αθηροσκλήρωση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση. Το αγγειακό ενδοθήλιο διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη

ρύθμιση της λειτουργίας των λείων μυικών κυττάρων και την ανάπτυξη, υπό φυσιολογικές συνθήκες.⁵⁹ Όταν το ενδοθήλιο είναι άθικτο και λειτουργεί φυσιολογικά, η μεταστροφή των αγγειακών λείων μυικών κυττάρων είναι βραδεία και η εκδήλωση των παραγόντων αύξησης (ιδιαίτερα του PDGF) είναι μικρή, με μέτρια μόνο πρόκληση ανταπόκρισης προς την αγγειοτασίνη II.⁶⁰ Όταν το ενδοθήλιο αφαιρείται από τον έσω αγγειακό χιτώνα, αντιθέτως, η αγγειοτασίνη διεγείρει τον ταχύ πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων. Στοιχεία από πειραματικές ιστικές καλλιέργειες υποστηρίζουν ότι αυτό μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας αυξημένης έκφρασης των αυξητικών παραγόντων.^{61,62}

Εκτός από το ρόλο του στην πρόκληση πολλαπλασιαστικών ανταποκρίσεων κατά την αθηροσκληρωτική εξεργασία, το MEA-I ενδέχεται επίσης να εμπλέκεται στη συσσώρευση του λιπιδικού υλικού. Όταν τα ανθρώπινα μονοκύτταρα ενεργοποιούνται (οξειδωμένη LDL) και μετασχηματίζονται σε αφρώδη κύτταρα, διαπιστώνεται μια πενταπλάσια έως δεκαπλάσια αύξηση της δραστηριότητας του MEA-I.⁶³ Η αγγειοτασίνη II ενδέχεται να συμμετέχει σε ένα θετικό ανατροφοδοτικό κύκλο, στον οποίο προάγει τον μετασχηματισμό των μονοκυττάρων σε μακροφάγα πλήρη λιπιδίων.⁵⁹ Έτσι, η αγγειοτασίνη II μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα στη παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης, με ποικίλες δραστηριότητες, όπως η διέγερση της αύξησης, η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυικών κυττάρων, καθώς και ο μετασχηματισμός των μονοκυττάρων σε αφρώδη κύτταρα.

4. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I και μυοκαρδιακή υπερτροφία

Η αυξημένη μάζα της αριστεράς κοιλίας αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΣΝ και συνδέεται με αυξημένη καρδιακή θνητότητα και νοσηρότητα, τόσο σε υπερτασικά, όσο και σε νορμοτασικά άτομα.⁶⁴ Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αγγειοτασίνη II ενδέχεται να είναι ένας σημαντικός ρυθμιστικός παράγοντας της αριστερής κοιλιακής μάζας, δια μέσου απευθείας επιδράσεων στην κυτταρική ανάπτυξη και σαν έμμεση συνέπεια της ισχυρής αγγειοσυσπαστικής της δραστηριότητας, η οποία αυξάνει το μεταφόρτιο.⁶⁵ Πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι η αγγειοτασίνη II όχι μόνο προάγει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυικών κυττάρων, αλλά ασκεί επίσης μια άμεση επίδραση στην ανάπτυξη των καρδιακών μυοκυττάρων.⁶⁶ Η υπερτροφική αυτή ανταπόκριση προς την αγγειοτασίνη II μπορεί να αποδειχθεί, τόσο για την κυκλοφορούμενη, όσο και την τοπικώς παραγόμενη αγγειοτασίνη II, αλλά πειραματικά ευρήματα υποστηρίζουν ότι η αγγειοτασίνη II παραγόμενη τοπικώς από το δεσμευμένο στους ιστούς ΣΡΑ, ενδέχεται να προσφέρει την κύρια συμβολή.⁶⁷ Έτσι σε ένα μοντέλο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαρακτηριζόμενης από αξιόλογη υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, σε αρουραίο, οι ερευνητές διαπίστωσαν διπλάσια αύξηση της δραστηριότητας του μυοκαρδιακού ΜΕΑ-I, σε σύγκριση με τα πειραματόζωα μάρτυρες, αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις του ΜΕΑ-I της κυκλοφορίας.

Δεν θα πρέπει να παραβλέπονται οι έμμεσες επιδράσεις της αγγειοτασίνης II στην καρδιακή μυοκυτταρική υπερτροφία. Οι επιδράσεις αυτές οφείλονται στην αγγειοσυσπαστική δραστηριότητα της αγγειοτασίνης II, η οποία αυξάνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και το μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας.⁶⁸ Η διάκριση αυτών των

εμμέσων (εξαρτωμένων από την πίεση) και αμέσων (μη εξαρτωμένων από την πίεση) μηχανισμών της μεσολαβούμενης από την αγγειοτασίνη II μυοκυτταρικής υπερτροφίας, είναι εφικτή με την παρατήρηση των επιδράσεων των διαφόρων αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αριστερή κοιλιακή υπερτροφία. Οποιοδήποτε φάρμακο μειώνει αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση, προκαλεί ποικίλη υποστροφή της αριστεράς κοιλιακής υπερτροφίας, απλώς δια μέσου ελάττωσης του μεταφορτίου. Οι κλινικές μελέτες δείχνουν σταθερά ότι, όταν η υποστροφή ομαλοποιείται (σε στατιστικά μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης) για την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης, οι αναστολές του MEA-I προκαλούν ποσοτικά μεγαλύτερες μειώσεις της αριστεράς κοιλιακής υπερτροφίας, σε σχέση με τις άλλες ομάδες αντιυπερτασικών παραγόντων, προφανώς ελαττώνοντας τις άμεσες επιδράσεις της αγγειοτασίνης II.⁶⁹

Η αγγειοτασίνη II ενδέχεται να επηρεάζει την ανάπτυξη των μυοκυττάρων και της συνολικής μάζας της αριστεράς κοιλίας, με πολλούς τρόπους. Με δεδομένη τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ αριστεράς κοιλιακής μάζας και ΣΝ, η δράση αυτή της αγγειοτασίνης II παρέχει ένα επιπρόσθετο μηχανισμό, με τον οποίο η αναστολή του MEA-I ενδέχεται να είναι ωφέλιμη στη θεραπεία της ΣΝ.

5. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I και το σύστημα αιμόστασης

Η αλληλεπίδραση του αιμοστατικού συστήματος με την αθηροσκληρωτική εξεργασία, ιδιαίτερα τις θρομβωτικές συνέπειες, είναι σημαντική. Η στεφανιαία ροή αίματος και η ισχαιμία περιφερικά μιας αθηροσκληρωτικής πλάκας προσδιορίζονται όχι μόνο από τη σοβαρότητα της στένωσης του αυλού, αλλά και από μεταβλητές αιμόστασης και γλοιότητας. Η μετάβαση από μια σταθερή στεφανιαία πλάκα σε μια ασταθή πλάκα,

επιρρεπή σε ρήξη και θρόμβωση, εξαρτάται μερικώς από το σύστημα πήξης, καθώς και από τη συμπεριφορά της πλάκας προς τις δυνάμεις κατάτμησης. Η έκπτωση των ινωδολυτικών δυνατοτήτων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ενδαγγειακής θρόμβωσης και ισχαιμικών επεισοδίων. Η ρύθμιση της ινωδόλυσης εξαρτάται κυρίως από την ισορροπία μεταξύ των δραστηριοτήτων του ενεργοποιητή του ιστικού-τύπου πλασμινογόνου (tPA) και του αναστολέα του, του αναστολέα-1 του πλασμινογόνου (PAI-1). Σε μια μελέτη νεαρών ανδρών, που επέζησαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM), οι αυξημένες συγκεντρώσεις του PAI-1 προβλέπουν επαυξημένο κίνδυνο επανεμφράγματος.⁷⁰ Μια άλλη μελέτη ασθενών με στηθάγχη έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα αντιγόνου του tPA, αλλά όχι του PAI-1, συνδέονταν με αντίστοιχη αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας θρόμβωσης.⁷¹ Πιστεύεται ότι το αυξημένο αντιγόνο tPA αντικατοπτρίζει το σύμπλεγμα tPA-PAI-1 της κυκλοφορίας, που είναι ενδεικτικό μειωμένης μάλλον, παρά αυξημένης, ινωδολυτικής δραστηριότητας.

Πειραματικά, η αγγειοτασίνη II προκάλεσε εκλεκτικά παραγωγή και έκκριση PAI-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁷² και, τόσο σε νορμοτασικούς, όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς, η έγχυση αγγειοτασίνης II οδηγεί σε ταχεία αύξηση των επιπέδων του PAI-1 στο πλάσμα.⁷³ Η επίδραση αυτή της αγγειοτασίνης II στο PAI-1 είναι δυνητικά προθρομβωτική: σε ασθενείς με πρόσφατα, ανεπίπλεκτο EM, η τυχαιοποίηση στον αναστολέα του MEA-I καπτοπρίλη οδήγησε σε σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις του PAI-1 στο πλάσμα, σε σύγκριση με ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.⁷⁴ Αυτό υποδηλώνει ότι, τουλάχιστον, μέρος του οφέλους της αναστολής του MEA-I στη δευτεροπαθή πρόληψη του EM (και ίσως και στην πρωτοπαθή πρόληψη) σχετίζεται με τις επιδράσεις της στο ενδογενές ινωδολυτικό σύστημα. Τα οφέλη αυτά ενδέχεται να μην

περιορίζονται στις μειώσεις των συγκεντρώσεων του PAI-1 στο πλάσμα. Η αναστολή του MEA-I αυξάνει επίσης τη δραστηριότητα της βραδυκινίνης, ενός ισχυρού διεγέρτη της εκκρίσεως tPA από το ενδοθήλιο.

Τα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η αντι-αιμοπεταλιακή δραστηριότητα ενδέχεται να είναι συμπληρωματική των αντιθρομβωτικών επιδράσεων των αναστολέων του MEA-I.^{68,75,76}

Αρκετοί ερευνητές έδειξαν ότι η καπτοπρίλη αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων,^{75,76} εν μέρει με την προκαλούμενη από την βραδυκινίνη απελευθέρωση NO και προστακυκλίνης. Οι Lonn et al⁶⁸ έδειξαν ότι τα ανθρώπινα αιμοπετάλια διαθέτουν υποδοχείς αγγειοτασίνης II και ότι η αντι-αιμοπεταλιακή δραστηριότητα των αναστολέων του MEA-I ενδέχεται να σχετίζεται άμεσα με τον αποκλεισμό των υποδοχέων.

Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι το ΣΡΑ ενδέχεται να αποτελεί ένα σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα της αιμόστασης. Οδηγούν επίσης στην υπόθεση ότι μερικά από τα πιθανά οφέλη των αναστολέων του MEA-I ενδέχεται να ασκούνται μέσω ενός συνδυασμού ινωδολυτικών και αντι-αιμοπεταλιακών επιδράσεων, καθεμία από τις οποίες αναμένεται να προστατεύει από τα ισχαιμικά επεισόδια, στην περίπτωση ρήξης της πλάκας.

ΓIII. Γενετική του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I

Πρόσφατες γενετικές μελέτες απέδωσαν αλληλοσυγκρουόμενα στοιχεία για την πιθανή εμπλοκή του ΣΡΑ στην αθηροσκληρωτική εξεργασία και το ΕΜ.^{8,10-12} Συγκεκριμένα οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν σαφή σχέση μεταξύ του γονότυπου, που κωδικοποιεί τα υψηλά επίπεδα του MEA-I της κυκλοφορίας και της ΣΝ.

1. Το γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I και πολυμορφισμός του

Το γονίδιο που κωδικοποιεί το ΜΕΑ-I έχει αναγνωρισθεί στο χρωμόσωμα 17q23.⁷⁷ Το γονίδιο παρουσιάζει πολυμορφισμό μέσα σε μια περιοχή μη κωδικοποίησης (ιντρόνιο 16), η οποία βασίζεται στην εισαγωγή (I) ή την απάλειψη (D) ενός θραύσματος 287 ζευγών βάσεων.^{78,79}

Οι συγκεντρώσεις του ΜΕΑ-I του πλάσματος των επιμέρους ατόμων είναι αρκετά σταθερές, αλλά παρουσιάζουν αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των διαφόρων ατόμων. Περισσότερο από 50% αυτής της διαφοράς προσδιορίζεται γενετικά και σχετίζεται με τον πολυμορφισμό του γονιδίου του ΜΕΑ-I.⁸⁰ Έτσι, οι DD ομοζυγώτες (25% του πληθυσμού) έχουν συγκεντρώσεις ΜΕΑ-I στο πλάσμα διπλάσιες περίπου από εκείνες των ομοζυγωτών II (25% του πληθυσμού), με τους ετεροζυγώτες (ID, DI 50% του πληθυσμού) να παρουσιάζουν ενδιάμεσα επίπεδα. Οι Danser et al⁸¹ διαπίστωσαν ότι η δραστηριότητα του καρδιακού ΜΕΑ-I ήταν μέγιστη σε άτομα με το γονότυπο DD, παρατήρηση που δείχνει ότι οι ιστικές συγκεντρώσεις του ανθρώπινου ΜΕΑ-I προσδιορίζονται επίσης γενετικώς. Οι ερευνητές αυτοί υποστήριξαν ότι οποιαδήποτε επακόλουθη αύξηση των συγκεντρώσεων της καρδιακής αγγειοτασίνης II ενδέχεται να ευθύνεται για τον αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, σε εκείνους οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τον πολυμορφισμό απάλειψης.

2. Πολυμορφισμός του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I και έμφραγμα του μυοκαρδίου

Οι Cambien et al¹⁹ ανακοίνωσαν πρώτοι μια σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου του ΜΕΑ-I και εμφράγματος του μυοκαρδίου, στη μελέτη Etude Cas-Temoin de l' Infarctus du Myocarde (ECTIM). Μελετήθηκαν άνδρες με ΕΜ και μάρτυρες από

Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (Belfast, Lille, Strasbourg και Toulouse), και ποικίλλοντα κίνδυνο για ΣΝ. Ο πολυμορφισμός απάλειψης ήταν συχνότερος σε ασθενείς με ΕΜ, παρά στους μάρτυρες, ιδιαίτερα σε εκείνους με χαμηλό κίνδυνο ΕΜ (στη βάση δείκτη μάζας σώματος και λιπιδικών χαρακτηριστικών). Ο γονότυπος DD αύξανε τον κίνδυνο ΕΜ κατά ένα παράγοντα 3.2 και ήταν ανεξάρτητος των ειδικών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο κίνδυνος, που αποδίδεται στο γονότυπο DD ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε ασθενείς με ΕΜ, οι οποίοι, σύμφωνα με τα κανονικά κριτήρια, θεωρούνταν χαμηλού κινδύνου. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η γενετική προδιάθεση προς υψηλές συγκεντρώσεις ΜΕΑ-Ι στην κυκλοφορία ενδέχεται επίσης να προδιαθέτει σε υψηλές συγκεντρώσεις ιστικού ΜΕΑ-Ι και σε αυξημένη σύνθεση αγγειοτασίνης ΙΙ στο αγγειακό τοίχωμα, αυξάνοντας την ευπάθεια προς την αθηρογόνο δραστηριότητα. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι ο γονότυπος DD στον άνθρωπο συνδέεται με αυξημένες συγκεντρώσεις ιστικού ΜΕΑ-Ι⁷⁷ και, ασφαλώς σε μοντέλα πειραματοζώων, το γεγονός αυτό προάγει την ιστική παραγωγή αγγειοτασίνης ΙΙ.⁸²⁻⁸⁴

Αρκετοί άλλοι ερευνητές έχουν εξετάσει σήμερα τη σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου του ΜΕΑ-Ι και της στεφανιαίας νόσου, διαπιστώνοντας ένα υψηλό επίπεδο σταθερότητας σε Ουαλικούς, Ιταλικούς και Ιαπωνικούς πληθυσμούς.⁸⁵⁻⁸⁷ Άλλες μεγαλύτερες μελέτες όμως, σε λιγότερο επιλεγμένα δείγματα ασθενών και μαρτύρων, έδωσαν αντίθετα αποτελέσματα, δείχνοντας ότι η παρουσία αλληλομορφισμού D του γονιδίου του ΜΕΑ-Ι, παρείχε μη αξιόλογη αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή ΕΜ.¹⁰⁻¹²

Δ. ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΘΕΣΕΩΝ (STENT)

ΔΙ. Γενικά στοιχεία

Οι ενδοαγγειακές προσθέσεις (stent) είναι μεταλλικοί νάρθηκες οι οποίοι τοποθετούνται εντός του αυλού στενωμένων τμημάτων των στεφανιαίων αρτηριών προκειμένου να επιτευχθεί η αύξηση της διαμέτρου τους και έτσι η καλύτερη αιμάτωση του μυοκαρδίου. Μόλις 10 περίπου χρόνια χρήσης των stent στην επεμβατική καρδιολογία, αυτά χρησιμοποιούνται σε πάνω από το 80% των διαδερμικών αγγειοπλαστικών των στεφανιαίων στο δυτικό κόσμο. Μέσα σε αυτή τη χρονική περίοδο έχει επιτευχθεί αλματώδης πρόοδος τόσο από πλευράς τεχνικών χαρακτηριστικών των stent όσο και στην συγχωρηγούμενη φαρμακοθεραπεία, έτσι ώστε σήμερα η χρήση τους να θεωρείται κύριο εργαλείο στη βελτίωση της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΣΝ.

ΔΙΙ. Ιστορική αναδρομή

Αν και η άποψη της χρήσης μιας ενδοαγγειακής πρόσθεσης για τη θεραπεία του διαχωρισμού και της ελαστικής επαναφοράς (recoil) που προκαλούνται στο τοίχωμα του αγγείου από τη διάταση με μπαλόνι μιας στενωτικής αθηρωματικής πλάκας, προτάθηκε αρχικά από τον Charles Dotter το 1964,⁸⁸ η πρώτη εμφύτευση stent σε ανθρώπινη στεφανιαία αρτηρία έγινε το 1985. Τη χρονιά αυτή οι Sigwart και συν ανακοίνωσαν την πρώτη επιτυχή τοποθέτηση των αυτοεκτεινόμενων stent (Wallstent) σε περιφερικές και στεφανιαίες αρτηρίες οκτώ ασθενών.⁸⁹ Ένα χρόνο αργότερα ο Settuys ανακοίνωσε λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα από τη χρήση των stent, με 18% θρομβωτική

απόφραξη και ετήσια θνητότητα περί το 8%.⁹⁰ Ο ίδιος όμως ερευνητής παρατήρησε ότι από τους ασθενείς που δεν είχαν παρουσιάσει οξεία ή υποξεία θρομβωτική επιπλοκή, μόνο το 14% είχε αγγειογραφική επαναστένωση (ελάττωση του αυλού του αγγείου στη περιοχή του stent >50%) στους έξι μήνες. Αυτή ήταν και η πρώτη φορά που διαπιστώθηκε πως τα stent ελάττωναν σημαντικά την πιθανότητα επαναστένωσης, από το περίπου 40% της συμβατικής αγγειοπλαστικής. Το γεγονός αυτό ενθάρρυνε τους Gianturco και Robin⁹¹ στην κατασκευή του ομώνυμου stent το οποίο αποτελούνταν από ανοξείδωτο ατσάλινο σύρμα περιελιγμένο σε ξεφουσκωμένο μπαλόνι. Μελέτη που ξεκίνησε το 1988 έδειξε ότι με τη χρήση αυτού του stent αντιμετωπιζόταν επιτυχώς η οξεία αγγειακή απόφραξη μετά από συμβατική αγγειοπλαστική.⁹² Την ίδια περίπου περίοδο οι Palmaz και Schatz σχεδίασαν το ομώνυμο stent,^{93,94} το οποίο ήταν σαφώς πιο βελτιωμένο από αυτό των Gianturco και Robin. Έτσι το 1989 ξεκινούν οι δύο πρώτες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες η STRESS (Stent Restenosis Study)⁹⁵ στις ΗΠΑ και η BENESTENT (Belgium Netherlands Stent trial)⁹⁶ στην Ευρώπη, οι οποίες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των εκλεκτικά τοποθετούμενων Palmaz-Schatz stent με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Και οι δύο μελέτες έδειξαν 30% ελάττωση της αγγειογραφικής επαναστένωσης με τη χρήση των stent. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να λάβουν τα Palmaz-Schatz stent έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για τη χρήση τους εκλεκτικά σε εστιακές στεφανιαίες αθηρωματικές στενώσεις (μήκους 3-4mm).

Παρά τα πραγματικά εντυπωσιακά αποτελέσματα των παραπάνω μελετών η χρήση των stent δεν έτυχε στην αρχή ευρείας διάδοσης λόγω τόσο της συχνά εμφανιζόμενης (3%) οξείας θρόμβωσης που συνόδευε τη χρήση τους, όσο και λόγω των συχνών και

επικίνδυνων αιμορραγικών επιπλοκών που συνόδευαν την έντονη αντιπηκτική αγωγή για την αποφυγή της θρόμβωσης των stent.⁹⁷

Στις αρχές του 1990 οι Colombo και συν με τη βοήθεια αγγειακού υπερηχογραφήματος έδειξαν ότι παρά το εξαιρετικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα, τα stent δεν ήταν τις περισσότερες φορές ικανοποιητικώς εκπτυγμένα.⁹⁸ Έτσι ο Colombo αλλά και άλλοι ερευνητές σε κέντρα της Ευρώπης, έδειξαν ότι με τη τεχνική της διάτασης των stent σε υψηλές πιέσεις, αρκεί η διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και τικλοπιδίνη), χωρίς έντονη αντιπηκτική αγωγή με αντιπηκτικά, για την ελάττωση της οξείας και υποξείας θρόμβωσης τους σε ποσοστό μικρότερο του 1%.⁹⁹ Ακολούθως δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες η γερμανική ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen)¹⁰⁰ και η αμερικάνικη STARS (Stent Anticoagulation Restenosis Study)¹⁰¹ έδειξαν την υπεροχή της διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και τικλοπιδίνη) σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή (με αντιπηκτικά) για την πρόληψη της οξείας και υποξείας θρόμβωσης των stent. Στη δεκαετία του 90, πραγματοποιήθηκαν διάφορες πολυκεντρικές μελέτες οι οποίες επέκτειναν τις ενδείξεις της αγγειοπλαστικής με stent σε περισσότερο πολύπλοκες βλάβες, στους πολυαγγειακούς ασθενείς, στα φλεβικά μοσχεύματα, και στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Τα θετικά αποτελέσματα των μελετών αυτών σε συνδυασμό με την αλματώδη πρόοδο στην κατασκευή όλο και καλύτερων stent (μεγαλύτερη ευκαμψία, καλύτερη ακτινοσκοπιότητα και μικρότερο μέγεθος) είχε σαν αποτέλεσμα τα stent να χρησιμοποιούνται σήμερα σε πάνω από 80% των διαδερμικών αγγειοπλαστικών των στεφανιαίων αγγείων.

ΔΙΙΙ. Τα είδη των stent

Μέχρι τις αρχές του 2000, περισσότερα από 30 είδη stent έχουν τοποθετηθεί, σε κλινικό επίπεδο, στα ανθρώπινα στεφανιαία αγγεία. Τα stent διαφέρουν μεταξύ τους σε ότι αφορά το υλικό κατασκευής (π. χ. ανοξείδωτο ατσάλι, τιτάνιο, νιτινόλη), την αρχιτεκτονική τους (π. χ. σωληνωτά με διάκενα, συρμάτινες σπείρες) και στον τρόπο εμφύτευσής τους (π. χ. εκπτυσσόμενα με μπαλόνι, αυτοεκπτυσσόμενα). Θεωρητικά το ιδανικό stent θα πρέπει να είναι κατασκευασμένο από σχετικά μη θρομβογόνο υλικό και να έχει σχετικά μικρή διάμετρο και ικανοποιητική ευκαμψία προ της διάτασής του, ώστε να είναι δυνατή η διέλευσή του μέσα από ελικώσεις των στεφανιαίων. Πέρα από αυτά όμως το ιδανικό stent πρέπει να έχει ικανοποιητική διάμετρο μετά τη διάτασή του, έτσι ώστε να παρέχει ικανοποιητική και ομοιόμορφη ναρθηκοποίηση του στεφανιαίου αγγείου. Επιπρόσθετα το stent πρέπει να είναι ακτινοσκοπικό ώστε να γίνεται ορατό κατά τους χειρισμούς αλλά όχι τόσο που να αποκρύπτει λεπτομέρειες των αγγείων. Τα περισσότερα stent σήμερα τηρούν τις προαναφερθείσες προδιαγραφές έτσι που είναι σχετικά εύκολα και ασφαλή στη χρήση.

ΔΙΙΙΙ. Ενδείξεις χρήσης των stent

1. Οξεία απόφραξη

Η διάταση μίας αθηρωματικής στεφανιαίας βλάβης, προκαλεί αύξηση της διαμέτρου του αυλού του αγγείου και θραύση της αθηρωματικής πλάκας. Παράλληλα όμως, ο προκαλούμενος διαχωρισμός του μέσου χιτώνα σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη ελαστική επαναφορά της εκπτυσσομένης περιοχής έχει ως αποτέλεσμα την οξεία απόφραξη του αγγείου σε ένα ποσοστό μέχρι 5%. Ένα από τα μεγαλύτερα

πλεονεκτήματα των stent είναι η δυνατότητα της επαναφοράς ικανοποιητικού αγγειακού αυλού, με την τοποθέτησή τους σε τέτοιες περιπτώσεις, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η επείγουσα χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων. Βέβαια σήμερα λόγω της ευρείας διάδοσης της τεχνικής ήπιας προδιάτασης των βλαβών με μπαλόνι και στη συνέχεια την εκλεκτική τοποθέτηση των stent λίγοι ασθενείς παρουσιάζουν αυτή την επιπλοκή και ακόμα λιγότεροι (λιγότερο από 0,5%) χρειάζονται επείγουσα χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων.

2. Εκλεκτική τοποθέτηση των stent σε εστιακές (απλές) βλάβες των στεφανιαίων αγγείων

Η ένδειξη αυτή χρησιμοποιήθηκε σε δύο μελέτες ορόσημο (τις STRESS και BENESTENT I) οι οποίες έδειξαν την ικανότητα των Palmaz-Schatz stent να ελαττώνουν σημαντικά την αγγειογραφική και κλινική επαναστένωση σε σχέση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι, όταν τοποθετούνται σε εστιακές βλάβες στεφανιαίων αγγείων διαμέτρου 3-4 mm. Οι μελέτες αυτές έδειξαν επίσης ότι το όφελος όσον αφορά την κλινική ή αγγειογραφική επαναστένωση προέρχεται κυρίως από τη δυνατότητα των stent να πετυχαίνουν μεγαλύτερο δραστικό αυλό σε σχέση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Συγκεκριμένα, ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την απουσία αγγειογραφικής επαναστένωσης μακροπρόθεσμα, ήταν το μέγεθος του επιτευχθέντος αυλού μετά την αρχική αγγειοπλαστική και όχι η παρουσία του Palmaz-Schatz stent αυτού καθ' αυτού.¹⁰⁶ Πολλές άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες επιβεβαίωσαν την υπεροχή των stent σε σχέση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι για εστιακές στεφανιαίες βλάβες σε αγγεία διαμέτρου 3-4 mm.

Η υπεροχή των stent στη μακροπρόθεσμη κλινική πρόγνωση στους ασθενείς με εστιακές στεφανιαίες βλάβες σε αγγεία διαμέτρου 3-4 mm, ώθησε την έρευνα στη διερεύνηση της πιθανής υπεροχής των stent σε σχέση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι, και σε άλλες υποομάδες βλαβών (π.χ. χρόνιες ολικές αποφράξεις, στομιακές βλάβες, φλεβικά μοσχεύματα) οι οποίες παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα κλινικής και αγγειογραφικής επαναστένωσης.

3. Βλάβες φλεβικών μοσχευμάτων

Η πιο κοινή αιτία υποτροπής της ισχαιμίας μετά από χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων αγγείων, είναι η αθηρωματική εκφύλιση των φλεβικών μοσχευμάτων. Η θεραπεία των στενωτικών βλαβών των εκφυλισμένων φλεβικών μοσχευμάτων με συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι παρουσιάζει υψηλή συχνότητα αγγειογραφικής επαναστένωσης (40% έως 50%) και δυσοίωνα μακροπρόθεσμη πρόγνωση.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Πρωταρχικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η τοποθέτηση των stent συνδυάζονταν με σημαντικά μικρότερη συχνότητα επαναστένωσης (17% έως 25%) και ανάγκη επαναγγείωσης.^{110,111} Επί τη βάση αυτών των παρατηρήσεων διενεργήθηκε η μελέτη SAVED (SAphenous VEin graft Disease),¹¹² η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα των stent σε σχέση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι στην ελάττωση της αγγειογραφικής επαναστένωσης, κατά τη θεραπεία σχετικά εστιακών βλαβών σε φλεβικά μοσχεύματα διαμέτρου 3-5 mm. Η μελέτη έδειξε ότι η εμφύτευση των stent συνδυαζόταν με μεγαλύτερη συχνότητα επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (95% με τα stent και 75% με τη συμβατική αγγειοπλαστική) και λιγότερα καρδιακά μακροπρόθεσμα συμβάμματα (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ανάγκη επαναγγείωσης ήταν 26% στην ομάδα του stent και 38% στην ομάδα της συμβατικής αγγειοπλαστικής).

Ο αρχικός περιορισμός που υπήρχε από τη χρήση των stent στα μεγάλης διαμέτρου φλεβικά μοσχεύματα, ξεπεράστηκε με την κατασκευή stent ευρύτερης τελικής διαμέτρου. Έτσι η εμφύτευση των stent στα φλεβικά μοσχεύματα έχει σήμερα καταστεί ευκολότερη και πιο ασφαλής, αλλά προβλήματα όπως το φαινόμενο της «μη επαναροής» ή των περιφερικών μικροεμβολών δεν έχουν λυθεί πλήρως. Τέλος αν και η ανάγκη για μελλοντική επαναληπτική παρέμβαση στην ίδια θέση έχει μειωθεί δραματικά (περίπου στο 20%), η πρόοδος της νόσου σε άλλες θέσεις του ίδιου μοσχεύματος, σε άλλο μόσχευμα, ή στα αυτόχθονα στεφανιαία αγγεία ανεβάζει τη συχνότητα κλινικών συμβαμάτων στο 50% σε μια πενταετία.

4. Επαναστένωση σε θέση προηγηθείσας αγγειοπλαστικής

Επαναληπτική αγγειοπλαστική σε επαναστενωμένη στεφανιαία βλάβη, που είχε αρχικά υποβληθεί σε επιτυχή αγγειοπλαστική με μπαλόνι, παρουσιάζει γενικά μεγαλύτερη πιθανότητα νέας επαναστένωσης.¹¹³ Στη μελέτη REST (Restenosis Stent Study) τυχαιοποιήθηκαν 383 ασθενείς με επαναστενωμένες στεφανιαίες βλάβες σε θεραπεία με συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή stent. Η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα του stent είχε στατιστικά σημαντικά ελαττωμένη αγγειογραφική επαναστένωση (18% και 32% με τη συμβατική αγγειοπλαστική) και ανάγκη για επαναληπτική παρέμβαση επαναγγείωσης (10% και 27% με τη συμβατική αγγειοπλαστική) στους έξι μήνες. Με τη χρήση διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής οι Colombo και συν πέτυχαν 25% επαναστένωση και 0,8% οξεία απόφραξη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση stent λόγω προηγηθείσας επαναστένωσης.¹¹⁴

5. Χρόνιες ολικές αποφράξεις

Η εφαρμογή της συμβατικής αγγειοπλαστικής με μπαλόνι για τη θεραπεία χρονίως αποφραγμένων στεφανιαίων αγγείων συνδυάζεται με υψηλά ποσοστά επαναστένωσης και υποτροπής των συμπτωμάτων (μέχρι και 50%) σε σχέση με την εφαρμογή της μεθόδου σε μη αποφρακτικές βλάβες. Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των stent σε σύγκριση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι για τη θεραπεία των χρόνιων ολικών αποφράξεων. Η μελέτη SICCO (Stenting in Chronic Coronary Occlusion),¹¹⁵ η οποία συνέκρινε την αγγειοπλαστική με μπαλόνι με τη θεραπεία με Palmaz-Schatz stent, έδειξε ότι η ομάδα του stent είχε στατιστικά σημαντικά ελαττωμένη αγγειογραφική επαναστένωση (32% και 74% με τη συμβατική αγγειοπλαστική) και ανάγκη για επαναληπτική παρέμβαση επαναγγείωσης (22% και 42% με τη συμβατική αγγειοπλαστική) στους έξι μήνες. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι άλλες δύο μελέτες GISSOC¹¹⁶ και TOSCA.¹¹⁷

6. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Με τη συμπλήρωση πολλών μεγάλων μελετών παρατήρησης και καλά οργανωμένων μεγάλης έκτασης τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με οξύ ΕΜ, η «μηχανική» επαναιμάτωση έχει καθιερωθεί ως η προτιμότερη μέθοδος θεραπείας ασθενών με ΕΜ σε πολλά νοσοκομεία. Ήδη η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία στις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνει την πρωτογενή αγγειοπλαστική ως την προτιμότερη μέθοδο θεραπείας των ασθενών με ΕΜ, εφόσον αυτή μπορεί να επιτευχθεί εντός 90 λεπτών από την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Παρά όμως την αρχική επιτυχία της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής στη διάνοιξη του ενόχου αγγείου, υπάρχει μια πιθανότητα 10 με 15% επαναπόφραξης και 30 με 50% επαναστένωσης.^{118,119} Αν και αρχικά η τοποθέτηση των stent στην οξεία φάση του ΕΜ θεωρούνταν αντένδειξη, η χρήση τους σήμερα για την αντιμετώπιση μη ικανοποιητικού αποτελέσματος της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με μπαλόνι έχει σήμερα καθιερωθεί. Οι Bouters και συν¹²⁰ έδειξαν ότι η εκλεκτική χρήση των stent στην οξεία φάση του ΕΜ, συνοδεύεται με μικρότερη πιθανότητα οξείας απόφραξης (1% και 14%) και απώτερης επαναστένωσης (27% και 52%) σε σχέση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Άλλες μικρές μεταγενέστερες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα.¹²¹⁻¹²⁴ Ακολούθησαν άλλες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες όπως η stent-PAMI (Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) η οποία επιβεβαίωσε τα παραπάνω αποτελέσματα.¹²⁵ Μετά την εισαγωγή στη φαρμακευτική φαρέτρα νέων πολύ ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, των αναστολέων των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIβ/IIIα των αιμοπεταλίων, τέθηκε το ερώτημα κατά πόσο αυτά τα φάρμακα μπορούν να βελτιώσουν περαιτέρω τη πρόγνωση ασθενών με οξύ ΕΜ οι οποίοι αντιμετωπίζονται οξέως με πρωτογενή αγγειοπλαστική, με ή χωρίς τοποθέτηση stent. Το ερώτημα αυτό διερευνήθηκε στη μελέτη CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complication). Η μελέτη αυτή στην οποία τυχαιοποιήθηκαν >2000 ασθενείς, έδειξε ότι η επιπλέον χορήγηση Abciximab βελτίωσε περαιτέρω τη πρόγνωση ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent.¹²⁶

7. Επιμήκειες βλάβες

Οι επιμήκειες βλάβες χαρακτηρίζονται από αυξημένη επίπτωση άμεσων επιπλοκών και απώτερης επαναστένωσης μετά από συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι.¹²⁷ Κατά τη διενέργεια των πρώτων τυχαιοποιημένων μελετών (π.χ. STRESS, BENESTENT) δεν είχαν συμπεριληφθεί ασθενείς με βλάβες μήκους μεγαλύτερου των 15 mm εξαιτίας του ότι, αφενός δεν υπήρχαν διαθέσιμα τόσο μεγάλα stent αφετέρου υπήρχε ο φόβος ότι η χρήση εν σειρά περισσοτέρων του ενός stent θα συνοδευόταν από αυξημένη πιθανότητα οξείας θρόμβωσης. Με την έλευση των stent μεγάλου μήκους, τη βελτίωση των τεχνικών εμφύτευσης των stent, και χρήση νέων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, έγινε εφικτή η θεραπεία βλαβών μεγάλου μήκους και διάχυτα πασχουσών στεφανιαίων αρτηριών. Η πρώτη πολυκεντρική καταγραφή έδειξε ότι η θεραπεία στεφανιαίων βλαβών με πολλαπλά stent συνοδευόταν με πιθανότητα επαναστένωσης που πλησίαζε το 65%¹²⁸ ενώ η επίπτωση της υποξείας θρόμβωσης ήταν 8,9%.¹²⁹ Συγκεκριμένα, παρά την εμφύτευση των stent σε υψηλές πιέσεις και τη χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, επί συνόλου 7.000 περιστατικών από 5 διαφορετικά κέντρα, φάνηκε ότι το μήκος του εμφυτευμένου stent αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για υποξεία θρόμβωσης.¹³⁰

Το κύριο ερώτημα που έπρεπε να απαντηθεί ήταν κατά πόσο τα stent μπορούσαν να ελαττώσουν τη μεγάλη πιθανότητα επαναστένωσης σε μεγάλου μήκους βλάβες (περισσότερο του 50%) που χαρακτήριζε τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Καταγραφή περιστατικών από ένα ερευνητικό κέντρο έδειξε ότι στην πραγματικότητα διαφαινόταν μια γραμμική θετική σχέση μεταξύ του μήκους του stent και επαναστένωσης παρά τη χρήση των σύγχρονων τεχνικών επεμβατικής καρδιολογίας. Αν

και το συνολικό μήκος του stent σχετίζεται με την πιθανότητα επαναστένωσης, ήταν άγνωστο αν ο λόγος μήκους stent και μήκους βλάβης επηρέαζε την πιθανότητα επαναστένωσης. Τυχαιοποιημένες και μη μελέτες που διενεργήθηκαν έδειξαν ότι υψηλός λόγος μήκους stent και μήκους βλάβης συνοδεύεται με υψηλή πιθανότητα επαναστένωσης.^{131,132} Τα δεδομένα αυτά έδωσαν ώθηση στην ανάπτυξη της τεχνικής του “spot stenting”. Κατά την τεχνική αυτή, η αθηρωματική βλάβη εκπτώσσεται με μπαλόνι ή αφαιρείται με αθηροτόμο και τοποθετείται stent μόνο στη περιοχή της βλάβης με υπολειμματική στένωση περισσότερο του 20%.¹³³ Με την ανάπτυξη των σύγχρονων τεχνικών μελέτης των στεφανιαίων φαίνεται ότι τόσο το μήκος της βλάβης όσο και του εμφυτευμένου stent ασκούν ανεξάρτητη θετική επίδραση στην πιθανότητα επαναστένωσης.¹³⁴

8. Μικρά αγγεία

Κατά τη διενέργεια των πρώτων μελετών για τα stent, δεν είχαν συμπεριληφθεί αγγεία μικρού εύρους (μικρότερα των 3 mm), αν και κατοπινές ποσοτικές μετρήσεις με ψηφιακή τεχνική έδειξαν ότι ένας μεγάλος αριθμός μικρών αγγείων είχε τελικά συμπεριληφθεί σε αυτές. Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι η εμφύτευση stent σε μικρά αγγεία συνοδεύεται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποξείας θρόμβωσης και απώτερης επαναστένωσης σε σχέση με αγγεία μεγαλύτερου εύρους. Παρά τον υψηλό αυτό κίνδυνο, αναλύσεις υποπληθυσμών σε μελέτες που συνέκριναν συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι και αγγειοπλαστική με stent σε αγγεία διαμέτρου κάτω των 3 mm, έδειξαν καλύτερα κλινικά και αγγειογραφικά αποτελέσματα με τη χρήση των stent.^{95,96,135-137} Θα πρέπει όμως να διευκρινιστεί ότι δεν υπάρχουν καλά οργανωμένες

μελέτες σύγκρισης αποτελεσματικότητας συμβατικής αγγειοπλαστική με μπαλόνι και αγγειοπλαστικής με stent σε αγγεία διαμέτρου μεταξύ 2 και 2,7 mm. Στο βαθμό αυτό τα stent θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε τέτοια αγγεία μάλλον μόνον σε εκείνες τις περιπτώσεις επαπειλούμενης ή πραγματικής οξείας απόφραξης μετά από συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι.

9. Στομιακές βλάβες

Οι στομιακές βλάβες των στεφανιαίων επεκτείνονται στο παρακείμενο τοίχωμα της αορτής η οποία βρίθει ελαστικών ινών που ευνοούν την ελαστική επαναφορά και το φτωχό αποτέλεσμα μετά από συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι.¹³⁸ Με τη ναρθηκοποίηση των βλαβών αυτών με τα stent επιτυγχάνονται αποτελεσματικότερος αυλός και καλύτερα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Αν και τυχαιοποιημένες μελέτες που αφορούν τη σύγκριση αποτελεσματικότητας συμβατικής αγγειοπλαστική με μπαλόνι και αγγειοπλαστικής με stent σε στομιακές βλάβες δεν υπάρχουν, οι Rocha-Singh¹³⁹ και Rechavia¹⁴⁰ ανακοίνωσαν αγγειογραφική επαναστένωση της τάξης του 27,8% και 9% αντιστοίχως με τη χρήση των stent σε τέτοιες βλάβες. Ακριβής τοποθέτηση και έκπτυξη των stent σε στομιακές βλάβες είναι πολλές φορές τεχνικά δύσκολη, λόγω της απαιτούμενης αποφυγής της πρόπτωσης των stent εντός της αορτής. Αυτό πετυχαίνεται με την τοποθέτηση του stent υπό οπτικό έλεγχο σε πλάγια προβολή, όπου όλο το αρχικό τμήμα του αγγείου γίνεται ορατό, με τη χρήση ακτινοσκοιρών stent, καθώς και με την ελάττωση του αθηρωματικού φορτίου με τη χρήση αθηροτόμου. Οι τεχνικές αυτές έχουν καταστήσει δυνατή τη θεραπεία βλαβών

του στελέχους αλλά και της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας,¹⁴¹⁻¹⁴⁴ αν και η πιθανότητα αιφνίδιου θανάτου λόγω επαναστένωσης του στελέχους αποτελεί ένα θέμα.

10. Βλάβες σε διχασμούς αγγείων

Βλάβες σε περιοχές διχασμού αγγείων με μείζονα κλάδο, χαρακτηρίζονται από αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής αλλά και φτωχή απώτερη πρόγνωση λόγω της ελαστικής επαναφοράς και μετακίνησης αθηρωματικού υλικού προς την περιοχή του πλευρικού κλάδου.¹⁴⁵ Έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές για τη θεραπεία τέτοιων βλαβών με τη χρήση των stent. Στη περίπτωση που το κύριο αγγείο είναι μεγάλο και ο πλευρικός κλάδος σχετικά μικρός, τότε η εμφύτευση ενός stent στο πρώτο αγγείο είναι πολλές φορές αρκετή. Το πλευρικό αγγείο μπορεί να διασωθεί με απλή διάταση με μπαλόνι δια μέσου του πλαγίου τοιχώματος του stent.

Στην περίπτωση εκείνη όπου και ο πλευρικός κλάδος είναι ικανοποιητικής διαμέτρου (περισσότερο των 2,5), τότε η βέλτιστη θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει την τοποθέτηση stent και στα 2 αγγεία. Τέτοια είναι η τεχνική του «T stent», στην οποία ένα stent τοποθετείται στο στόμιο του πλευρικού κλάδου, ακολουθούμενο από δεύτερο stent στο κύριο αγγείο. Βέβαια αυτή και άλλες τεχνικές (τεχνικές culotte, kissing balloon) απαιτούν ιδιαίτερη επιμονή και εμπειρία, αφού και σημαντικές τεχνικές δυσκολίες έχουν και υψηλός κίνδυνος επιπλοκών υπάρχει.¹⁴⁶

11. Μυοκαρδιακές γέφυρες και ανθεκτικός στη φαρμακευτική θεραπεία σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών

Συστολική συμπίεση στεφανιαίων αγγείων με πορεία εντός του μυοκαρδίου παρατηρείται συχνά κατά τη στεφανιογραφία, ενώ μερικές φορές μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα. Με τη βοήθεια ενδοστεφανιαίας καταγραφής πιέσεων, έχει δειχθεί ότι, σε περίπτωση παρουσίας σοβαρής συμπίεσης στεφανιαίου αγγείου λόγω μυοκαρδιακής γέφυρας παρατηρείται τριφασική ροή εντός αυτού κατά τη διαστολική φάση. Συγκεκριμένα, μια ταχεία αρχική φάση, ένα ενδιάμεσο πλατό και μια τελική φάση αναστροφής της ροής.¹⁴⁷ Η τοποθέτηση stent στη περιοχή της συμπίεσης προκαλεί ομαλοποίηση της ροής και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων. Τα stent έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία του σπασμού των στεφανιαίων που είναι ανθεκτικός στη φαρμακευτική θεραπεία.¹⁴⁸

12. Η χρήση των stent στη πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο

Κατά την περασμένη δεκαετία, πραγματοποιήθηκαν πολλές πολυκεντρικές μελέτες σύγκρισης αποτελεσματικότητας μεταξύ συμβατικής αγγειοπλαστικής πολλών αγγείων και της χειρουργικής παράκαμψης των στεφανιαίων. Όλες οι μελέτες δεν έδειξαν καμία διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο τεχνικών, αλλά το σκέλος της αγγειοπλαστικής συνοδευόταν από μεγάλο αριθμό επαναληπτικών επεμβάσεων. Η αγγειοπλαστική αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία της πολυαγγειακής νόσου, ενώ η χρήση των stent έχει ελαττώσει σημαντικά την ανάγκη επαναληπτικής επέμβασης επαναιμάτωσης.¹⁴⁹⁻¹⁵²

ΔV. Επιπλοκές των stent

1. Θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές

Το ηλεκτρικό φορτίο, η δομή και η σύνθεση της επιφάνειας, συμβάλλουν όλα στη θρομβογόνο ικανότητα των μεταλλικών ενδοαγγειακών προσθέσεων. Αν και αρχικά όλα τα stent έλκουν αιμοπετάλια, στη συνέχεια υφίστανται σταδιακά αδρανοποίηση καθώς πρωτεϊνικό υλικό επικάθεται στην επιφάνεια τους, μεταβάλλοντας έτσι της ιδιότητες τους.¹⁵³ Στις 9 με 12 ημέρες που ακολουθούν την εμφύτευση του stent, μακροφάγα και άλλα κύτταρα που επικάθονται στην επιφάνειά τους ελαττώνουν κατά πολύ την πιθανότητα θρόμβωσης.¹⁵⁴

Η αρχική αντιθρομβωτική θεραπεία μετά την εμφύτευση των stent περιελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά του τύπου της ασπιρίνης και/ή κουμαρινικά αντιπηκτικά. Η χρήση των πρώτων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων συνοδευόταν από υψηλή επίπτωση οξείας ή υποξείας θρόμβωσης της τάξης του 20%,⁹⁰ ενώ η χρήση των αντιπηκτικών με ή χωρίς αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, είχε ως αποτέλεσμα χαμηλή επίπτωση θρόμβωσης (3%) αλλά υψηλή συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

Σημαντική εξέλιξη στην κατανόηση του μηχανισμού θρόμβωσης των stent, αποτέλεσε η ανακάλυψη του Colombo, ο οποίος με τη βοήθεια ενδοαγγειακού υπερηχογραφήματος, έδειξε ότι στη συντριπτική πλειονότητά τους (80%) τα stent δεν εκπύσσονταν ικανοποιητικά κατά την τοποθέτησή τους.⁹⁸ Μόνο μετά την εφαρμογή υψηλών πιέσεων (18 με 20 Atm) παρατηρούνταν ικανοποιητική έκπτυξη των stent. Ο ίδιος ερευνητής έδειξε στη συνέχεια ότι με την τακτική αυτή και τη χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που περιελάμβανε ασπιρίνη και τικλοπιδίνη, ελαττωνόταν η πιθανότητα θρόμβωσης των stent σε ποσοστό κάτω του 1%, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στη

συνέχεια με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες.^{99,100,158-160} Η τικλοπιδίνη χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (αιματολογικές δυσκρασίες, εξάνθημα και διαταραχές του γαστρεντερικού)¹⁶¹ οι οποίες παρατηρούνται σε πολύ λιγότερο ποσοστό με τον αναστολέα νεώτερης γενιάς, την κλοπιδογρέλη.¹⁶² Η τελευταία έχει σχεδόν αντικαταστήσει την τικλοπιδίνη στη σημερινή κλινική πράξη.

2. Επαναστένωση εντός του stent

Παρά το αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι τα stent οδήγησαν σε δραματική ελάττωση της επαναστένωσης σε σχέση με τη συμβατική αγγειοπλαστική με μπαλόνι, η συνεχώς αυξανόμενη χρήση τους έφερε την ιατρική κοινότητα μπροστά σε ένα νέο πρόβλημα, την επαναστένωση εντός του stent. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά σε υπερπλασία των λείων μυικών κυττάρων ως απάντηση στον αρχικό τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος.¹⁶³ Το φαινόμενο της επαναστένωσης εντός του stent οφείλεται σε υπερβολική υπερπλασία μεταξύ 1 και 6 μηνών από την εμφύτευση, με ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών να το αναπτύσσουν μεταξύ 6 και 12 μηνών.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Πέρα των 12 μηνών η διαδικασία της υπερπλασίας των λείων μυικών ινών αντικαθίσταται από αυτή της μικρής συσσώρευσης ινώδους ιστού, η οποία εξηγεί τη πολύ χαμηλή επίπτωση της ανάγκης επαναγγείωσης της αρχικά θεραπευμένης βλάβης (περίπου 2%) μετά το πρώτο έτος.¹⁶⁵

2α. Επίδραση της βέλτιστης τοποθέτησης του stent στην επαναστένωση

Αν και η επαναστένωση εντός του stent καθορίζεται κυρίως από βιολογικούς (π.χ. διαβήτης), γεωμετρικούς (π.χ. μικρό μέγεθος αγγείου), ή πιθανώς και από γενετικούς παράγοντες, υπάρχει μια ξεκάθαρη σχέση μεταξύ της διαμέτρου του αυλού αμέσως μετά την τοποθέτηση του stent και της πιθανότητας απώτερης επαναστένωσης. Κατ' αυτό τον τρόπο η επίτευξη αυλού ικανοποιητικού μεγέθους κατά την ώρα της τοποθέτησης του stent αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης της πιθανότητας επαναστένωσης. Σήμερα πιστεύεται ότι υπολειμματική στένωση εντός του stent κάτω του 30% αποτελεί τον ικανοποιητικό στόχο για την ελάττωση της πιθανότητας απώτερης επαναστένωσης.^{168,169}

2β. Φαρμακοθεραπεία για την ελάττωση της επαναστένωσης των stent

Διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες (ηπαρίνη, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αντιοξειδωτικά) έχουν ελεγχθεί κλινικά για τον έλεγχο της επαναστένωσης των stent, χωρίς όμως ευνοϊκά αποτελέσματα. Η πίστη ότι η χαμηλή συγκέντρωση του φαρμάκου στη περιοχή του stent μπορεί να αποτελεί την αιτία μη ικανοποιητικού αποτελέσματος αποτέλεσε την αιτία της διεξαγωγής κλινικών δοκιμών με τη χρήση stent καλυμμένων με ηπαρίνη. Ούτε όμως αυτές οι μελέτες έδειξαν θετικά αποτελέσματα.¹⁷⁰

2γ. Θεραπεία της επαναστένωσης των stent

Η ελάττωση του εύρους αυλού του stent ακολουθεί κανονική κατανομή. Σε ασθενείς χωρίς κλινική υποτροπή των συμπτωμάτων και χωρίς ανιχνεύσιμη ισχαιμία σε δοκιμασίες φόρτισης έργου, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ήπια ως μέτρια αγγειογραφική επαναστένωση (40% με 70%).¹⁷¹ Στο βαθμό όμως που η αγγειογραφική επαναστένωση συνοδεύεται από συμπτώματα η επαναστένωση είναι συνήθως >70%. Η

αρχική προσέγγιση των τελευταίων ασθενών, περιελάμβανε αρχικά επαναδιάταση της περιοχής με μπαλόνι. Η επιτυχία της επαναδιάτασης ήταν ιδιαίτερα υψηλή και λόγω του ότι το stent δεν ερχόταν σε επαφή με τα στοιχεία του αίματος, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν ήταν απαραίτητη.¹⁷² Παρ' όλα αυτά όμως η πιθανότητα νέας επαναστένωσης ξεπερνούσε το 50% για θεραπεία με απλό μπαλόνι διάχυτων επαναστενώσεων.^{173,174} Ένας από τους κύριους λόγους του φαινομένου αυτού, ήταν το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό του υπερπλαστικού ιστού που συμπιεζόταν με το μπαλόνι προέπιπτε εντός του stent εντός 30 min από τη συμπίεσή του.¹⁷⁵ Σε μια προσπάθεια να ελαττώσουν αυτό το φαινόμενο, διάφοροι ερευνητές εφάρμοσαν τη τεχνική της αφαίρεσης του υπερπλαστικού υλικού με αθηροτόμο προ της διάτασης με μπαλόνι,¹⁷⁶⁻¹⁸⁰ ή την ραδιοθεραπεία με β- ή γ- ακτινοβολία.¹⁸¹⁻¹⁸³

3. Απόφραξη μείζονος πλευρικού κλάδου

Κατά την αρχική εμπειρία με τη χρήση των stent Palmaz-Schatz διάφοροι ερευνητές ανέφεραν επίπτωση 5% απόφραξης μείζονος πλευρικού κλάδου,^{184,185} όταν το stent τοποθετούνταν κατά μήκος πλευρικού κλάδου (>1 mm διαμέτρου). Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις υπήρχε στοματική στένωση >50% στον πλευρικό κλάδο. Αν και λόγω του σχετικά μεγάλου μεγέθους των κυψελών των σημερινών stent οι αποφράξεις των πλευρικών κλάδων έχουν ελαττωθεί σημαντικά, η ενδοστεφανιαία έγχυση νιτρογλυκερίνης μπορεί να αναστρέψει το φαινόμενο σε περίπτωση σπασμού τους. Επί σοβαρής ισχαιμίας λόγω απόφραξης πλευρικού κλάδου, η αποκατάσταση της ροής μπορεί να επιτευχθεί με την εισαγωγή του οδηγού σύρματος αγγειοπλαστικής εντός του

πλευρικού κλάδου. Οι τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την θεραπεία βλαβών σε διχασμούς αγγείων έχουν αναφερθεί προηγούμενα.

4. Μη ικανοποιητική έκπτυξη του stent

Μη ικανοποιητική έκπτυξη του stent μπορεί να οφείλεται σε θραύση του υποκείμενου μπαλονιού, ή σε αδυναμία του να εκπτυχθεί λόγω σοβαρής ασβέστωσης και/ή ίνωσης της θεραπευθείσας βλάβης. Ο κίνδυνος μη ικανοποιητικής έκπτυξης του stent είναι μεγαλύτερος στις περιπτώσεις εκείνες όπου επιχειρείται εμφύτευση του stent χωρίς προηγούμενη απλή διάταση της βλάβης με μπαλόνι ή αφαίρεση πλεονάζοντος αθηρωματικού υλικού με αθηροτόμο.

Εάν η θραύση του υποκείμενου μπαλονιού έχει γίνει πριν από την ικανοποιητική έκπτυξη του stent, τότε η άμεση υπερδιάταση του μπαλονιού σε πολύ υψηλές πιέσεις μπορεί να επιτύχει την ικανοποιητική έκπτυξη. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι δυνατό, η τοποθέτηση εντός του stent ενός άλλου μπαλονιού μπορεί να λύσει το πρόβλημα. Σε περίπτωση μη επιτυχίας όλων των προσπαθειών, κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση ενός ενδοφλέβιου αναστολέα IIβ/IIIα για την αποφυγή θρόμβωσης του stent.

5. Διάτρηση

Αν και η κατά ρουτίνα διάταση των stent σε υψηλές πιέσεις έχει σαν αποτέλεσμα την ικανοποιητική τους έκπτυξη, το προκαλούμενο τραύμα στο τοίχωμα του αγγείου μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε πραγματική ρήξη του.¹⁸⁶ Επί τη βάση αναδρομικής μελέτης, οι Ellis και συν, παρατήρησαν μια επίπτωση του φαινομένου στη τάξη του 0,1%.¹⁸⁷ Ο Colombo απέδειξε ότι τοποθέτηση του stent σε υψηλές πιέσεις με κατάλληλης διαμέτρου

μπαλόني (μπαλόني:αρτηρία=1:1,1) είναι ασφαλής, αλλά η χρήση μπαλονιού μεγαλύτερης διαμέτρου (λόγος 1,2) συνοδεύεται με κίνδυνο διάτρησης και ρήξης της αρτηρίας σε ποσοστό περίπου 1%. Οι περισσότερες μικρές διατρήσεις είναι συνήθως δυνατό να ελεγχθούν με παρατεταμένη πίεση με το μπαλόني διατεταμένο σε συνδυασμό με χορήγηση πρωταμίνης στην περίπτωση μεγάλης διάτρησης και όταν η παρατεταμένη διάταση με το μπαλόني δεν είναι δυνατό να ελέγξει τη κατάσταση, μπορεί να επισυμβεί περικαρδιακός επιπωματισμός. Στην περίπτωση αυτή με το μπαλόني σε διάταση επί του ραγέντος αγγείου, κρίνεται σκόπιμη η περικαρδιοκέντηση. Αν και μπορεί να χρειασθεί επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση, η αιμορραγία μπορεί να ελεγχθεί με την τοποθέτηση στο τραυματισμένο αγγείο ενός επικαλυμμένου stent.

ΔVI. Νέες τεχνικές

1. Εντοιχισμένα stent

Τα μεταλλικά stent είναι εγγενώς θρομβογόνα και πυροδοτούν την ανάπτυξη υπερβολικής ινομυϊκής υπερπλασίας κατά το πρώτο έτος μετά τη τοποθέτησή τους. Με δεδομένους τους περιορισμούς αυτούς, η σκέψη της τροποποίησης της μεταλλικής επιφάνειας των stent, φαίνεται ελκυστική. Τα περισσότερα εντοιχισμένα stent επιστρώνονται στο εσωτερικό τους με βιολογικά διασπάσιμα ή όχι πολυμερή.^{188,189} Τα stent με βιολογικά διασπάσιμα πολυμερή έχουν ήδη αποσυρθεί λόγω της έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης που εκλύουν στο αρτηριακό τοίχωμα.¹⁹⁰⁻¹⁹³ Τα stent με μη βιολογικά διασπάσιμα πολυμερή τελούν υπό έλεγχο σε διάφορες κλινικές δοκιμές.

2. *Επικαλυμμένα stent*

Η δυσκολία εντοιχισμού των stent με πολυμερή υλικά τα οποία δεν προκαλούν έντονη φλεγμονώδη αντίδραση στο αρτηριακό τοίχωμα, οδήγησε στην διερεύνηση απόλυτα συνθετικών ή φυσικών υλικών. Οι Στεφανάδης και συν, περιέγραψαν την τεχνική επικάλυψης μεταλλικού stent με αυτόλογο αρτηριακό ή φλεβικό μόσχευμα.¹⁹⁴ Αν και τα αρχικά κλινικά αποτελέσματα από τη χρήση των αυτολόγων stent ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά όσον αφορά τη θεραπεία βλαβών με θρόμβο ή εκφυλισμένων φλεβικών μοσχευμάτων, δεν έχει ελεγχθεί ικανοποιητικά η μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους.^{195,196} Μια περισσότερο πρακτική προσέγγιση ήταν η χρήση των stent με επικάλυψη από συνθετικό υλικό. Το Jostent είναι ένα stent επικαλυμμένο με διπλό στρώμα πολυτετρα-φλουροαιθυλενίου. Αυτά τα επικαλυμμένα stent ίσως είναι η ιδανική λύση για την επούλωση διάτρησης στεφανιαίου αγγείου, για τον αποκλεισμό ανευρύσματος των στεφανιαίων, και για την αποφυγή εμβολών στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία επί θεραπειάς βλαβών με εύθραυστο υλικό.

3. *Ραδιενεργά stent*

Οι Fischell και συν έδειξαν ότι μεταλλικά σύρματα εμποτισμένα με ³²Φωσφόρο με ικανότητα εκπομπής β-ακτινοβολίας, είχαν ως αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης καλλιέργειας λειών μυικών κυττάρων.¹⁹⁷ Η σκέψη της χρήσης των ραδιενεργών stent για τη πρόληψη της επαναστένωσης, έχει πολλά θεωρητικά πλεονεκτήματα, αλλά οι κλινικές δοκιμές με την τοποθέτηση Palmaz-Schatz stent εμποτισμένων με Φωσφόρο έδωσαν μεικτά αποτελέσματα. Σε χαμηλές δόσεις β-ακτινοβολίας δεν επιτυγχάνεται

ικανοποιητικός έλεγχος της επαναστένωσης,¹⁹⁸ ενώ υψηλές δόσεις προκαλούν σημαντική στένωση του αγγείου στα όρια του stent.¹⁹⁹

4. Stent που εκλύουν βιοενεργούς παράγοντες (Drug-eluting stents)

Τα drug-eluting stents (DES) είναι εξωτερικά επενδυμένα με βιολογικά δραστικές ουσίες, οι οποίες μπορούν να διαχέονται στην αιματική κυκλοφορία καθώς και στους ιστούς πέριξ της περιοχής τοποθέτησής τους.²⁰⁰ Η δημιουργία των DES έχει σκοπό τη φαρμακολογική πρόληψη της επαναστένωσης των stent. Η ιδέα της χρήσης των stent ως φορέων παρατεταμένης και επαρκούς τοπικής έκλυσης φαρμακευτικών ουσιών, ικανών να αναστέλλουν την ινομυική υπερπλασία που ακολουθεί την εμφύτευση των stent, αποτελεί μια ιδιαίτερα ελκυστική προοπτική. Τα stent συνιστούν μια ιδανική πλατφόρμα τοπικής χορήγησης αντι-πολλαπλασιαστικών φαρμακευτικών ουσιών, λόγω της ιδιότητάς τους να ενεργούν ως μόνιμοι νάρθηκες που εμποδίζουν την ελαστική επαναφορά και την αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος στο οποίο τοποθετούνται. Τα DES αποτελούνται ουσιαστικά από τρία στοιχεία: το stent, την εξωτερική επένδυση και τον βιολογικά δραστικό παράγοντα.

Έχουν δοκιμαστεί και δοκιμάζονται διάφορες αντι-πολλαπλασιαστικές φαρμακευτικές ουσίες τόσο σε προκλινικές όσο και σε κλινικές μελέτες. Από αυτές τις ουσίες η sirolimus και η plaxitaxel έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους στη δραματική ελάττωση της επαναστένωσης των stent σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.^{201,202}

Ε. ΕΠΙΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Η ΔΔΑΣ αποτελεί πλέον μια καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση της αποφρακτικής ΣΝ. Παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί, η επαναστένωση εντός των stent και η πρόοδος της στεφανιαίας νόσου αποτελούν την Αχίλλειο πτέρνα της μεθόδου. Λόγω της εμπλοκής του MEA-I στους μηχανισμούς της θρόμβωσης των στεφανιαίων, της αγγειοσύσπασης, και του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, μηχανισμοί που ευνοούν την επαναστένωση των stent αλλά και της πρόοδου της ΣΝ, ο ID πολυμορφισμός μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των επιπλοκών αυτών. Παρ' όλα αυτά προηγούμενες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντιφατικά αποτελέσματα όσο αφορά το ρόλο του ID πολυμορφισμού στην εντός του stent επαναστένωση,²⁰⁵⁻²⁰⁷ ενώ ο ρόλος του στη πρόοδο της ΣΝ δεν έχει διερευνηθεί μέχρι τώρα. Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της πιθανής σχέσης του ID πολυμορφισμού με την πιθανότητα κλινικής και αγγειογραφικής επαναστένωσης, αλλά και της πρόοδου της ΣΝ, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΔΑΣ, μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ή χωρίς ανάσπαση του ST.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Μέθοδοι

1. Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 346 διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΔΑΣ μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ή χωρίς ανάσπαση του ST. Ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του ερεθισματοαγωγού συστήματος, νεφρική ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας <35% προ της διενέργειας της ΔΔΑΣ, και νοσηρές καταστάσεις (π. χ. νεοπλασίες) με προσδόκιμο επιβίωσης λιγότερο του ενός έτους, δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Οι ασθενείς προγραμματίστηκαν να υποβληθούν σε στεφανιογραφικό έλεγχο και πιθανή ΔΔΑΣ μετά την τρίτη ημέρα από την εισαγωγή τους και μετά την κλινική σταθεροποίησή τους, ή νωρίτερα επί παρουσίας κλινικής επιδείνωσης.

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε δόση 10.000 μονάδων χορηγήθηκε ενδοφλέβια κατά την έναρξη της αγγειοπλαστικής σε όλους τους ασθενείς, ενώ όλοι είχαν λάβει ασπιρίνη τουλάχιστον 24 ώρες πριν. Ο τύπος των καθετήρων, των μπαλονιών και των stent καθοριζόταν από τον καθετηριαστή. Προδιαστολή εφαρμόστηκε σε όλες τις βλάβες και τα stent εκπύχθηκαν σε υψηλές πιέσεις. Η επέμβαση θεωρήθηκε επιτυχής στην περίπτωση που δεν παρουσιάστηκαν επιπλοκές όπως θάνατος, οξεία απόφραξη του stent με αποτέλεσμα έμφραγμα ή ανάγκη για επείγουσα χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων, η οπτικά υπολογιζόμενη υπολειπόμενη στένωση ήταν <30% και υπήρχε TIMI 3 ροή κατά μήκος του αγγειοπλασθέντος αγγείου αμέσως μετά την τοποθέτηση του stent. Αναστολείς των IIβ/IIIα γλυκοπρωτεϊνικών αιμοπεταλιακών υποδοχέων,

χορηγήθηκαν όταν κρινόταν σκόπιμο από τον καθετηριαστή. Μετά το πέρας της επέμβασης όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη σε συνεχή βάση και τικλοπιδίνη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

2. Καθορισμός του ID γονότυπου

Από όλους τους ασθενείς, μετά τη διενέργεια της επιτυχούς ΔΔΑΣ, ελήφθησαν 10 ml περιφερικού αίματος, τα οποία αποθηκεύθηκαν στους -70°C μέχρι την εξαγωγή του DNA από τα λευκά αιμοσφαίρια, η οποία έγινε χρησιμοποιώντας την ακόλουθη τεχνική:

- Ανάμιξη για 5' στους 4°C , 10 ml αίματος με 90 ml μείγματος λύσης, το οποίο αποτελείται από 0,32M Glucose, 1% Triton X-100, 5 ml MgCl_2 , 10mM Tris-HCL pH 7,4.
- Φυγοκέντρηση στα 1500g για 20 min στους 4°C . Απόχυση υπερκείμενου και διαλυτοποίηση ιζήματος σε 2,25ml μείγματος 1 (μείγμα 1: 75 meq NaCl, 50mM EDTA)
- Προσαρμογή του ιζήματος του σταδίου II με 1% κατ' όγκο SDS και 0,5 mg/ml προτεΐνάσης K.
- Επώαση για 4 ώρες στους 55°C .
- Προσθήκη φαινόλης σε όγκο 1 προς 1 και ανάμιξη σε θερμοκρασία δωματίου.
- Φυγοκέντρηση στα 4000g για 10 min στους 25°C και απομάκρυνση της κατώτερης στοιβάδας φαινόλης.
- Προσθήκη ενός όγκου φαινυλχλωροφορμίου, ανάμιξη και φυγοκέντρηση στα 3000g για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου.
- Μεταφορά της υδατικής στοιβάδας, σε νέο σωλήνα, τοποθέτηση της σε πάγο για 5 min και προσθήκη 2,5ml 7,5M διαλύματος αμμωνίας και 10 ml αιθανόλης στους -20°C .
- Φυγοκέντρηση και ξέπλυμα του ιζήματος με 70% αιθανόλης
- Τοποθέτηση του DNA για ξήρανση (6-8 ώρες) και διαλυτοποίηση με 1 ml T.E. μείγμα pH7,5. Διατήρηση στους -20°C .

- Κατόπιν αυτού το DNA, πολλαπλασιάζεται με την Polymerase Chain Reaction (PCR) σε τρία στάδια. Το μείγμα για την PCR αποτελούνταν από: 50 mM KCL, 10 mM υδροχλωρικού οξέως, 1,5 mM MgCl₂, 20 pm από κάθε τριφωσφορικό δεσοξυνουκλεοτίδιο, 50 pmol από κάθε primer και 0,5 μονάδες Taq πολυμεράσης. Ο πολλαπλασιασμός διατηρήθηκε για 30 κύκλους με το τυποποιημένο touch-down πρόγραμμα από τους 65 στους 55 °C. Οι primers σχεδιάστηκαν μέσω του Ιντερνέτ με πρόσβαση στο Human Data Genome Project στη Βοστώνη. Χρησιμοποιήθηκε το τριπλό σχήμα primer με έναν ειδικό insertion specific primer. Η ηλεκτροφόρηση έγινε σε γέλη αгарόζης 3% για 45'.
- Κατά τη γενετική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε μικρή μόνο ποσότητα του γενετικού υλικού. Το υπόλοιπο αποθηκεύθηκε (με τις σημερινές τεχνικές δυνατότητες φυλάσσεται ασφαλώς για περισσότερα από 10 έτη) ούτως ώστε να είναι διαθέσιμο για τη διερεύνηση γονιδίων των οποίων η κλινική σημασία ενδέχεται να αποκαλυφθεί τα προσεχή χρόνια.

3. Προοπτική παρακολούθηση, πρωτογενείς και δευτερογενείς στόχοι της μελέτης

Σε όλους τους ασθενείς έγινε σύσταση αγγειογραφικού επανελέγχου έξι μήνες μετά την ΔΔΑΣ. Μετά την έξοδό τους οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κλινικά 1, 3, και 6 μήνες αργότερα, και στη συνέχεια κάθε έξι μήνες για χρονικό διάστημα μέχρι τέσσερα έτη.

Η επίπτωση κλινικής και αγγειογραφικής (εντός του stent) επαναστένωσης καθώς και της προόδου της ΣΝ, κατά τον πρώτο χρόνο αποτέλεσαν τους πρωτογενείς στόχους της μελέτης. Ως κλινική επαναστένωση ορίστηκε η επανεμφάνιση ισχαιμικών εκδηλώσεων (στηθάγχη προσπάθειας, επανεισαγωγή λόγω ασταθούς στηθάγχης, νέο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακός θάνατος) κατά το πρώτο έτος, ενώ αγγειογραφική επαναστένωση εντός του stent, η ελάττωση του εύρους αυλού του stent με στένωση >50% κατά τον επανέλεγχο που διενεργήθηκε το χρονικό αυτό διάστημα. Ως

πρόδος της ΣΝ καθορίσθηκε η παρουσία κατά τον αγγειογραφικό επανέλεγχο του πρώτου έτους, νέας αθηρωματικής βλάβης ή η επιδείνωση προϋπάρχουσας βλάβης τουλάχιστον κατά 25%, σε αγγείο στο οποίο δεν είχε προηγουμένα διενεργηθεί παρέμβαση. Στην περίπτωση επαναστένωσης 2 ή περισσότερων stent, ή προόδου της ΣΝ σε περισσότερες από μία μη προηγουμένα αγγειοπλασθεισες περιοχές, ελήφθη υπ' όψιν η πιο σοβαρή. Το σύνθετο τελικό σημείο του καρδιακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επανεισαγωγής λόγω ασταθούς στηθάγχης (οποιοδήποτε και περισσότερο σοβαρό συνέβη πρώτο) μέχρι το τέλος των τεσσάρων ετών της προοπτικής παρακολούθησης, αποτέλεσε το δευτερογενή τελικό στόχο της μελέτης.

Όλες οι ποσοτικές αγγειογραφικές μετρήσεις διενεργήθηκαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές που δεν είχαν γνώση των κλινικών ή γενετικών παραμέτρων των ασθενών. Κατά τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων λήφθηκε υπ' όψη η μέση τιμή των μετρήσεων των παρατηρητών.

B. Στατιστική ανάλυση

Τα ποσοτικά μεγέθη εκφράστηκαν σαν μέση τιμή±1 σταθερή απόκλιση, ενώ τα ποιοτικά σαν εκατοστιαία αναλογία (%). Οι ασθενείς της μελέτης χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το γονότυπο του MEA-1 (με τους γονότυπους II, ID και DD αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές των ποσοτικών μεγεθών μεταξύ των τριών ομάδων συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία της παραμετρικής ανάλυσης της μεταβλητότητας κατά μία κατεύθυνση (ANOVA) ή με τη μη παραμετρική δοκιμασία Kruskal Wiles, ανάλογα με τη περίπτωση. Οι συγκρίσεις των μέσων τιμών των ποσοτικών μεγεθών μεταξύ 2 ομάδων συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία Bonferroni, t-test ή Mann Whitney, ανάλογα με τη περίπτωση. Η ανάλυση της επιβίωσης χωρίς συμπτώματα μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων, έγινε με τη δοκιμασία Kaplan Maier, ενώ η πιθανή στατιστική διαφορά μεταξύ των παραγόμενων καμπύλων έγινε με τη δοκιμασία λογαριθμικής σειράς (Log Rank). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις ήταν διπλής κατεύθυνσης και σημαντικό θεωρήθηκε το επίπεδο σημαντικότητας 0.05, για την ανάδειξη διαφορών. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (11^η έκδοση) για Windows.

Γ. Αποτελέσματα

1. Βασικά χαρακτηριστικά

Η γενετική ανάλυση έδειξε ότι από τους 346 ασθενείς του πληθυσμού της μελέτης σε 72, 153 και 121 ταυτοποιήθηκαν οι γονότυποι II, ID και DD αντίστοιχα. Συγκριτική παράθεση των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών, όπως επίσης των βασικών, μεταεπεμβατικών και κατά το νέο στεφανιογραφικό έλεγχο αγγειογραφικών δεδομένων μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων, παραθέτονται στους πίνακες 1 μέχρι 3. Όπως προκύπτει από τους πίνακες αυτούς, οι τρεις γονοτυπικές ομάδες δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ τους σε οποιοδήποτε από τα χαρακτηριστικά αυτά.

2. Προοπτική παρακολούθηση 1^{ου} έτους

Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους έγινε κλινική επανεκτίμηση σε 339 ασθενείς (339/346, 98%). Κατά τη χρονική αυτή περίοδο 105 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή συμπτωμάτων περιλαμβανομένων 39 (39/339, 11.5%) που παρουσίασαν νέα στηθάγχη προσπάθειας, 28 (28/339, 8.3%) που χρειάστηκαν εισαγωγή στο

| Πίνακας 1 | Βασικά Κλινικά Χαρακτηριστικά | | | |
|--|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----|
| | Ομάδα 1 (II) (N=72) | Ομάδα 2 (ID) (N=153) | Ομάδα 3 (DD) (N=121) | P |
| Ηλικία (έτη) | 59.7 ± 9.5 | 58.6 ± 10.8 | 59.1 ± 10.1 | 0.8 |
| Άρρεν φύλο (%) | 80.6 | 80.4 | 80.2 | 0.9 |
| Υπέρταση (%) | 37.5 | 39.9 | 37.2 | 0.9 |
| Κάπνισμα (%) | 62.5 | 71.2 | 67.8 | 0.4 |
| Διαβήτης (%) | 15.3 | 19 | 21.5 | 0.6 |
| Υπερχοληστερολαιμία (%) | 48.6 | 50.3 | 57.9 | 0.3 |
| Παλαιό ΕΜ (%) | 9.7 | 9.8 | 5.8 | 0.4 |
| Παλαιά ΔΔΑ (%) | 2.8 | 2.6 | 4.1 | 0.8 |
| Παλαιά ΠΣΑ (%) | 1.4 | 2 | 3.3 | 0.6 |
| Στεφανιαίο σύνδρομο προ της παρούσας αγγειοπλαστικής | | | | |
| ΟΣΣΧΣΤ (%) | 54.2 | 46.4 | 48.8 | 0.6 |
| ΟΣΣΜΣΤ (%) | 45.8 | 53.6 | 51.2 | 0.6 |

Τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται σαν μέση τιμή ± 1 σταθερά απόκλιση, ενώ τα ποιοτικά ως ποσοστά.

ΕΜ= έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΔΔΑ= διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική, ΠΣΑ= παράκαμψη των στεφανιαίων αγγείων,

ΟΣΣΧΣΤ= οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST, ΟΣΣΜΣΤ = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του

ST. Υπέρταση = ιστορικό θεραπευόμενης ή μη αρτηριακής υπέρτασης ή αρτηριακή πίεση >140/90 σε δύο μετρήσεις.

Κάπνισμα = κάπνισμα την άμεση περίοδο προ του συμβάματος εισαγωγής ή διακοπή καπνίσματος σε ≤1 έτος πριν.

Διαβήτης = ιστορικό θεραπευόμενου ή μη σακχαρώδους διαβήτη, ή ανίχνευση τιμής σακχάρου ορού ≥200mg/dl κατά τη

νοσηλεία για το τρέχον στεφανιαίο επεισόδιο. Υπερχοληστερολαιμία = ιστορικό θεραπευόμενης ή μη υπερχοληστερολαιμίας

(Ολική χοληστερόλη >200 mg/dl), ή τιμή ολικής χοληστερόλης >200 mg/dl κατά την εισαγωγή για το τρέχον στεφανιαίο

επεισόδιο.

Πίνακας 2. Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά

| | II (N=72) | ID (N=153) | DD (N=121) | P |
|---|-----------|------------|------------|-----|
| Κλάσμα εξώθησης ΑΚ | 49.4±8.9 | 49.51±6.4 | 48.7±6.7 | 0.6 |
| Πολυαγγειακή νόσος | 33.3 | 37.3 | 36.4 | 0.8 |
| Αγγεία διενέργειας αγγειοπλαστικής | | | | |
| Πρόσθιος κατιών (%) | 58.3 | 50.3 | 55.4 | 0.5 |
| Περσπωμένη (%) | 19.4 | 20.3 | 19.8 | 0.9 |
| Δεξιά στεφανιαία (%) | 31.9 | 38.6 | 32.2 | 0.5 |
| Μόσχευμα (%) | 1.4 | 0.7 | 2.5 | 0.3 |
| Χαρακτηριστικά των βλαβών προ της αγγειοπλαστικής | | | | |
| B2 ή C τύπος βλαβών (%) | 58.3 | 62.7 | 63.6 | 0.7 |
| Ποσοστό στένωσης αυλού (%) | 82.1±8.7 | 82.81±8.1 | 83.5±8.9 | 0.5 |
| ΔΑΑ mm | 3.34±0.34 | 3.33±0.37 | 3.32±0.41 | 0.9 |
| ΕΔΑ mm | 0.59±0.29 | 0.58±0.28 | 0.55±0.31 | 0.6 |
| Χαρακτηριστικά των βλαβών μετά την αγγειοπλαστική | | | | |
| Ποσοστό στένωσης αυλού (%) | 9.10±8.04 | 9.16±8.90 | 9.11±8.83 | 0.9 |
| ΕΔΑ mm | 3.14±0.39 | 3.15±0.45 | 3.18±0.45 | 0.8 |
| Χαρακτηριστικά των βλαβών κατά την αγγειογραφία επανελέγχου | | | | |
| Νέα αγγειογραφία στο 1 έτος (%) | 84.7 | 85.6 | 84.3 | 0.3 |
| Ποσοστό στένωσης αυλού (%) | 44.7±25.1 | 43.2±29.5 | 43.3±30.3 | 0.9 |
| ΔΑΑ mm | 3.46±0.33 | 3.44±0.38 | 3.44±0.41 | 0.9 |
| ΕΔΑ mm | 1.91±0.86 | 1.96±1.10 | 1.97±1.11 | 0.9 |
| Επαναστένωση στο stent (%) | 32.8 | 32.1 | 32.4 | 0.9 |

Τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται σαν μέση τιμή ± 1 σταθερά απόκλισης, ενώ τα ποιοτικά ως ποσοστά.

ΚΕ= κλάσμα εξώθησης, ΔΑΑ =διάμετρος αυλού αναφοράς, ΕΔΑ = ελάχιστη διάμετρος αυλού.

Πίνακας 3. Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά των βλαβών με πρόοδο κατά τον επανέλεγχο

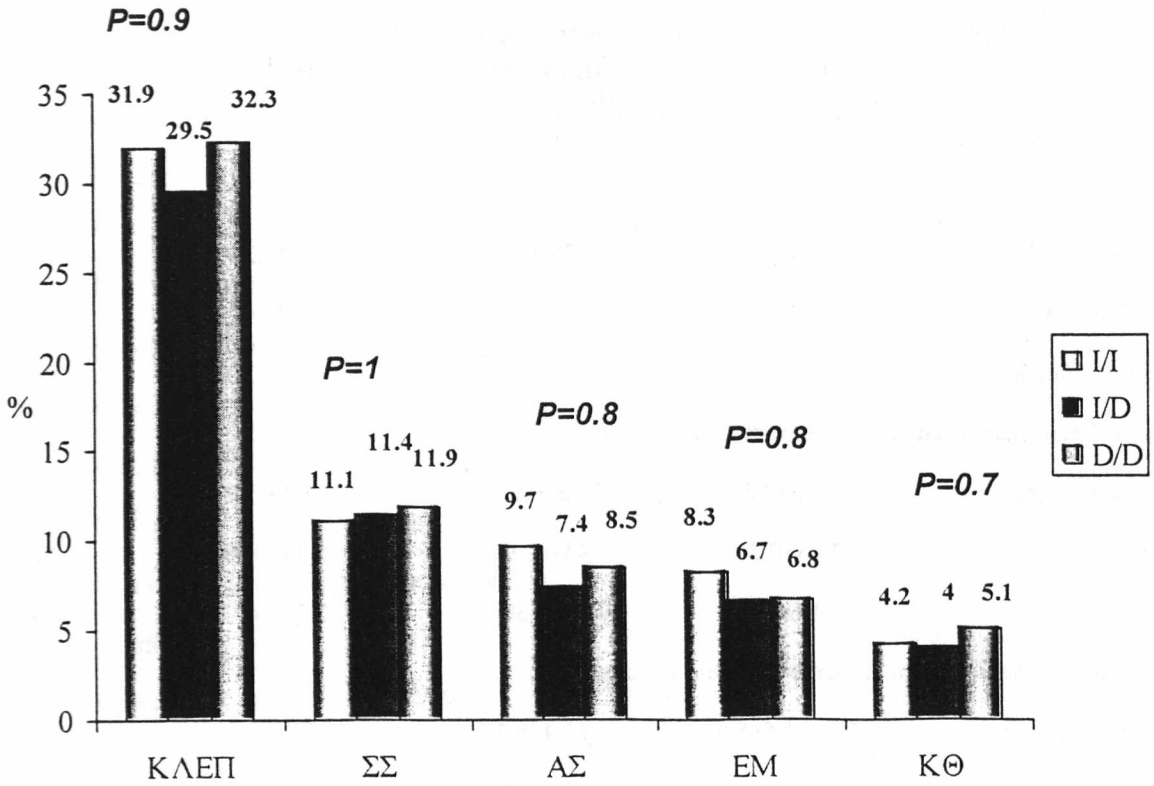
| | II (N=72) | ID (N=153) | DD (N=121) | P |
|---|-----------|------------|------------|-----|
| Ασθενείς με ΠΣΝ (%) | 16.2 | 16 | 16.7 | 1 |
| Αγγεία με ΠΣΝ | | | | |
| Πρόσθιος κατιών (%) | 40 | 38,1 | 35,3 | 0.9 |
| Περσπωμένη (%) | 30 | 23,8 | 29,4 | 0.8 |
| Δεξιά στεφανιαία (%) | 30 | 38,1 | 35,3 | 0.8 |
| Χαρακτηριστικά των βλαβών κατά την πρώτη στεφανιογραφία | | | | |
| Βαθμός στένωσης (%) | 33.3±9.5 | 30.6±6.5 | 33.4±11.1 | 0.7 |
| ΔΑΑ mm | 3.28±0.31 | 3.44±0.39 | 3.38±0.38 | 0.5 |
| ΕΔΑ mm | 2.19±0.37 | 2.39±0.39 | 2.25±0.55 | 0.4 |
| Χαρακτηριστικά των βλαβών κατά την στεφανιογραφία επανελέγχου | | | | |
| Βαθμός στένωσης (%) | 81.5±8.9 | 81.4±9.7 | 84.4±10 | 0.6 |
| ΔΑΑ mm | 3.20±0.31 | 3.35±0.34 | 3.25±0.37 | 0.5 |
| ΕΔΑ mm | 0.59±0.28 | 0.63±0.36 | 0.55±0.32 | 0.5 |

Τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται σαν μέση τιμή ± 1 σταθερά απόκλιση, ενώ τα ποιοτικά ως ποσοστά.

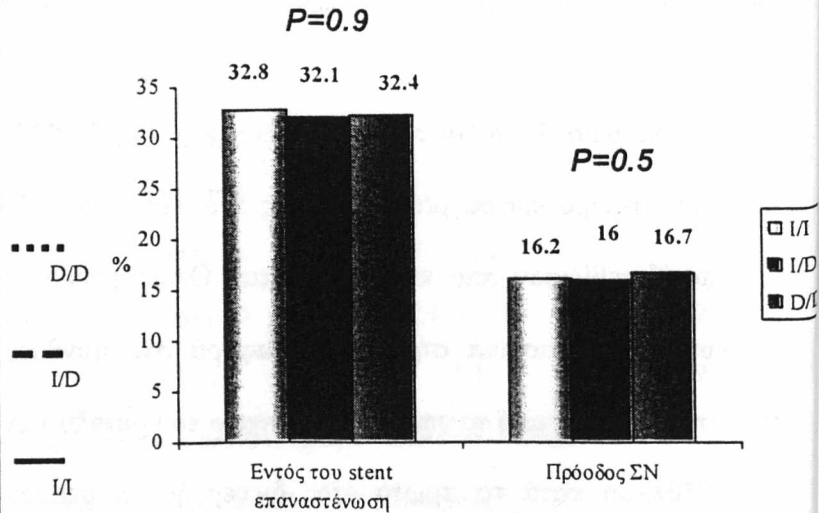
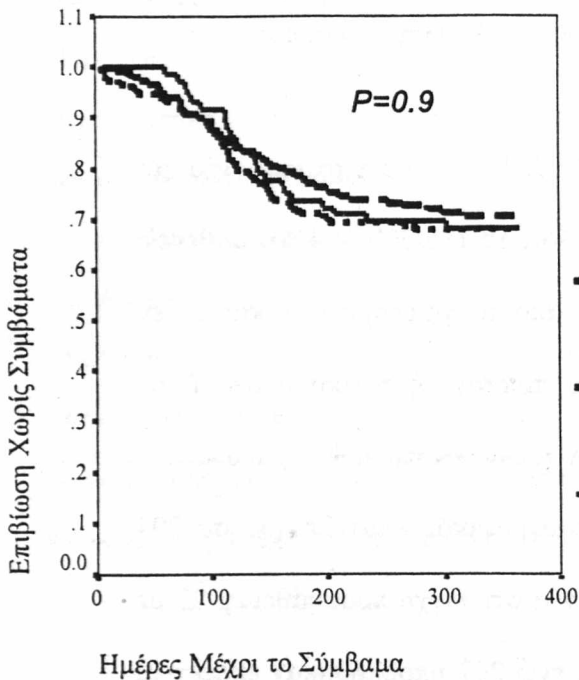
ΠΣΝ= πρόοδος στεφανιαίας νόσου, ΔΑΑ =διάμετρος αυλού αναφοράς, ΕΔΑ = ελάχιστη διάμετρος αυλού.

νοσοκομείο λόγω ασταθούς στηθάγχης, 24 (24/339, 7.1%) που υπέστησαν νέο μη θανατηφόρο έμφραγμα με ή χωρίς ανάσπαση του ST και 15 (15/339, 4.4%) ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιακά αίτια. Όπως φαίνεται από τα γραφήματα 1 και 2 δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο σύνθετο πρωτογενή τελικό στόχο ή σε οποιοδήποτε από τα επιμέρους στοιχεία του μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων.

Εξάλλου κατά το πρώτο έτος διενεργήθηκε στεφανιογραφικός επανέλεγχος σε 294 (294/346, 84.9%) ασθενείς περιλαμβανομένων 39 με νέα στηθάγχη προσπάθειας, 22 με ασταθή στηθάγχη, 22 με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ 207 υποβλήθηκαν εκλεκτικά



Γράφημα 1. Επίπτωση του σύνθετου τελικού στόχου και των επιμέρους στοιχείων του, στις τρεις γονοτυπικές ομάδες κατά το πρώτο έτος. ΚΛΕΠ= κλινική επαναστένωση, ΣΣ= νέα στηθάγχη προσπάθειας, ΑΣ= ασταθή στηθάγχη, ΕΜ= έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΚΘ= καρδιακός θάνατος.



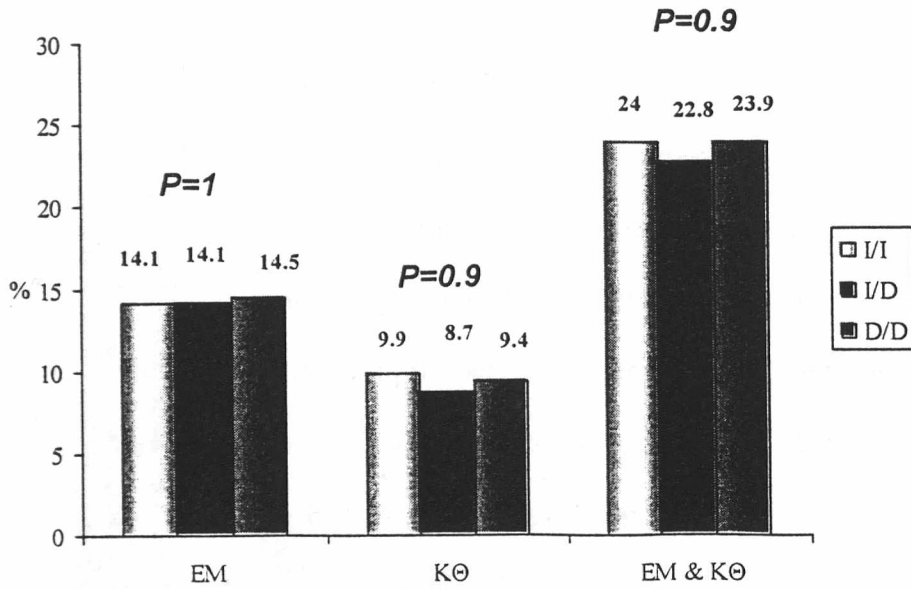
Γράφημα 2. Καμπύλες Kaplan Maier για το σύνθετο τελικό στόχο της κλινικής επαναστένωσης κατά το πρώτο έτος της παρακολούθησης μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων.

Γράφημα 3. Επίπτωση της εντός του stent επαναστένωσης και της πρόοδου της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων.

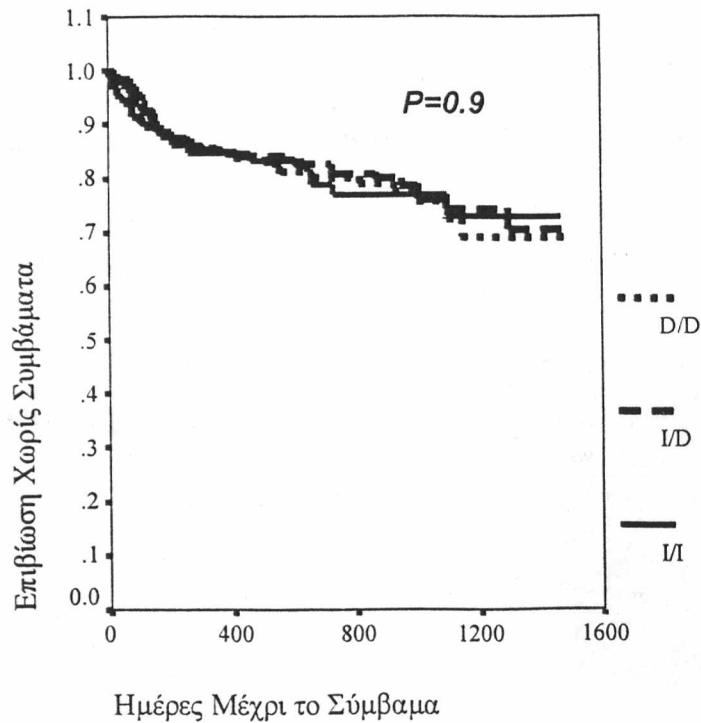
σε αγγειογραφικό επανέλεγχο. Έξι από τους 15 ασθενείς που απεβίωσαν κατά το πρώτο έτος υποβλήθηκαν σε νέα στεφανιογραφία είτε εκλεκτικά (1 ασθενής) είτε λόγω άλλων μη θανατηφόρων καρδιακών συμπτωμάτων (5 ασθενείς). Από το σύνολο των 294 ασθενών με νέα αγγειογραφία, 95 (95/294, 32.3%) είχαν αγγειογραφική επαναστενωση στη περιοχή του stent. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα επαναστενώσεως μεταξύ των 3 γονοτυπικών ομάδων όπως φαίνεται στο γράφημα 3. Επιπρόσθετα ο αγγειογραφικός επανέλεγχος έδειξε ότι 48 (48/294, 16.3%) ασθενείς είχαν ΠΣΝ. Όπως φαίνεται από το γράφημα 3, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων, ούτε σε αυτή την αγγειογραφική παράμετρο.

3. Μακροχρόνια παρακολούθηση

Κατά τη μακροχρόνια προοπτική παρακολούθηση (μέση διάρκεια σε μήνες 30 ± 10 , εύρος από 1 έως 50) κατέστη δυνατό να ληφθούν κλινικές πληροφορίες από 337 ασθενείς (337/346, 97.4%). Κατά την περίοδο αυτή 48 (48/337, 14.2%) ασθενείς υπέστησαν μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του ST, ενώ 31 (31/337, 9.2%) απεβίωσαν από καρδιακά αίτια. Όπως φαίνεται και στα γραφήματα 4 και 5, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην επίπτωση των παραπάνω τελικών στόχων μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων.



Γράφημα 4. Επίπτωση του σύνθετου τελικού στόχου του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του καρδιακού θανάτου, μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων κατά το τέλος της προοπτικής παρακολούθησης. EM= έμφραγμα του μυοκαρδίου, KΘ= καρδιακός θάνατος.



Γράφημα 5. Καμπύλες Kaplan Maier που παριστάνουν την επίπτωση του σύνθετου τελικού στόχου του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του καρδιακού θανάτου, μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων κατά το τέλος της προοπτικής παρακολούθησης.

Δ. Συζήτηση

Το κύριο εύρημα της παρούσας προοπτικής μελέτης είναι ότι ο ID γονιδιακός πολυμορφισμός του MEA-I δεν συνδέεται με την εμφάνιση θανατηφόρων ή μη στεφανιαίων συμβαμάτων μετά από ΔΔΑΣ. Ειδικότερα η παρουσία του D αλληλίου του MEA-I δεν σχετίζεται με την μελλοντική εμφάνιση ισχαιμικών επιπλοκών, επαναστένωσης εντός του stent ή αγγειογραφικά διαπιστούμενης ΠΣΝ.

Άλλες μελέτες στο θέμα αυτό έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα. Δύο παλαιότερες μελέτες των Amant και συν¹⁷ και των Ribichini και συν,¹⁸ έδειξαν την παρουσία θετικής σχέσης μεταξύ της παρουσίας του D αλληλίου του MEA-I με την πιθανότητα κλινικής και αγγειογραφικής επαναστένωσης μετά από ΔΔΑΣ σε 146 και 174 ασθενείς αντίστοιχα. Δεν υπάρχει επαρκής εξήγηση για τις διαφορές των αποτελεσμάτων των προηγούμενων ερευνητών με αυτά της παρούσας μελέτης. Ως πιθανοί λόγοι μπορούν να θεωρηθούν το μικρό μέγεθος των μελετών αυτών και ως εκ τούτου η υψηλή πιθανότητα στατιστικού σφάλματος τύπου 1. Επιπλέον διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών και η διάρκεια και το ποσοστό της προοπτικής παρακολούθησης ίσως συνέβαλαν στην ασυμφωνία της παρούσας με τις παραπάνω μελέτες. Από την άλλη όμως πλευρά μελέτες μεγαλύτερες σε μέγεθος και χρόνο προοπτικής παρακολούθησης, που είδαν τελευταία το φως της δημοσιότητας, είναι σε απόλυτη συμφωνία με τα παρόντα αποτελέσματα. Ειδικότερα οι Hamon και συν¹⁹ σε ένα σύνολο 1010 διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΔΑΣ και παρακολούθηθηκαν για τρία έτη, δεν βρήκε οποιαδήποτε σχέση μεταξύ του D αλληλίου του MEA-I και της πιθανότητας αγγειογραφικής επαναστένωσης ή θανατηφόρων και μη ισχαιμικών επιπλοκών. Σε

παρόμοια ευρήματα κατέληξαν οι Koch και συν²⁰ οι οποίοι παρακολούθησαν προοπτικά για ένα έτος 1850 ασθενείς στους οποίους διενεργήθηκε ΔΔΑΣ.

Αν και τα αίτια της έλλειψης οποιασδήποτε επίδρασης του ID γονιδιακού πολυμορφισμού του MEA-I στον απώτερο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων ή μη επιπλοκών μετά από ΔΔΑΣ, δεν είναι επακριβώς γνωστά, ευρήματα προηγούμενων μελετών ίσως παρέχουν κάποιες εξηγήσεις. Έτσι αν και έχει διατυπωθεί ότι τα υψηλά επίπεδα του MEA-I στον ορό του αίματος ίσως συσχετίζονται με υψηλές τιμές του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου πλάσματος,²⁰³ οι Jeng και συν²⁰⁴ έδειξαν ότι τα τελευταία δεν σχετίζονται με τον ID γονιδιακό πολυμορφισμό του MEA-1. Επιπρόσθετα, οι Girerd και συν²⁰⁵ δεν βρήκαν οποιαδήποτε σχέση μεταξύ του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της έσω καρωτίδας και της κερκιδικής αρτηρίας με τον ID γονιδιακό πολυμορφισμό. Ενδιαφέροντα δεδομένα τα οποία έρχονται να υποστηρίξουν τα αρνητικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δημοσιεύτηκαν πρόσφατα.

Συγκεκριμένα σε 104 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων με τη χρήση αθηροτόμου, διενεργήθηκε νέα αγγειογραφία για τον έλεγχο της συχνότητας επαναστένωσης μετά έξι μήνες. Στο αθηρωματικό υλικό που αφαιρέθηκε έγινε υπολογισμός της συγκέντρωσης του MEA-I. Όλοι οι ασθενείς ταυτοποιήθηκαν για τον ID γονιδιακό πολυμορφισμό. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι αν και η συγκέντρωση του ιστικού MEA-I ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας επαναστένωσης, αυτή δεν συσχετιζόταν με τον ID γονιδιακό πολυμορφισμό.²⁰⁶ Κατά αυτό τον τρόπο η μη ανάδειξη οποιασδήποτε συσχέτισης μεταξύ του ID γονιδιακού πολυμορφισμού με την πιθανότητα αγγειογραφικής επαναστένωσης ή προόδου της ΣΝ καθώς και μακροπρόθεσμης

πρόγνωσης μετά από ΔΔAS στην παρούσα μελέτη, δεν αποτελεί κατ' ανάγκη απόδειξη ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης δεν συμμετέχει στους μηχανισμούς αυτούς.

Ε. Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι ο ID γονιδιακός πολυμορφισμός του ΜΕΑ-I δεν σχετίζεται με την πιθανότητα μακροχρόνιων θανατηφόρων ή μη στεφανιαίων ισχαιμικών επιπλοκών, ούτε και με την πιθανότητα αγγειογραφικής επαναστένωσης εντός του stent ή προόδου της ΣΝ μετά από ΔΔΑΣ. Κατά αυτό τον τρόπο η ταυτοποίηση του γονιδίου αυτού δεν κρίνεται σκόπιμη, προκειμένου να γίνει διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών που υποβάλλονται σε ΔΔΑΣ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της πιθανής σχέσης του ID γενετικού πολυμορφισμού του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I με τη μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών με τοποθέτηση stent.

Μέθοδος

Σε σύνολο 346 διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε επιτυχή διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών με τοποθέτηση stent, πραγματοποιήθηκε γενετική ανάλυση για τον καθορισμό των ID γονότυπων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I. Η επίπτωση κλινικής και αγγειογραφικής (εντός του stent) επαναστένωσης καθώς και της πρόοδου της στεφανιαίας νόσου, κατά τον πρώτο χρόνο αποτέλεσαν τους πρωτογενείς στόχους της μελέτης. Το σύνθετο τελικό σημείο του καρδιακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επανεισαγωγής λόγω ασταθούς στηθάγχης μέχρι το τέλος των τεσσάρων ετών της προοπτικής παρακολούθησης, αποτέλεσε το δευτερογενή στόχο της μελέτης.

Αποτελέσματα

Η γενετική ανάλυση έδειξε ότι από τους 346 ασθενείς οι 72 (20,9%), 153 (44,2%) και 121 (34,9%) είχαν τους γονότυπους II, ID και DD αντίστοιχα. Οι τρεις γονοτυπικές ομάδες δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ τους σε οποιοδήποτε από τα κλινικά ή αγγειογραφικά χαρακτηριστικά.

Από το σύνολο των 294 ασθενών με νέα αγγειογραφία κατά το πρώτο έτος, 95 (95/294, 32.3%) είχαν αγγειογραφική επαναστένωση στη περιοχή του stent ενώ 48 (48/294,

16.3%) ασθενείς πρόοδο της στεφανιαίας νόσου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα επαναστένωσης ($P=0.9$) ή προόδου της στεφανιαίας νόσου ($P=0.5$) μεταξύ των 3 γονοτυπικών ομάδων. Κατά τη μακροχρόνια προοπτική παρακολούθηση (μέση διάρκεια σε μήνες 30 ± 10 , εύρος από 1 έως 50) κατέστη δυνατό να ληφθούν κλινικές πληροφορίες από 337 ασθενείς (337/346, 97.4%). Κατά την περίοδο αυτή 48 (48/337, 14.2%) ασθενείς υπέστησαν μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάρση του ST, ενώ 31 (31/337, 9.2%) απεβίωσαν από καρδιακά αίτια. Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην επίπτωση των παραπάνω τελικών στόχων μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων ($P=0.9$).

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι ο ID γονιδιακός πολυμορφισμός του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I δεν σχετίζεται με την πιθανότητα μακροχρόνιων θανατηφόρων ή μη στεφανιαίων ισχαιμικών επιπλοκών, ούτε με την πιθανότητα αγγειογραφικής επαναστένωσης εντός του stent ή προόδου της στεφανιαίας νόσου μετά από διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων με τοποθέτηση stent. Κατά αυτό τον τρόπο η ταυτοποίηση του γονιδίου αυτού δεν κρίνεται σκόπιμη, προκειμένου να γίνει διαστρωμάτωση κινδύνου τέτοιων ασθενών.

SUMMARY

Purpose

The purpose of this study was to investigate the possible association between the ID gene polymorphism of angiotensin converting enzyme I and long-term prognosis following successful coronary stenting.

Methods

Three hundred and forty-six consecutive patients, who underwent successful coronary stenting, were genotyped. The primary study endpoint was the incidence of the angiographically documented either in-stent restenosis, or progression of coronary atherosclerosis during the first year. Additionally the composite of cardiac death and new non-fatal myocardial infarction during the four years of follow-up, was the secondary study endpoint.

Results

Genetic analysis showed that out of the 346 patients 72 (20,9%), 153 (44,2%) and 121 (34,9%) had the genotypes II, ID και DD respectively. There were no significant differences concerning both the clinical and angiographic characteristics, among the three groups. During the first year 294 patients underwent repeat angiographic study while in this cohort the incidence of in-stent restenosis and progression of coronary atherosclerosis was 32.3% (95/294) and 16.3% (48/294) respectively. There was no significant difference in the incidence of in-stent restenosis ($P=0.9$) or progression of atherosclerosis ($P=0.5$) among the 3 genotypic groups. During the long-term follow-up (mean duration in months 30 ± 10 , range 1 through 50) clinical information was obtained from 337 patients (337/346, 97.4%). During this period 48 (48/337, 14.2%) patients

suffered a new non-fatal myocardial infarction with or without ST elevation, and 31 (31/337, 9.2%) died due to cardiac reasons. There was no significant difference in the composite of non-fatal myocardial infarction and cardiac death among the 3 study groups ($P=0.9$).

Conclusions

The results of the present study suggest that the ID gene polymorphism of angiotensin converting enzyme I is not associated with the incidence of in-stent restenosis or progression of coronary atherosclerosis following successful coronary stenting. Additionally this polymorphism is not associated with the long-term fatal or non-fatal coronary events in this setting. Subsequently, routine determination of ID gene polymorphism for the prediction of long-term outcome is not recommended.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cambien F. The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction. *Clin Genet* 1994;46:94.
2. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy Study. *Am J Hum Genet* 1988;43:774.
3. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343.
4. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin-I converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197.
5. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95:995.
6. Oike Y, Hata A, Ogata Y, et al. Angiotensin converting enzyme as a genetic risk factor for coronary artery spasm: implications in the pathogenesis of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995;95:2975.
7. Bonithon-Kopp C, Ducimetiere P, Touboul PJ, et al. Plasma angiotensin-converting enzyme and carotid wall thickness. *Circulation* 1994;89:952.

8. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting-enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641.
9. Tiret L, Kee F, Poirier O, et al. Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:991.
10. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. A report from the Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1995;332:706.
11. Keavney B, McKenzie C, Parish S, et al. Large scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *Lancet* 2000; 355:434.
12. Andrikopoulos G, Richter D, Needham E, et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms with risk of acute myocardial infarction in a low coronary risk population. Final results of the GEMIG study. *J Am Coll Cardiol* 2001;35:230.
13. Ohishi M, Fujii K, Minamino T, et al. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nat Genet* 1993;5:324.
14. Sasani NJ, Martin DS, Brack M, et al. Insertion/deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene and risk of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet* 1995;345:1013.

15. Hamon M, Bauters C, Amant C, et al. Relation between the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the luminal narrowing after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;92:296.
16. Hoffman R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247.
17. Amant C, Bauters C, Bodart JC, et al. Deletion of the angiotensin I-converting enzyme gene is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation* 1997;96:56.
18. Ribichini F, Steffenino G, Dellavale A, et al. Plasma activity of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998;97:147.
19. Hamon M, Fradin S, Denizet A, et al. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2003;89:321.
20. Koch W, Kastrati A, Mehilli J, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2000;102:202.
21. Walker CA, Spinale FG. The structure and function of the cardiac myocyte: A review of fundamental concepts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:375.
22. Pienta KJ, Getzenberg RH, Coffey DS. Cell structure and DNA organization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1991;1:355.

23. Ramakrishnan V. Histone structure and the organization of the nucleosome. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1997;26:83.
24. Kornberg RD, Lorch Y. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell* 1999;98:284.
25. Gardiner K. Human genome organization. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5:315.
26. Collins FS. Sequencing the human genome. *Hosp Pract* 1997;32:35.
27. Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA, et al. A gene map of the human genome. *Science* 1996;274:540.
28. Craig IW. Organization of the human genome. *J Inherit Metab Dis* 1994;17:391.
29. Long M, de Souza SJ, Gilbert W. Evolution of the intron-exon structure of eukaryotic genes. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5:774.
30. Collins FS. Medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 1999;341:28.
31. Pyeritz RE. Genetic approaches to cardiovascular disease. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 19.
32. Online Mendelian Inheritance in Man. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
33. Gardner RJ, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. New York, Oxford University Press, 1989.
34. Borgaonkar D. *Chromosomal Variation in Man*. 8th edition. New York, John Wiley & Sons, 1997.
35. Ledbetter DH, Ballabio A. Molecular cytogenetics of continuous gene syndromes; Mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1995, p 811.

36. Pyeritz RE. Pleiotropy revisited. Molecular explanations of a classic concept. *Am J Med Genet* 1989;34:124.
37. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin systems in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988;77:14.
38. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: A paradigm shift? *Circulation* 1994;89:493.
39. Lindpaintner K, Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system: an appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991;68:905.
40. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993;87:1816.
41. Oliver JA, Sciacca RR. Local generation of angiotensin II as a mechanism of regulation of peripheral tone in the rat. *J Clin Invest* 1984;74:1247.
42. Hilgers KF, Kukzera M, Wilhelm MJ, et al. Angiotensin formation in the isolated rat hindlimb. *J Hypertens* 1989;7:789.
43. Johnson CI. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1989;7:S16.
44. Mendelsohn FAO. Localization of angiotensin converting enzyme in rat forebrain and other tissues by in vitro autoradiography using ¹²⁵I labeled 351A. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984;11:431.
45. von Lutterotti N, Catanzaro DF, Sealey JE, et al. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissue. *Circulation* 1994;89:458.
46. Naftalin AJ, Zuo WM, Inglefinger J, et al. Localization and differential regulation of angiotensin mRNA expressed in the vessel wall. *J Clin Invest* 1991;9:41.

47. Kuczera M, Hilgers KF, Lisson C, et al. Local angiotensin formation in hindlimbs of uraemic hypertensive and renovascular hypertensive rats. *J Hypertens* 1991;9:41.
48. Stary HC. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis* 1983;3:471.
49. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801.
50. Davies MJ, Richardson PO, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques role of extracellular liquid macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377.
51. Davies MJ, Woolf N. Atherosclerosis what is it and why does it occur? *Br Heart J* 1993;69:S3.
52. Welssberg PL, Cleshaffi GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet* 1996;347:305.
53. Fuchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373.
54. Luscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, et al. Endothelial function in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993;44:395.
55. Dohi Z. Vascular renin-angiotensin system and endothelial function effect of ACE-inhibitors. In *Current Advances in ACE-Inhibition II* Churchill Livingstone Edinburgh, 1991 p 226.
56. Yang Z, Arnet U, von Segesser L, et al. Different effects of angiotensin enzyme inhibition in human arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:17.

57. Pratt RE. Role of angiotensin in the control of vascular smooth muscle cell growth. *J Vasc Med Biol* 1991;3:25.
58. Johnston CI. Angiotensin-converting enzyme and its inhibition in the heart and blood vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S6.
59. Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens* 1994;12:S3.
60. Majesky MV, Daeman MJAP, Schwartz SM. Alpha-one adrenergic stimulation of platelet derived growth factor. A-chain expression in the rat. *J Biol Chem* 1990;265:1082.
61. Naftalin AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of PDGF A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured vascular smooth cells. *J Clin Invest* 1989;83:1419.
62. Daeman MJAP, Lombardi DM, Bosman FT, et al. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991;68:450.
63. Morishita R. Autocrine and paracrine renin angiotensin as a determinant of vascular structure a gene transfer approach. *Hypertension* 1993;22:495.
64. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561.
65. Richards AM, Nicholls MG, Crozier IG. Role of ACE inhibitors in hypertension with left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1994;3:24.

66. Pratt RE, Dzau VJ. Trophic effects of angiotensin on blood vessels and heart. In *The Renin-Angiotensin System 1993* vol 1, London, Gower, pp 1-7.
67. Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H, et al. Tissue-specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res* 1991;69:475.
68. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of ACE inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056.
69. Liebson PA. Clinical studies of drug reversal of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1990;3:512.
70. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;31:1557.
71. Jansson JH, Nilsson TK, Olofsson BO, et al. Tissue plasminogen activator and other risks as predictors of cardiovascular events in patients with severe angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:157.
72. Vaughan VE, Shen C, Lazos SA. Angiotensin II induces secretion of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in vitro. *Circulation* 1992;86:557.
73. Ridker PM, Gaboury CL, Contin PA, et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. *Circulation* 1993;87:1769.
74. Wright AA, Flapan AD, Alberti KG, et al. Effects of captopril therapy on endogenous fibrinolysis in men with recent, uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:67.

75. James IM, Dickenson EJ, Burgoyne W, et al. Treatment of hypertension with captopril preservation of regional blood flow and reduced platelet aggregation. *J Hum Hum Hypertens* 1988;2:21.
76. Someya N, Morotomi Y, Kodama K, et al. Suppressive effects of captopril on platelet aggregation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:840.
77. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al. Two putative active centres in human angiotensin I converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9386.
78. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343.
79. Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene. *Nucleic Acid Res* 1992;20:1443.
80. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin I converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1988;43:774.
81. Danser AHJ, Schalekamp MA, Bax WA, et al. Angiotensin converting enzyme in the human heart: effect of the insertion/deletion polymorphism. *Circulation* 1995;92:1387.
82. Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, et al. Increased rat cardiac converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overloaded left ventricular hypertrophy

- and effect on coronary resistance contractility and relaxation. *J Clin Invest* 1990;86:1913.
83. Danser AHJ, van Kats JP, Admiraal PJ, et al. Production of angiotensin I and II at tissue sites in intact pig. *Am J Physiol* 1992;263:H469.
84. Danser AHJ, van Kats JP, Admiraal PJ. Cardiac renin and angiotensins uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994;24:37.
85. Mattu RK, Needham EW, Galton DJ, et al. A DNA variant at the ACE gene locus associates with coronary artery disease in the Caerphilly Heart Study. *Circulation* 1995;91:270.
86. Arbustini E, Grasso M, Fasani R, et al. Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with serum ACE concentrations and increased risk for coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Br Heart J* 1995;74:584.
87. Nakai K, Hoh C, Miura Y, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is associated with serum ACE concentrations and increased risk for coronary artery disease. *Circulation* 1994;90:2199.
88. Dotter CT. Transluminally placed coil spring arterial tube grafts: Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969;4:329.
89. Sigwart U, Puel J, Miekovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701.
90. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13.

91. Roubin GS, Robinson KA, King SB III, et al. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation* 1987;76:891.
92. George BS, Voohees III WD, Roubin GS, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135.
93. Palmaz JC, Windeler SA, Garcia F, et al. Balloon expandable intraluminal grafting of atherosclerotic rabbit aortas. *Radiology* 1986;160:723.
94. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, et al. Expandable intraluminal graft: Preliminary study. *Radiology* 1985;156:73.
95. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489.
96. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489.
97. Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994;89:2026.
98. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:676.

99. Schoming A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet therapy and anticoagulation therapy after placement of coronary artery stent. *N Engl J Med* 1996;334:1084.
100. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665.
101. Holmes DR Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D, et al. ACC Expert Consensus Document on Coronary Artery Stents. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1471.
102. Simes PA, Golf S, Myserg Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): A randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444.
103. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective multicenter study of safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction in-hospital and 30-day results of the PAMI-Stent pilot trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:23.
104. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1998;339:1672.
105. Ricci DR, Ray S, Buller CE, et al. Six month follow-up of patients randomized to prolonged inflation or stent for abrupt occlusion during PTCA: Clinical and angiographic data-TASC II. *Circulation* 1995;92:475a (abst).

106. Serruys PW, Kay P, Disco C, et al. Procedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts restenosis rate at six months. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1067.
107. Platko WP, Hollman J, Whitlow PL. Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein graft stenosis: Long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1645.
108. Holmes DR, Topol EJ, Califf RM, et al. A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. *Circulation* 1995;91:1966.
109. Bittl JA, Sanborn TA, Yardley DE, et al. Clinical success, complications and restenosis rates with excimer laser coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992;70:1533.
110. Piana RN, Moscucci M, Cohen DJ, et al. Palmaz-Schatz stenting for treatment of focal vein graft stenosis: Immediate results and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1296.
111. Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, et al. Comparison of clinical and angiographic outcomes after saphenous vein graft angioplasty using coronary versus biliary tubular slotted stents. *Circulation* 1995;91:339.
112. Savage MP, Douglas JS, Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;337:740.

113. Moscucci M, Piana RN, Kuntz RE, et al. Effect of prior coronary restenosis on the risk of subsequent restenosis after stent placement or directional atherectomy. *Am J Cardiol* 1994;73:1147.
114. Colombo A, Ferraro M, Itoh A, et al. Results of coronary stenting for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:830.
115. Simes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Sustained benefit of stenting chronic coronary occlusions: Long-term clinical follow-up of the Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO) Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:305.
116. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: Results from the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:90.
117. Title LM, Buller C, Knudtson ML, et al. Efficacy of stenting versus balloon angioplasty in small diameter (less than 3 mm) total coronary occlusions: A Total Occlusion Study of Canada substudy. *Circulation* 1998;98:639.
118. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, et al. Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:156.
119. Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, et al. Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:980.
120. Bauters C, Lablanche JM, Belle E, et al. Effects of coronary stenting on restenosis and occlusion after angioplasty of the culprit vessel in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2854.

121. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;81:1286.
122. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2502.
123. Garcia-Canter E, Spaulding C, Corlos T, et al. Stent implantation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:451.
124. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1234.
125. Grines CI, et al. STENT PAMI: Primary endpoint results of a multicenter, randomized trial of heparin-coated stenting vs. primary PTCA for AMI. *Circulation* 1998;98:22.
126. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957.
127. Tenaglia AN, Zidar JP, Jackman JD Jr, et al. Treatment of long coronary artery narrowing with long angioplasty balloon catheters. *Am J Cardiol* 1993;71:1245.

128. Ellis SG, Savage M, Fischman D, et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries: Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992;86:1836.
129. Mathew V, Hasdai D, Holmes DR, et al. Clinical outcome of patients undergoing endoluminal coronary artery reconstruction with three or more stents. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:676.
130. Cutlip DE, Baim DS, Ho KKL, et al. Stent thrombosis in the modern era: A pooled analysis of 7,171 patients from multi-center clinical trials conducted by the Cardiovascular Data Analysis Center (CDAC). *Circulation* 2001;15:1967.
131. Leon MB, Popma JJ, O'Shaughnessy C, et al. Quantitative angiographic outcomes after Gianturco-Roubin II stent implantation in complex lesion subset. *Circulation* 1997;96:653.
132. Albiero R, Marsico F, Vaghetti M, et al. The role of lesion length in restenosis after stenting. *Circulation* 1998;98:284.
133. DeGrecorio J, et al. Intravascular ultrasound guided PTCA with spot stenting. *J Am Coll Cardiol* 1998 (Suppl).
134. Kobayashi Y, DeGrecorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651.
135. Savage MP, Fischman DL, Rake R, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries: Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:307.

136. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease. *Lancet* 1998;352:673.
137. Serra A, Masotti M, Fernandez-Aviles, et al. Stent vs. Angioplasty Restenosis Trial (START): Influence of vessel size on angiographic restenosis. *Circulation* 1996;94:92.
138. Kereiakes DJ. Percutaneous transcatheter therapy of aorto-ostial stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;38:292.
139. Rocha-Singh K, Morris N, Wong SC, et al. Coronary stenting for treatment of ostial stenoses of native coronary arteries or aortocoronary saphenous venous grafts. *Am J Cardiol* 1995;75:26.
140. Rechavia E, Litvack F, Macko G, et al. Stent implantation of saphenous vein graft aorto-ostial lesions in patients with unstable ischemic syndromes: Immediate angiographic results and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:866.
141. Lopez JJ, Ho KK, Stoler RC, et al. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: Immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:345.
142. Karam C, Fajadwt J, Cassagneau B, et al. Results of stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients at high surgical risk. *Am J Cardiol* 1998;82:975.

143. Park SJ, Park SW, Hong MK, et al. Stenting of unprotected left main artery stenoses: Immediate and late outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:37.
144. Ellis SG, Tamai H, Nobuyoshi M, et al. Contemporary percutaneous treatment of unprotected left main coronary stenoses: Initial results from a multicenter registry analysis 1994-1996. *Circulation* 1997;96:3867.
145. Meier B, Gruetzing AR, King SB 3d, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53:10.
146. Chevalier B, Glatt B, Royer T, et al. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique. *Am J Cardiol* 1998;82:943.
147. Klues HG, Schwarz ER, von Dahl J, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: Early normalization by Intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2913.
148. Kultursay H, H Can L, Payzin S, et al. A rare indication for stenting: Persistent coronary artery spasm. *Heart Vessels* 1996;11:165.
149. Laham RJ, Ho KK, Baim DS, et al. Multivessel Palmaz-Schatz stenting: Early results and one-year outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:180.
150. Kornowski R, Mehran R, Satler LF, et al. Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:420.
151. Moussa I, Reiners B, Moses J, et al. A long-term clinical and angiographic outcome of patients undergoing multivessel coronary stenting. *Circulation* 1997;96:3873.

152. From the SOS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;360:965.
153. DePalma VA, Baier RE, Ford JW, et al. Investigation of three surface properties of several metals and their relation to blood compatibility. In: Homsy C, Armeniades CD, eds. *Biomaterials for skeletal and cardiovascular applications*. New York; Wiley 1972:37.
154. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, et al. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: Macroscopic, histologic, and histochemical analyses. *Circulation* 1998;98:224.
155. Nath FC, Muller DWN, Ellis SG, et al. Thrombosis of a flexible coil stent: Frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:622.
156. Haude M, Erbel R, Issa H, et al. Subacute thrombotic complications after intracoronary implantation of Palmaz-Schatz stents. *Am Heart J* 1993;126:15.
157. Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS, et al. Major clinical events after coronary stenting: The multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. *Circulation* 1994;89:1126.
158. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597.

159. Schorming A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084.
160. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126.
161. Bennett CL, Weinberg PD, Rosenberg BK, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *Ann Intern Med* 1998;128:541.
162. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667.
163. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, et al. Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents: Quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1126.
164. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: Serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998;97:2003.
165. Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, et al. Serial angiography follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation: Comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1557.
166. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44.

167. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, et al. Long-term (4-6 years) outcome of Palmaz-Schatz stenting: Paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:820.
168. Dirchinger J, Kastrati A, Neumann F, et al. Influence of balloon pressure during stent placement in native coronary arteries on early and late and clinical outcome. A randomized evaluation of high pressure inflation. *Circulation* 1999;100:918.
169. Hoffmann R, Mintz GS, Kent KM, et al. Comparative early and nine-month results of rotational atherectomy, stents, and the combination of both for calcified lesions in large coronary arteries. *Am J Cardiol* 1998;81:552.
170. Wilensky RL, Tanguay JF, Ito S, et al. The Heparin Infusion Prior to Stenting (HIPS) Trial: Angiographic and IVUS results. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:100.
171. Gordon PC, Friedrich SP, Piana RN, et al. Is 40-70% diameter at the site of previous stenting or directional coronary atherectomy clinically significant? *Am J Cardiol* 1994;74:26.
172. Baim DS, Levin MJ, Leon MB, et al, for the US Palmaz-Schatz Stent Investigators: Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent. *Am J Cardiol* 1993;71:364.
173. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97:318.

174. Kimura T, Tamura T, Yokoi H, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after placement of Palmaz-Schatz coronary stents. *J Interv Cardiol* 1994;7:129.
175. Shiran A, Mintz GS, Waksman R, et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998;98:200.
176. Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, et al. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998;82:277.
177. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: Acute and long-term results for the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1358.
178. Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ, et al. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: Clinical, angiographic and histologic results. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1465.
179. Mahdi NA, Pathan AZ, Harrell L, et al. Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998;82:1345.
180. Mehran R, Mintz GS, Salter LF, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: Mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997;96:2183.
181. Teirstein PS, Massulo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697.

182. Leon MB, Teirstein PS, Lasky AJ, et al. Intracoronary gamma radiation to reduce in-stent restenosis: The multicenter Gamma 1 randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:19.
183. King SB III, Williams DO, Chougule P, et al. Endovascular β -radiation after coronary balloon angioplasty: Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998;97:2025.
184. Fischman DL, Savage MP, Leon MB, et al. Fate of lesion related side branches after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1641.
185. Iniguez A, Macaya C, Alfonso F, et al. Early angiographic changes of side branches arising from a Palmaz-Schatz stented coronary segment: Results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:911.
186. Alfonso F, Goicolea J, Hernandez R, et al. Arterial perforation during optimization of coronary stents using high-pressure balloon inflation. *Am J Cardiol* 1996;78:1172.
187. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era: Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation* 1994;90:2725.
188. Bertrand OF, Sipehia R, Mongrain R, et al. Biocompatibility aspects of new stent technology. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:562.
189. Antoniucci D, Bartorelli A, Valenti R, et al. Clinical and angiographic outcome after coronary arterial stenting with the Carbostent. *Am J Cardiol* 2000;85:821.

190. van der Giessen WJ, van Beusekom HM, van Houten CD, et al. Coronary stenting with polymer-coating and uncoated self-expanding endoprostheses in pigs. *Coron Artery Dis* 1992;3:631.
191. Murphy JG, Schwartz RS, Edwards WD, et al. Percutaneous polymeric stents in porcine coronary arteries: Initial experience with polyethylene terephthalate stents. *Circulation* 1992;86:1596.
192. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz R, et al. Marked inflammatory response sequelae to implantation of biodegradable and non-biodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;94:1690.
193. De Scheerder I, Wilczek K, Verbeken E, et al. Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary arteries. *Atherosclerosis* 1995;114:105.
194. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, et al. Stents wrapped in autologous vein: An experimental study. *Circulation* 1996;28:1039.
195. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, et al. Autologous vein graft-coated stents for the treatment of thrombus-containing coronary artery lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;40:217.
196. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, et al. Total reconstruction of a diseased saphenous vein graft by means of conventional and autologous tissue-coated stents. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;43:318.
197. Fischell TA, Kharma BK, Fischell DR, et al. Low dose beta particle emission from stent wires results in complete, localized inhibition of smooth muscle cells proliferation. *Circulation* 1994;90:2956.

198. Baim DS, Fischell T, Weissman NJ, et al. Short-term (1 month) of the IRIS feasibility study of a beta-particle emitting radioisotope stent. *Circulation* 1997;96:218.
199. Albiero R, De Gregorio J, Kobayashi M, et al. Acute and 6-month follow-up results of ³²P radioactive β -emitting stent implantation in patients with CAD: The Milan BX Dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:20.
200. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. Drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 2003;107:2274.
201. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773.
202. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:24.
203. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95:995.
204. Jeng JR, Harn HJ, Yueh KC, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1994;89:952.
205. Girerd X, Hanon O, Mourad JJ, et al. Lack of association between renin-angiotensin system, gene polymorphisms, and wall thickness of the radial and carotid arteries. *Hypertension* 1998;32:579.

206. Haberbosch W, Bohle RM, Franke FE, et al. The expression of angiotensin I-converting enzyme in human atherosclerotic plaques is not related to the deletion/insertion polymorphism but to the risk of restenosis after coronary interventions. *Atherosclerosis* 1997;130:203.

