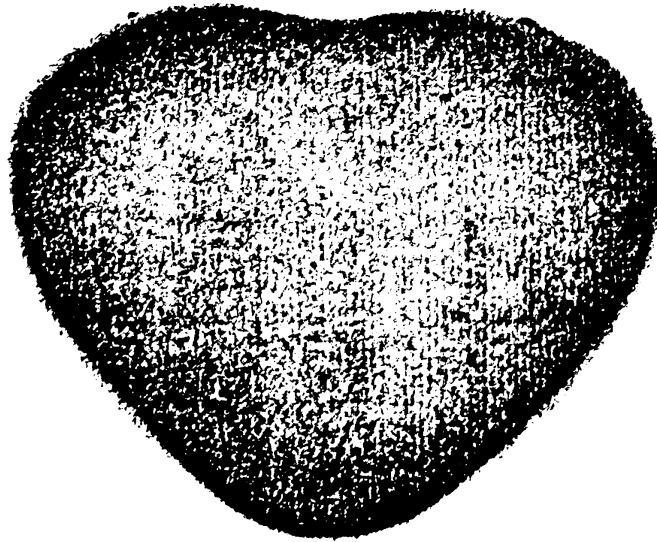


ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΜΙΧΑΗΛΙΔΕΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

ΘΕΜΑΤΑ
Επεμβατικής Καρδιολογίας
και
Παθοφυσιολογίας της
Στεφανιαίας Κυκλοφορίας



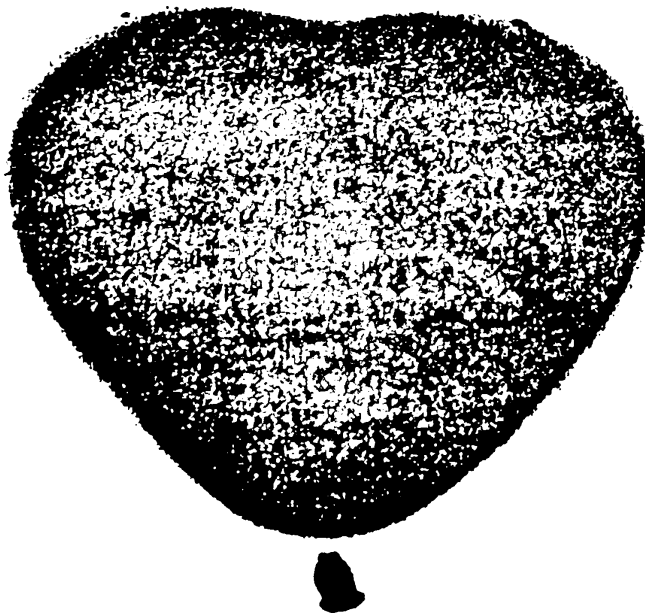
Λ. Κ. ΜΙΧΑΛΗΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Γιάννενα 2003



ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΜΙΧΑΗΛΙΔΕΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

ΘΕΜΑΤΑ
Επεμβατικής Καρδιολογίας
και
Παθοφυσιολογίας της
Στεφανιαίας Κυκλοφορίας



Λ. Κ. ΜΙΧΑΛΗΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Γιάννενα 2003



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
 ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
 Γ. Παπαθανασίου
 ΔΩΡΕΑ: Ε. Μ. Νταβούκας.
 Αρ. Π.Σ.: 9962/2013.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Α Τ Ε Λ Ε Σ
 ΠΡΟΤΥΠΟΤΗΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
 ΕΚΔΟΣΗ
 ΠΡΟΤΥΠΟΤΗΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
 ΕΚΔΟΣΗ



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ



Γιάννενα 18 Δεκεμβρίου 2000

Η καρδιολογία στο σύνολό της και ειδικότερα η επεμβατική καρδιολογία, αναπτύσσονται με ταχύτατους ρυθμούς. Η γρήγορη αυτή πρόοδος έχει σαν αποτέλεσμα τα βιβλία που εκδίδονται να παρακολουθούν τις σημειούμενες εξελίξεις με μεγάλη δυσκολία και να μην καλύπτουν πλήρως τις ανάγκες των γιατρών για συνεχιζόμενη εκπαίδευση. Τα επιστημονικά συνέδρια και οι ημερίδες προσπαθούν να καλύψουν το παραπάνω κενό. Συγκεκριμένα, μεταφέρουν στην κλινική πρακτική γνώσεις που προέρχονται από έρευνα, ενώ δημιουργούν τους προβληματισμούς που θα μετεξελιχθούν σε ερευνητική δραστηριότητα. Στον τόμο αυτό περιλαμβάνονται θέματα που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της Ημερίδας Επεμβατικής Καρδιολογίας της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής των Ιωαννίνων. Η ημερίδα αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής.

Ο κύριος σκοπός της έκδοσης αυτής είναι να παρουσιάσει μια σειρά θεμάτων επεμβατικής καρδιολογίας στα οποία η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική έχει αναπτύξει κλινική εμπειρία και ερευνητική δραστηριότητα. Οι περισσότεροι συγγραφείς είναι εντόπιοι νεαροί καρδιολόγοι, που παρουσιάζουν τις εξελίξεις που σημειώθηκαν, τους προβληματισμούς που αναπτύσσονται καθώς και τη δική τους κλινική και ερευνητική εμπειρία.

Με την ευκαιρία αυτής της έκδοσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συγγραφείς για την προθυμία με την οποία έγραψαν τα κείμενά τους και για τις συνεχείς προσπάθειες που καταβάλλουν ούτως ώστε η χώρα μας να προοδεύει καθημερινά, τόσο κλινικά όσο και ερευνητικά.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της Καρδιολογικής Κλινικής και ιδιαίτερα τον διευθυντή της Καθηγητή κ. Δημήτριο Σιδερή, επειδή η έκδοση αυτή αντανάκλα τις προσπάθειές τους για συνεχή κλινική και ακαδημαϊκή πρόοδο της Καρδιολογίας στην Ήπειρο. Έπαινοι πρέπει να αποδοθούν στο γραμματέα της Καρδιολογίας κ. Γεώργιου Παπανικολάου, στον κ. Κωνσταντίνο Ιγνατιάδη και στο Τυπογραφείο του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τη συμβολή τους στην εμφάνιση και την πραγματοποίηση αυτής της έκδοσης.

Λ.Κ. Μιχάλης
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

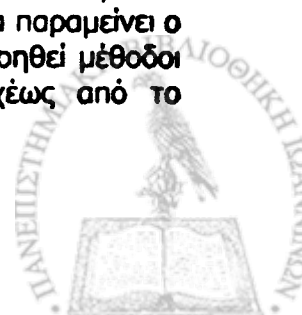
Η διαδερμική αγγειοπλαστική αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προόδους των τελευταίων ετών στην αντιμετώπιση των στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών. Ωστόσο, ούτε ακίνδυνη είναι ούτε πάντοτε επιτυχής, ενώ Αχιλλεϊος πτέρνα της παραμένει η επαναστένωση. Σημαντικές πρόοδοι συντελούνται καθημερινά πάνω στα προβλήματα που σχετίζονται με την αγγειοπλαστική. Στο εισαγωγικό άρθρο του ο καθ. Μ. Rees κάνει μια αναδρομή στην ιστορία των καρδιακών καθετηριασμών και της αγγειοπλαστικής από την εποχή που οι πρωτοπόροι δέχονταν τις λοιδωρίες των συναδέλφων τους που τους θεωρούσαν τσαρλατάνους ως τη σημερινή κατάσταση. Από αυτήν ξεκινώντας ο Μ. Rees τολμά μια πρόβλεψη για τις πιθανές εξελίξεις στο εγγύς μέλλον και ακόμη κάποιους οραματισμούς για το απώτερο. Ένα από τα προβλήματα της αγγειοπλαστικής ακόμη σήμερα είναι η οξεία θρόμβωση. Η χρήση των νεώτερων αναστολέων των αιμοπεταλίων έχει βελτιώσει σημαντικά την οξεία πρόγνωση της αγγειοπλαστικής. Οι κκ Αφροδίτη Ταμπάκη και Α. Τσελέπης, με σημαντική δική τους πείρα, αναλύουν πώς επιδρούν οι αναστολείς των αιμοπεταλίων GP IIb/IIIa στην πηκτικότητα του αίματος και η κ Ευγενία Παππά προχωρεί στην ανάλυση του τρόπου που η δράση τους αποκτά κλινικό νόημα στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μεγάλη είναι η σημασία της έγκαιρης επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η αγγειοπλαστική είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος, καθώς διορθώνει όχι μόνο την απόφραξη που προκάλεσε η θρόμβωση, αλλά και την αρτηριοσκληρυντική στένωση που προϋπήρχε. Στην πράξη όμως έχει και αυτή τα προβλήματά της. Ο κ. Δ. Νίκας με προσωπική πειραματική εμπειρία, αναλύει αυτά τα προβλήματα και μας ενημερώνει για τις προόδους που έχουν συντελεσθεί. Κανείς δεν γνωρίζει γιατί η στεφανιαία νόσος είναι πολύ πιο συχνή στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Ο κ. Ι. Γουδέβενος αναλύει το θέμα της ασταθούς στηθάγχης και αγγειοπλαστικής με τις ιδιαιτερότητες που έχουν στο θήλυ φύλο. Ένα από τα προβλήματα της αγγειοπλαστικής είναι ότι μια οξεία επιπλοκή μπορεί να πρέπει να αντιμετωπισθεί με άμεση χειρουργική επέμβαση. Πόσο αναγκαία είναι η καρδιοχειρουργική ετοιμότητα; Και τι μπορεί να γίνει σε περιοχές δυσπρόσιτες, όταν δεν υπάρχει καρδιοχειρουργικό κέντρο; Είναι καλύτερα για τον άρρωστο να μείνει χωρίς το προνόμιο της αγγειοπλαστικής ή να την υποστεί χωρίς το προνόμιο της καρδιοχειρουργικής κάλυψης; Ο κ. Χ. Στρούμης προσπαθεί να δώσει σαφή απάντηση σ' αυτά τα καυτά ερωτήματα στηριζόμενος στην πιο σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία, αλλά και στη σημαντική προσωπική εμπειρία του. Έχουμε πια τη δυνατότητα να κάνουμε αγγειοπλαστική με ή χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη. Έχουμε μειώσει τις οξείες θρομβώσεις με τα σύγχρονα αντιαιμοπεταλιακά. Μήπως δεν θα έπρεπε να αφήνουμε κανένα ασθενή με οξύ έμφραγμα να εξέρχεται από το



νοσοκομείο χωρίς να έχει ανοιχθεί η αρτηρία του; Σοβαρό ερώτημα που, αν η καταφατική απάντηση σ' αυτό αποδειχθεί συμφέρουσα για τον άρρωστο, θα αλλάξει τη στρατηγική της αντιμετώπισης του οξέος εμφράγματος, με όλες τις οργανωτικές συνέπειες που αυτό συνεπάγεται. Ο κ. Λ. Μιχάλης αναπτύσσει τα επιχειρήματα υπέρ και κατά της «υπόθεσης του ανοικτού αγγείου».

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η επαναστένωση αποτελεί την Αχίλλειο πτέρνα της αγγειοπλαστικής. Γιατί συμβαίνει επαναστένωση; Η κ. Βασιλική Μαλάμου-Μήτση αναπτύσσει την παθολογική ανατομία και την παθογένεια της επαναστένωσης βασιζόμενη στη βιβλιογραφία, αλλά και στις προσωπικές παρατηρήσεις της πάνω σε πειραματικό μοντέλο. Η υπερπλασία των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος μετά την αγγειοπλαστική είναι ένας από τους παράγοντες που ευθύνονται για την επαναστένωση. Ένας από τους τρόπους να ανασταλεί η διεργασία της υπερπλασίας είναι η ακτινοβολήση των ιστών. Ο κ. Τ. Καλέφ-Εζρά ανασκοπεί τη διεθνή βιβλιογραφία πάνω στην εφαρμογή εξωτερικής ακτινοβολήσης (τηλεθεραπείας) και εκθέτει την προσωπική του πείρα από το πειραματικό μοντέλο που μελετάται στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Ακτινοβολήση όμως των ιστών του στεφανιαίου αγγείου μπορεί να εφαρμοσθεί και από μέσα από τον αυλό (βραχυθεραπεία). Ο κ. Ν. Παπαμιχαήλ ανασκοπεί τη σχετική βιβλιογραφία και αναλύει πώς αντιμετωπίζονται τα σχετικά προβλήματα στην καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η υπερπλασία των ιστών στο αγγείο μετά την αγγειοπλαστική είναι ο ένας μηχανισμός με τον οποίον επισυμβαίνει επαναστένωση. Ο άλλος είναι η ελαστική, μηχανική επαναφορά μετά τη βίαιη διεύρυνση που γίνεται με την αγγειοπλαστική. Ο μηχανισμός αυτός έχει αντιμετωπισθεί με αξιόλογη επιτυχία χρησιμοποιώντας ενδοστεφανιαίες προσθέσεις Stent. Η τοποθέτηση των προσθέσεων μπορεί να γίνει μετά από διάνοιξη της στένωσης με μπαλόνι αγγειοπλαστικής ή και με άμεση τοποθέτηση του stent. Ο κ. Γ. Τριάντης ανασκοπεί τη σύγχρονη βιβλιογραφία γύρω από τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της άμεσης τοποθέτησης, στηριζόμενος και στην προσωπική εμπειρία του. Η τεχνολογία των stents βελτιώνεται. Τα stents μπορούν να καλυφθούν από ειδικούς ιστούς ή ουσίες με σκοπό την αποτροπή της επαναστένωσης. Ο κ. Ι. Στεφανίδης ανασκοπεί τις εξελίξεις στις ενδοστεφανιαίες προσθέσεις και παρουσιάζει την προσωπική του πείρα.

Η βελτίωση της τεχνολογίας επιτρέπει σήμερα να αντιμετωπισθούν με επιτυχία προβλήματα που δεν λύνονταν ικανοποιητικά στο παρελθόν. Ένα από αυτά ήταν η χρόνια ολική απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών. Ο κ. Δ. Σιώνης αναλύει το πρόβλημα, εκθέτει τις δυνατές λύσεις του, καθώς και την εμπειρία από την εφαρμογή της τεχνικής των δονούμενων συρμάτων. Τα προβλήματα της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών είναι σε μεγάλο βαθμό κοινά με εκείνα της στένωσης άλλων αρτηριών του σώματος. Ο κ. Δ. Τσέτης παρουσιάζει το πρόβλημα της διαδερμικής ενδοαυλικής θεραπείας των μηροϊγνυσκών αποφράξεων. Εκθέτει τις ποικίλες μεθόδους που εφαρμόζονται διεθνώς και την πείρα του από την πρωτότυπη χρήση των δονούμενων συρμάτων πάνω στην οποία έχει σημαντική πείρα σε συνεργασία με την ομάδα επεμβατικής καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η διαδερματική είσοδος καθετήρων στις αρτηρίες για να γίνουν αγγειοπλαστικές απαιτεί τρώση μιας αρτηρίας. Η αιμόσταση επιβάλλει να παραμείνει ο ασθενής στο νοσοκομείο ικανό χρόνο. Τα τελευταία χρόνια έχουν επινοηθεί μέθοδοι για την ταχεία αιμόσταση και ο ασθενής μπορεί να εξέλθει ταχέως από το



νοσοκομείο. Ο κ. Σ. Πυππιάς ανασκοπεί τις υπάρχουσες μεθόδους και εκθέτει την προσωπική του πείρα πάνω στο θέμα. Όταν ούτε αγγειοπλαστική ούτε επαναγγείωση με αορτοστεφανιαία παράκαμψη μπορούν να εφαρμοσθούν, ενώ ο ασθενής υποφέρει από στηθάγχη που δεν υπακούει στη φαρμακευτική αγωγή, έχει προταθεί διεθνώς να γίνει απόπειρα νεοαγγειογένεσης κάνοντας στο μυοκάρδιο τυφλές τρύπες από την κοιλότητα με ακτίνες Laser. Τα αποτελέσματα αναφέρονται εντυπωσιακά ως προς την υποκειμενική ανακούφιση, αλλά η τεκμηρίωσή τους είναι ανεπαρκής. Ο κ. Χ. Κατσούρας συνοψίζει τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία και εκθέτει την προσωπική του πείρα πάνω στο θέμα. Η πλήρης απόφραξη μείζονων περιφερικών αρτηριών, π.χ. λαγονίων, μπορεί να αντιμετωπισθεί με μέσα ανάλογα με εκείνα που χρησιμοποιούνται και στην περίπτωση των στεφανιαίων αρτηριών. Ο κ. Α. Bartone και οι συνεργάτες του συζητούν τις μεθόδους που μπορούν να εφαρμοσθούν και την προσωπική τους πείρα με την ευκαιρία 3 ενδεικτικών περιπτώσεων.

Στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου δεν παίζει ρόλο μόνον η στατική ανατομία των στενωμένων αρτηριών, αλλά και η δυναμική λειτουργικότητά τους. Η ενδοθηλίνη, ένας ισχυρότατος αγγειοσυσπαστικός παράγοντας που εκκρίνεται από το ενδοθήλιο φαίνεται πως διαδραματίζει ένα ρόλο κλειδί στη λειτουργία και την παθοφυσιολογία των στεφανιαίων αρτηριών. Οι κκ Ζ. Κυριακίδης και Μ. Γεωργιάδης συζητούν την ενδοθηλίνη και τους αναστολείς των υποδοχέων της, προβάλλοντας και τη δική τους εμπειρία. Το θέμα της ενδοθηλίνης πραγματεύεται και ο κ. Θ. Κωλέττης εστιάζοντας όμως στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητές της. Η αιμοδυναμική της στεφανιαίας κυκλοφορίας μπορεί σήμερα να μελετηθεί εισάγοντας σύρματα διαγνωστικά μέσα στο αγγείο. Το σύρμα Doppler μετρά τη στεφανιαία ροή και διαμέσου αυτής διάφορα παράγωγα μεγέθη, όπως η στεφανιαία εφεδρεία. Ο κ. Β. Βούδρης ανασκοπεί τη σημασία της χρήσης του σύρματος Doppler στην επεμβατική καρδιολογία στηριζόμενος σε βιβλιογραφικά και δικά του δεδομένα. Η δυναμική ενός ρευστού μπορεί να μελετηθεί όταν γνωρίζουμε δύο κύριες παραμέτρους, τη ροή και την πίεση. Όπως με σύρμα Doppler μπορεί να μετρηθεί η ροή, έτσι και με ένα σύρμα πίεσης μπορεί να μετρηθεί η πίεση μέσα στο αγγείο. Με μια πρωτότυπη σκέψη ο κ. Δ. Πατσούρας αναλύει πώς χρησιμοποιώντας το σύρμα πίεσης μπορούμε να εκτιμήσουμε τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου, μια πληροφορία που είναι πολύ χρήσιμη για τη λήψη απόφασης, αλλά που δεν αποκτάται εύκολα με ικανή αξιοπιστία. Τέλος, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η στεφανιαία νόσος δεν πρέπει να θεωρείται μόνον σαν μια στατική ανατομική δομή, η στένωση, αλλά και σαν μια σημαντική λειτουργική διαταραχή, στην οποία πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζει το ενδοθήλιο. Οι παράγοντες κινδύνου δηλαδή της στεφανιαίας νόσου δεν προκαλούν μόνο στένωση του αυλού, αλλά και διαταραχές στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Ο κ. Θ. Τζίμας αναλύει αυτή την όψη των παραγόντων κινδύνου δεδομένου ότι οι διαταραχές στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου μπορούν να προηγούνται των ανατομικών αλλοιώσεων.

Η στεφανιαία νόσος εξακολουθεί να είναι ο μείζων κίνδυνος για τη σημερινή, δυτικού τύπου, κοινωνία. Η αγγειοπλαστική αποτελεί σήμερα πρωτεύοντα τρόπο αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου. Η τεχνική της αγγειοπλαστικής εξελίσσεται με γοργό ρυθμό. Σ' αυτό το τεύχος γίνεται μια προσπάθεια να ανασκοπηθούν οι τρέχουσες πληροφορίες πάνω στο θέμα από έμπειρους επιστήμονες που ο καθένας τους έχει σημαντική προσωπική πείρα πάνω στο θέμα που πραγματεύεται. Η



Πρόλογος

προσπάθεια εστιάζεται περισσότερο σε θέματα που η Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων έχει συμβάλει ενεργητικά. Ελπίζεται ότι η προσπάθεια θα συνεχισθεί, ώστε κάθε έτος να παρουσιάζονται οι εξελίξεις του έτους πάνω στο καυτό θέμα της αγγειοπλαστικής. Η πρόσφατη εξέλιξη της λειτουργίας του Μιχαηλίδειου Καρδιολογικού Κέντρου από το Μιχαηλίδειο Κληροδότημα στα πλαίσια του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων πιστεύεται ότι θα δώσει νέα ώθηση στην Καρδιολογική έρευνα και εκπαίδευση όχι μόνο στην περιοχή της Ηπείρου, αλλά και σ' ολόκληρη την Ελλάδα. Από αυτή τη θέση ευχαριστώ όλους τους συγγραφείς για την πολύτιμη πραγματικά συμβολή τους στη δημιουργία αυτού του πονήματος. Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ αξίζει στους κκ. Ι. Γουδέβενο και Λ. Μιχάλη που πρωτοστατούν τότε ο ένας περισσότερο και τότε ο άλλος στην οργάνωση των μετεκπαιδευτικών ημερίδων της Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ιδιαίτερα για το παρόν θέμα συγχαρητήρια αξίζουν στον κ. Λ. Μιχάλη που και στην οργάνωση της ημερίδας πρωτοστάτησε και τη συγγραφή του αναχείρας πονήματος συντόνισε. Ευχαριστώ τέλος την κ. Γιούλα Μητροκώστα που πρωταγωνιστεί πάντοτε στη γραμματειακή στήριξη των ημερίδων της Καρδιολογικής Κλινικής και τον κ. Γιώργο Παπανικολάου για τη φροντίδα του στη χρήση των υπολογιστών κατά την οργάνωση των ημερίδων της κλινικής και για την άψογη επεξεργασία και εμφάνιση των κειμένων αυτού του βιβλίου.

Δεκέμβριος 2000

Δημ. Α. Σιδεράς
Καθηγητής Καρδιολογίας



ΑΛΦΑΒΗΤΙΚΗ ΛΙΣΤΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

A. Bartone, Assistant Professor of Cardiology, Polyclinico Institute of Cardiology, Italy

B. Βούδρης, Υποδιευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Ωνάσειου Κ.Κ.

M. Γεωργιάδης, Καρδιολόγος, Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Ωνάσειου Κ.Κ.

I. Γουδέβενος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Παν/μίου Ιωαννίνων

T. Καλέφ-Εζρά, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Παν/μίου Ιωαννίνων

X. Κατσούρας, Επιμελητής Β', Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν. Φυλιατών

Z. Κυριακίδης, Υποδιευθυντής Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Ωνάσειου Κ.Κ.

Θ. Κωλέτης, Επιμελητής Β', NIMTS

K. Μαλάμου-Μήτση, Αναπλ. Καθηγήτρια Παθολογοανατομίας, Παν/μίου Ιωαννίνων

Λ.Κ. Μιχάλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Παν/μίου Ιωαννίνων

Δ. Νίκας, Ειδικευόμενος, Παν/μιακή Καρδιολογική Κλινική

N. Παπαμιχαήλ, Επιστημονικός Συνεργάτης Παν/μιακής Καρδιολογικής Κλινικής

E. Παππά, Επιμελήτρια Β' Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν. «Γ.ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ».

Σ. Παππάς, Επιμελητής Α' Παν/μιακής Καρδιολογικής Κλινικής

Δ. Πατσούρας, Επιστημονικός Συνεργάτης Παν/μιακής Καρδιολογικής Κλινικής

M.R.Rees, Professor of Radiology, Bristol Royal Infirmary, UK

Δ. Σιδερής, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δ. Σιώνης, Ιατρός Καρδιολόγος, Α' Θεραπευτήριο ΙΚΑ Αθηνών

Γ. Στεφανίδης, Ιατρός Καρδιολόγος, Α' Θεραπευτήριο ΙΚΑ Αθηνών

X. Στρούμπης, Επιστημονικός Συνεργάτης Παν/μιακής Καρδιολογικής Κλινικής

A. Ταμπάκη, Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Θ. Τζίμας, Επιστημονικός Συνεργάτης Παν/μιακής Καρδιολογικής Κλινικής

Γ. Τριάντης, Ιατρός Καρδιολόγος, Α' Θεραπευτήριο ΙΚΑ Αθηνών

A. Τσελέπης, Αναπληρωτής Καθηγητής Χημικού Τμήματος Παν/μίου Ιωαννίνων

Δ. Τσέτης, Λέκτορας Ακτινολογίας, Παν/μίου Ηρακλείου Κρήτης



NOBIS IN ALIA MUNITIO

1. The first of these is the fact that the majority of the population of the United States is now living in urban areas. This is a result of the process of urbanization, which has been going on since the beginning of the 20th century. The second is the fact that the majority of the population is now living in the South and West. This is a result of the process of migration, which has been going on since the beginning of the 20th century. The third is the fact that the majority of the population is now living in the middle class. This is a result of the process of social mobility, which has been going on since the beginning of the 20th century.

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

[Faint, illegible text at the bottom of the page]

1-2-71

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

2. Illegality of the arrest

1. Introduction

[illegible][illegible][illegible]

1. The first of these is the fact that the system is not a simple one, but a complex one, involving many different factors, and the results of the system are not always predictable.

7. Transit Agency: American Express

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

M.R.Rees

Interventional Cardiology. Past, present, future. 3

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Αγγειοπλαστική στα Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα

A. Ταμπάκη, Α. Τσελέπη

Επίδραση των IIb/IIIa αναστολέων των αιμοπεταλίων στην πηκτικότητα του αίματος.....13

E. Παππά

Ο ρόλος των IIb/IIIa αναστολέων των αιμοπεταλίων στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων..... 23

Δ. Νίκας

Η αγγειοπλαστική στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η σημασία της προστασίας του μυοκαρδίου 33

I. Γουδέβενος

Ασταθής στηθάγχη και αγγειοπλαστική. Η σημασία της στις γυναίκες..... 47

X. Στρούμπης

Αντιμετώπιση ασταθούς στηθάγχης σε απομονωμένες περιοχές χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη. TRUCS study..... 53

Λ.Κ. Μιχάλης

Η θεωρία του ανοικτού αγγείου. Ερευνητική προσέγγιση..... 59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Μηχανισμοί Επαναστένωσης - Αντιμετώπιση

K. Μαλάμου-Μήτση

Η βιοχημεία και παθολογική ανατομία της επαναστένωσης..... 69

T. Καλέφ-Εζρά

Η τηλεθεραπεία στην αντιμετώπιση της επαναστένωσης 75

N. Παπαμιχαήλ

Βραχυθεραπεία. Η σημασία της στην πρόληψη και θεραπεία της επαναστένωσης.....81

Γ. Τριάντης

Άμεση τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων 91

Γ. Στεφανίδης

Ενδοστεφανιαίες προθέσεις νεώτερης τεχνολογίας..... 99



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Επεμβατικές Θεραπείες Προηγμένης Τεχνολογίας

Δ. Σιώνης	
Χρόνιες αποφράξεις στεφανιαίων αγγείων	109
Δ. Τσέτης	
Μηροϊγνυακές αποφράξεις.....	119
Σ. Παππάς	
Σύγκλειση αρτηριακού τραύματος μετά από επεμβατικές πράξεις.....	123
Χ. Κατσούρας	
Ασθενής με ανθεκτική στηθάγχη. Ο ρόλος της διαμυοκαρδιακής επαναγγείωσης	129
A. Bortone	
<i>Treatment of long peripheral lesions and old total occlusions.....</i>	<i>135</i>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Παθοφυσιολογία Στεφανιαίας Κυκλοφορίας

Ζ. Κυριακίδης, Μ. Γεωργιάδης	
Ο ρόλος της ενδοθηλίνης στη στεφανιαία κυκλοφορία.....	141
Θ. Κωλέτης	
Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες ενδοθηλίνης	145
Β. Βούδρης	
Ο ρόλος του Doppler wire στην επεμβατική καρδιολογία	151
Δ. Πατσούρας	
Το σύρμα πίεσης στην εκτίμηση βιωσιμότητας μυοκαρδίου.....	155
Θ. Τζίμας	
Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου και λειτουργικότητα ενδοθηλίου στεφανιαίων αγγείων	165

... ..

... ..

... ..

The Development of Corbion, Extracorporeal

... ..

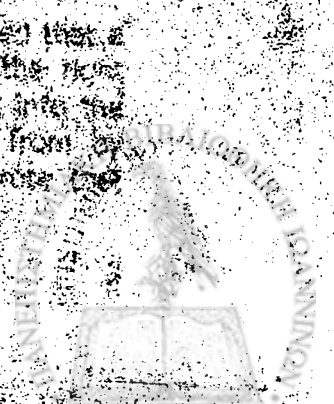
Εισαγωγή

... ..

... ..

... ..

... ..



1944

1944-1945

1945-1946

1946-1947

1947-1948

1948-1949

1949-1950

1950-1951

1951-1952

1952-1953

1953-1954

1954-1955

1955-1956

1956-1957

1957-1958

1958-1959

1959-1960

1960-1961

1961-1962

1962-1963

1963-1964

1964-1965

1965-1966

Interventional Cardiology. Past, present and future

Professor Michael Rees B.Sc.MB.Ch.B DMRD.FRCP. FRCR. FACA, FICA.

Professor, University of Bristol,
Division of Cardiac, Radiological & Anaesthetic Sciences.
Visiting Professor University of Ioannina

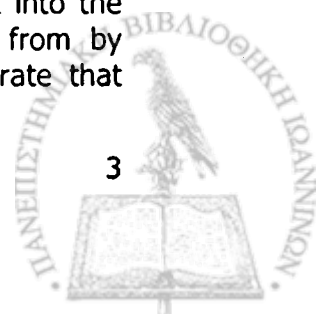
The Development of Cardiac Catheterisation

Modern interventional cardiology was made possible by the discovery of X-rays by William Conrad Roentgen (1845-1923) on November 8, 1895, at the University of Wurzburg. In this early work he was accused of copying observations by others. He persevered, however, with his observations and he received the Nobel Prize for his discovery in 1901. Roentgen's discovery enabled Werner Forssmann to perform the first cardiac catheterisation on himself under fluoroscopic guidance in 1929 in a small hospital in Eberswald in Germany. He passed a urethral catheter from an arm vein into his right heart. In order to do this he needed the co-operation of a surgical nurse whom he persuaded to help against the orders of his hospital chief. Forssmann wrote of his findings in 1929, the German medical establishment however failed to recognise his findings and he was dismissed as a charlatan. He gave up his work and instead began training as a urological surgeon. Forssmann's work was read by others, notably Andre Frederick Cournand and Dickinson W Richards. Cournand and Richards performed their first cardiac catheterisation procedure on a human patient in 1941. Their work led to a greater understanding of the physiology of cardiac circulation and in particular the body's response to shock. These three scientists were jointly awarded the Nobel Prize for their work in cardiac catheterisation in 1956. The first usage of cardiac catheterisation for diagnostic purposes was described in 1944 by Brannon, Weens and Warren at Emory University in Atlanta in a patient with atrial septal defect. The development of radiological contrast media had established right heart catheterisation and angiography recognised procedures. Contrast media was first used by dos Santos to demonstrate the aorta by direct injection into the lumbar aorta. In 1938 Robb and Steinberg demonstrated that the heart and central circulation could be opacified by an intravenous injection of contrast.

The study of the left side of the heart was more difficult. The first recognised left heart procedure was performed in 1947 and described by Dr. Henry Zimmerman.

Arteriography was advanced by the development of percutaneous needle puncture techniques by Seldinger in 1953.

In 1958 Dr Mason Sones who was a paediatric cardiologist observed that a catheter which was intended to be placed in the aorta prolapsed into the right coronary artery. Approximately 30cc of Hypaque was injected by accident into the artery opacifying it. This caused asystole which the patient recovered from by coughing with no ill effects. Dr Sones was the first person to demonstrate that



coronary arteriography was possible and went on to demonstrate that much smaller doses of contrast could be injected into the coronary arteries safely and effectively starting the modern practice of coronary arteriography. He then went onto coronary arteriography via the brachial cut down approach using his own catheter. Transeptal puncture was developed by Ross in 1959.

Angioplasty the Early Days

The next milestone was achieved by a radiologist Dr Charles Dotter. He developed a method of dilating arteries using a series of tapered catheters in 1964. This was the birth of transluminal angioplasty by a method that he termed remodelling of the artery. In common with many of the pioneers in cardiology his work was derided by his contemporaries who called him 'crazy Charlie'. His method failed to gain acceptance in the United States but was used in Europe. It was to be another ten years before another pioneer Andreus Gruntzig was to develop angioplasty, as we know it today.

In the mean time the treatment of coronary disease was advanced by the development of an effective surgical method of by-passing the stenotic or occluded segment of a coronary artery by using a vein graft sown from the aorta into the distal coronary vessel. This operation was first performed by Dr Rene Favarolo in Cleveland USA in 1967. In the same year Dr Melvin Judkins, a doctor in Charles Dotter's department, developed the preshaped catheters for coronary arteriography that are the most common method of coronary arteriography today. His concept was to provide a catheter that was consistent and safe with positive rotary control. His original catheter was 8 French with a tip thinned to 1.8mm in diameter and 18mm in length, with a catheter body that was 100cm in length.

The first peripheral balloon angioplasty was performed by Andreus Gruntzig in 1974. He then went on to perform the world's first coronary balloon angioplasty in 1977 by an intraoperative approach in San Francisco.

He performed coronary angioplasty by the percutaneous approach later in the same year. This was followed by the rapid introduction of the technique around the world in 1978 and 1979. The initial balloons had a small wire fixed on the tip of the catheter. The radiological technique of over the wire devices was then adapted by Simpson and Robert who produced the steerable balloon and guidewire system in 1982. This was the standard mod of angioplasty until this was gradually replaced by the monorail or rapid exchange system, which was initially introduced in Europe.

Devices for Coronary Intervention

The latter half of the eighties was the start of the development of new devices for coronary intervention. Charles Dotter had proposed stenting as a means of maintaining vessel patency in 1969. Jacques Puel in Toulouse implanted the first coronary stent in 1986 and Ulrich Sigwart published the first paper on coronary stenting in 1987. This work had followed a number of pioneers in the field of stenting that had demonstrated the principle in animal experiments and later in the human peripheral circulation.

Although the stent has become the most significant advance in coronary intervention over the last decade, at the time there were introduced a number of



devices, being promoted as the next significant step forward in angioplasty. Among these devices the more enduring were the atherectomy devices (to cut out atheroma from the vessel) most notably the Simpson atherectomy device and devices to grind up atheroma leaving a smoother surface such as the rotablator, which was the invention of David Auth. Both of these devices reached the medical literature in 1988. The other devices, which have endured less well but are still used, are the TEC coronary extraction and the Kensey rotational atherectomy device. The first is a device which is able to cut and remove material by suction, while the later is another fast rotational device, which is now being re-packaged as a thrombectomy device for pulmonary embolism.

The other major contender for honours in angioplasty was the laser. Meetings and books at the time were full of papers describing the potential and effects of various types of lasers on coronary and peripheral vascular disease. Most cardiac centres bought a laser and meetings were devoted as to whether cold lasers such as the Excimer or thermal systems were most useful in the treatment of coronary disease. The first clinical papers were published using thermal systems with Cumberland and Sanborn being the early pioneers followed closely by papers on a number of other systems and approaches.

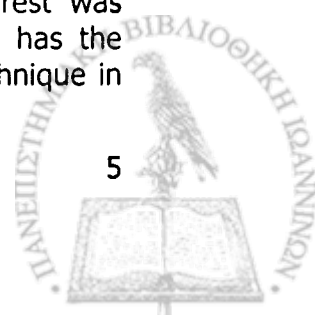
Looking into Arteries

Until the late eighties angioplasty theory dictated that plaque was disrupted and somehow squashed into the arterial wall by the balloon, and that a better approach would be to remove the atheroma. Stents were used primarily as a method of repairing dissected vessels, which had been excessively damaged by angioplasty. The average interventionist was more concerned with acute vessel closure than long term results. Concerns however were being expressed about restenosis rates and papers were quoted with a wide variety of figures. More interest was generated in methods of looking into arteries initially by angioscopic techniques, which were developed from surgical endoscopy and later by ultrasound. Percutaneous video angioscopy became a popular method of monitoring the effects of peripheral angioplasty and a favourite feature of live demonstration courses in angioplasty. The live demonstration courses of angioplasty rapidly became the main conduit of sharing techniques and information in angioplasty following the tradition set by Andreus Gruntzig with his first demonstration courses in Zurich.

Intravascular ultrasound has fared better over the last decade than angioscopy although it was introduced later. It has the advantage of being able to see through blood rather than replace it with clear fluid, which is a pre-requisite for angioscopy.

These imaging methods gradually changed the way angioplasty was viewed as the direct effect of angioplasty and other devices on the vessel could be seen rather than inferred from the angiogram. Luminal dimensions could be measured and recoil and restenosis determined accurately as well as the degree of damage to the vessel accurately documented.

Another imaging technique which was beginning to excite interest was Magnetic Resonance Imaging, which as far as coronary intervention still has the status of work in progress although the first reports of the use of this technique in



coronary arteries appeared in 1987. Despite there not being a ready method of performing intervention under non X-ray guidance, the information on coronary disease which is being generated by new cross sectional imaging techniques such as Magnetic Resonance and Ultrafast and multislice CT is also changing the way in which coronary disease is being diagnosed and screened. There is a large amount of interest in the relationship between coronary calcium detected by CT and the presence of coronary artery disease. Adding to this is the growing use of nuclear imaging to plan and demonstrate the physiological effects of angioplasty. These methods provide one possible window to the future of coronary intervention.

The Drug Era

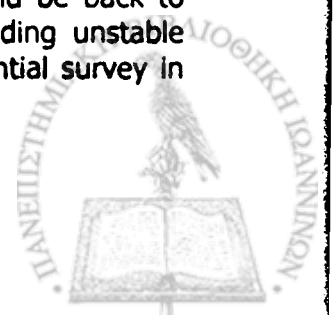
One of the most notable changes in the practice of interventional cardiology has been the adjunct use of drug therapy. We have progressed from a period in which devices and approach was paramount to a time where it is the drug therapy which has created the most recent advances in the delivery of angioplasty. Initially with only aspirin and warfarin available acute closure and consequent morbidity, mortality and the need for surgical intervention dictated how interventional cardiac services were shaped. Some support mechanisms were available in the use of pumps or perfusion devices, but these are devices of the last resort. The introduction of a new generation of low molecular weight heparins, and anti platelet agents has changed our practice with the effect of hugely increasing the complexity of cases tackled and the placement of stents.

It is now the norm to place a stent. The advice of official agencies such as the UK National Institute for Clinical Excellence is advocating the almost routine use of stents. At the same time it is suggesting that angioplasty and not surgery should be the first line revascularisation treatment of obstructive coronary disease. More recent documentation from the same committee is now advocating more frequent use of anti platelet monoclonal agents such as abciximab. This advice is based on a large number of impressive trials, which have clearly demonstrated the benefits of adjunct drug therapy.

Drug therapy is also developing in the form of coating on stents; there is a search for the magic bullet to control restenosis. At present the effort is concentrated on cytotoxic drugs. New work, however, is suggesting that alternative approaches such as the use of anti-inflammatory drugs may be as effective and certainly less problematic.

The Present Day: Faster and Safer.

We have passed the milestone of over a million angioplasties performed in the world in the late nineties. Today's angioplasty is characterised by a quick procedure using low profile monorail balloons with placement of a stent with only the design of the stent subject to question. This will be accompanied by use of an anti-platelet drug and in unstable cases a IIb/IIIa inhibitor. The patient will have a closure device placed or the procedure will be from the radial artery. In either case the patient will be mobilised quickly possibly on a day case basis and be back to normal activities soon after the procedure. In all studies even including unstable patients the morbidity and mortality is low. A recent national confidential survey in



the UK into 30 day mortality for coronary angioplasty found that for all cases including rescue angioplasty the mortality was less than 1%. So with such an effective quick and safe treatment which is widely practised where are the future challenges?

The Near Future

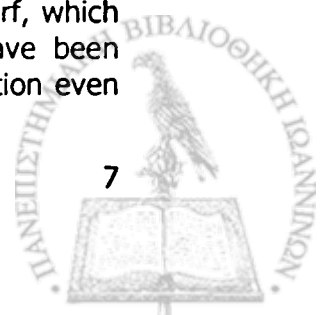
A consensus of the immediate challenges for coronary angioplasty focuses on two problems, 1) restenosis and 2) occluded vessels.

Restenosis has been a challenge since angioplasty began. There is, however, now evidence that the use of stents is altering the natural history of restenosis. The high point of restenosis was the CAVEAT trial of balloon angioplasty versus atherectomy, which demonstrated a restenosis rate for balloon angioplasty of up to 66%. Since that time the results of angioplasty have shown a reduction in restenosis overall but of course a rise in in-stent restenosis. Current strategies are looking at radiation therapy for this problem but early results are mixed. New stent design seems to offer more promise and in addition to drugs bonded onto stents new coatings are showing promise. Accurate stent placement and dilatation also play a role in overall results and we may need to place more emphasis on determining accurately if a stent or angioplasty procedure is optimised. This can be investigated at present by intravascular imaging or pressure measurement but in the near future simpler solution such as determining accurate balloon volume and pressure and optimal vessel/balloon sizing may play a role.

As for the problem of occlusions, this has resulted in moderate success for occlusions of less than three months duration with the introduction of more sophisticated wire technology. Chronic occlusions still tax the skill of most operators and success rates overall have improved little. High-energy solution such as lasers, drill devices, which were developed in the peripheral circulation, have proved to be traumatic in the coronary arteries and the peripheral circulation is not used so frequently to test new devices or concepts. There is a realisation that peripheral disease has some important distinct differences from coronary disease and techniques such as sub-intimal angioplasty which appears to work well in the peripheral circulation does not apply as yet to the coronary circulation. Recent success of Anglo-Greek research into low energy solution for crossing occlusions has shown some promise.

The Future: Further Steps

We have seen an accelerated progress of angioplasty over the last decade compared to the previous decade and angioplasty now is a routine. Other forms of cardiac intervention are taking less sure steps. Others have been revised including balloon angioplasty for co-arcuation or are being revised such as percutaneous laser revascularisation. Minimally invasive surgery and thoracic stenting look to develop, as does the treatment of adult congenital heart disease. Cardiologists are steadily becoming more interested in intervention outside the heart and this may bring with a more integrate approach to cardiovascular disease rather than battles of turf, which in a historical perspective have altered the way in which treatments have been introduced or accepted. Many of the pioneers of intervention faced opposition even



ridicule from their peers, but pioneers such as 'Crazy Charlie' Dotter are now appreciated for the enormous contribution that they have made. It is not so easy to see how pioneers of the present or future will fare, it is difficult to see the individual such as Forssmann or Gruntzig making such an enormous contribution, but anything is possible.

We might see for instance the routine percutaneous insertion of cardiac valves, or gene therapy of coronary disease becoming a reality, but history dictates that the unexpected should also play a role, drugs that are developed for one purpose find an unexpected effect in another area for example. Imaging will play a prominent role in future cardiac intervention as will computing and communication global communication and local regulation will change the balance of where the most prominent work will be done. We will need to pursue non-cardiac vascular disease with the same level of scientific scrutiny as cardiac disease; patients with cardiac and peripheral disease have a very high mortality. The next decade promises a Pandora's box and as yet the lid is only slightly open.

REFERENCES

- Forssman W. The catheterisation of the right side of the heart. *Klin Wochenschr* 8: 2085; 1929.
- Dos Santos R, Lamas AC, Perierira-Caldas J: Arteriographia da aorta e dose vasos abdominais. *Med Contemp*, p: 47; 1929.
- Robb RG Steinberg I: A practical method of visualisation of the chambers of the heart, the pulmonary circulation and the great blood vessels in man *J.Clin Invest* 17: 507; 1938.
- Courmand A, Ranges HA. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 55: 34; 1944.
- Seldinger SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiol* 39: 368-376; 1953.
- Ross J Jr. Transeptal left heart catheterisation: a new method of left atrial puncture. *Ann Surg* 149: 395; 1959.
- Sones FM Jr, Shirey EK, Proudfit WL, Wescott RN. Cine coronary arteriography. *Circulation* 20: 773; 1959.
- Dotter CT, Judkins MD. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 30: 654; 1964.
- Judkins MP: Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 89: 815; 1967.
- Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D: Catheterisation of the heart in man with use of a flow directed balloon tipped catheter. *N Eng J Med* 283: 447; 1970.
- Gruntzig AR: Transluminal dilatation of coronary artery stenosis: *Lancet* 1: 263; 1978.
- Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Harrison DC: A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 49: 216-222; 1982.
- Cumberland DC, Sanborn TA, Taylor DI, Moore DJ. Percutaneous laser thermal angioplasty: Initial clinical results with a laser probe in total peripheral artery occlusions. *Lancet* 1: 1457-1459; 1986.



- Sigwart, U Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenburger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med* 316: 701-6; 1987.
- Richens D, Rees MR, Watson D. Laser coronary angioplasty under direct vision. *Lancet* (ii): 183; 1987.
- Paulin S, von Schulthness GK, Fossel E, Kraysenbuehl HP. MR imaging of the aortic root and proximal coronary arteries. *Am J Roent* 148: 665-70; 1987.
- Simpson JB, Robertson GC, Selmon R. Percutaneous coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 11: 110A; 1988.
- Yock P, Linker D, Saether O, et al. Intravascular two dimensional catheter ultrasound: initial clinical studies. *Circulation* 78(suppl II): 11-21; 1988.
- Hansen DD, Auth DC, Vrocko R, Richie JL. Rotational atherectomy in atherosclerotic rabbit iliac arteries. *Am Heart J* 115: 160-165; 1988.
- Stack RS, Perez JA, Newman GE, McCann RL, Wholey MH, Cummins FE, Galichia JT, Hoffman PU, Tchong JE, Sketch MH, Lee MM, Phillips HR. Treatment of peripheral vascular disease with the Transluminal Extraction Catheter: Results of a multicentre study. *J Am Coll Cardiol* 13: 227A; 1989.
- Agatston AS, Janowitz WR, Nobuyuki A, Gasso J, Hildner F, Viamonte M. Quantification of coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary disease. *Circulation* 84: 11-159; 1991.
- EPIC investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 330: 956-61; 1994.
- Boehrer JD, Ellis SG, Pieper K, Holmes DR, Keeler GP, Debowey D, Chapekis AT, Loya F, Mooney MR, Gotlib RS et al. Directional atherectomy for coronary and nonostial left anterior descending coronary artery lesions: results from a randomised multicentre trial. The CAVEAT-I investigators. *Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial*. *JACC* 25(6): 1380-6; 1995.
- Caprie steering committee. A randomised double blind trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 348: 1329-39; 1996.
- The EPIC Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 349: 1429-1435; 1997.
- Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG, et al. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. *JACC* 29(4): 808-16; 1997.
- Carter AJ, Scott D, Bailey I. Stent design: In the end it matters. *Circulation* 96: 402; 1998.
- Michalis LK, Rees MR, Davis JAS, Pappa EC, Naka KM, Rokkas S, Agrios N, Loukas S, Goudevenos J, Sideris DA. Use of Vibrational Angioplasty for the Treatment of Chronic Total Coronary Occlusions: Preliminary Results. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 46: 98-104; 1999.
- Confidential enquiry into peri-operative deaths (NCEPOD) The Royal College of Surgeons report 2000.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Αγγειοπλαστική στα Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ GPIIb/IIIa ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Α.Π. Ταμπάκη, Α.Δ. Τσελένης

Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

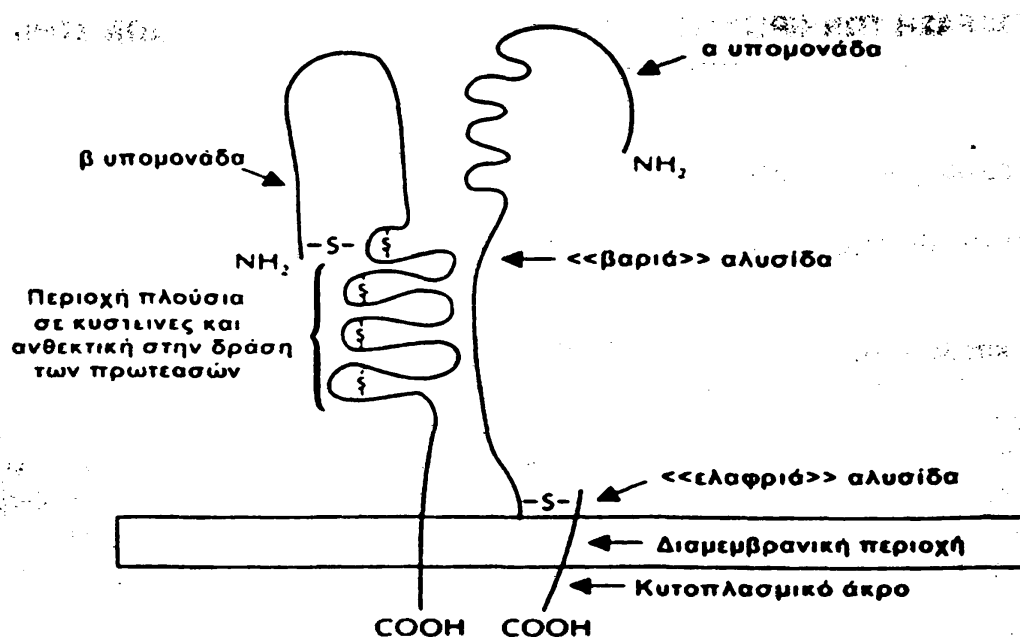
Δομή και λειτουργία του υποδοχέα GPIIb/IIIa ή $\alpha_{IIb}\beta_3$

Οι ιντεγκρίνες αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων. Ένας υποδοχέας της οικογένειας αυτής είναι η γλυκοπρωτεΐνη (GP) των αιμοπεταλίων IIB/IIIa (GPIIb/IIIa) ή $\alpha_{IIb}\beta_3$ (1). Ο υποδοχέας αυτός υπήρξε ένας από τους πρώτους της οικογένειας των ιντεγκρινών που ταυτοποιήθηκε και απομονώθηκε εξαιτίας του σημαντικού ρόλου που παίζει στη φυσιολογία των αιμοπεταλίων. Ο λόγος όμως για τον οποίο προσελκύει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια είναι ο ρόλος που παίζει στο τελικό στάδιο της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων που βρίσκονται σε ηρεμία υπάρχουν 80.000 τέτοιοι υποδοχείς. Υπάρχουν όμως και άλλοι στην μεμβράνη των α -κοκκίων και στο ανοικτό πολυκάναλο σύστημα που συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων (2). Η αλλαγή διαμόρφωσης των υποδοχέων αυτών και η έκφρασή τους στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης γίνεται μόνο στην περίπτωση ενεργοποίησης των κυττάρων ενώ ο χώρος προέλευσής τους εξαρτάται από το πόσο ισχυρός είναι ο αγωνιστής που θα προκαλέσει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (3).

Η γλυκοπρωτεΐνη $\alpha_{IIb}\beta_3$ είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από 2 υπομονάδες την α (α_{IIb} ή GPIIb) και τη β υπομονάδα (β_3 ή GPIIIa) οι οποίες είναι προϊόντα διαφορετικών γονιδίων. Η σύνθεση των υπομονάδων του υποδοχέα γίνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των μεγακαρυοκυττάρων, τα δε γονίδια που τις εκφράζουν βρίσκονται στο βραχίονα q21-23 του χρωμοσώματος 17 (4). Κάθε υπομονάδα έχει μια μεγάλη εξωκυττάρια περιοχή, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και ένα μικρό κυτοπλασμικό άκρο (σχήμα 1). Τα δομικά χαρακτηριστικά καθώς και οι λειτουργικές περιοχές των υπομονάδων α_{IIb} και β_3 έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η υπομονάδα α_{IIb} είναι προϊόν ενός απλού γονιδίου και αποτελείται από μια «βαριά» αλυσίδα (114 kDa) και από μια «ελαφριά» αλυσίδα (23 kDa) οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό (5). Η «βαριά» αλυσίδα περιέχει 4 επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες των 12 αμινοξέων η κάθε μια, οι οποίες είναι ικανές να δεσμεύουν ιόντα ασβεστίου. Η ελαφριά αλυσίδα περιέχει μια περιοχή με 91 αμινοξέα που εντοπίζεται στο εξωκυττάριο χώρο, μια με 26 αμινοξέα που είναι διαμεμβρανική και μια αλληλουχία 20 αμινοξέων η οποία περιέχει το καρβοξυτελικό άκρο και βρίσκεται στο κυτόπλασμα. Η υπομονάδα β_3 είναι μια μονή πολυπεπτιδική αλυσίδα (95 kDa) η οποία αποτελείται από ένα διαμεμβρανικό τμήμα 29 αμινοξέων και ένα κυτοπλασμικό που περιέχει 41 αμινοξέα καθώς και το καρβοξυτελικό άκρο (4). Το εξωκυττάριο τμήμα της περιέχει 56 αμινοξέα με κυστεΐνες που σχηματίζουν δισουλφιδικούς δεσμούς.





Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση του γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα των αιμοπεταλίων $\alpha_{IIb}\beta_3$.

Η γλυκοπρωτεΐνη $\alpha_{IIb}\beta_3$ δρα ως υποδοχέας μόνο μετά από ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από διάφορους διαλυτούς αγωνιστές που είτε τυχαίνει να βρίσκονται στο περιβάλλον τους είτε προέρχονται από τα ίδια τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Κατά την ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου το σύμπλοκο των 2 υπομονάδων αλλάζει διαμόρφωση και εκθέτει στην εξωκυττάρια πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης περιοχές πρόσδεσης του ινωδογόνου (6). Η αλλαγή διαμόρφωσης του υποδοχέα απαιτεί μικρομοριακές συγκεντρώσεις ιόντων ασβεστίου. Οι δομικές αλλαγές του υποδοχέα που συμβαίνουν κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στον υποδοχέα γίνονται μέσω διαφόρων οδών σηματοδότησης οι οποίες εξαρτώνται κυρίως από το είδος του αγωνιστή που προκαλεί την ενεργοποίηση. Εκτός όμως από το ινωδογόνο ο υποδοχέας $\alpha_{IIb}\beta_3$ αναγνωρίζει ως προσδέτες τόσο τον vWF, όσο και τις φιβρονεκτίνη και βιτρονεκτίνη του υπενδοθηλιακού χώρου (7).

Ένας από τους σημαντικότερους λόγους σχηματισμού αιμοπεταλιακού θρόμβου είναι η εξειδίκευση που παρουσιάζει ο υποδοχέας $\alpha_{IIb}\beta_3$ για το ινωδογόνο όπως αυτή διαφαίνεται από την αλληλουχία των αμινοξέων. Το ινωδογόνο είναι ένα διμερές που αποτελείται από 3 ζεύγη πεπτιδικών αλυσίδων, την άλφα, την βήτα και την γάμα οι οποίες ενώνονται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Κάθε διμερές ινωδογόνου περιέχει 3 περιοχές που αναγνωρίζονται από τον $\alpha_{IIb}\beta_3$. Μια από αυτές τις πεπτιδικές περιοχές βρίσκεται στο καρβοξυτελικό άκρο της γ αλυσίδας του ινωδογόνου και είναι ένα δωδεκαπεπτίδιο. Η άλλη είναι η αλληλουχία αμινοξέων αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό (Arg-Gly-Asp ή RGD) η οποία βρίσκεται σε δύο σημεία της α αλυσίδας του ινωδογόνου (αμινοξέα 95-97 και 572-573) (8). Πειράματα έδειξαν ότι η περιοχή σύνδεσης της αλληλουχίας RGD του ινωδογόνου είναι η περιοχή 109-171 της β_3

υπομονάδας. Αντίθετα οι περιοχές 296-314 (24) της α_{IIb} υπομονάδας και οι περιοχές 274-368 της β_3 υπομονάδας εμπλέκονται ως πιθανές περιοχές πρόσδεσης του δωδεκαπεπτιδίου του ινωδογόνου. Η διμερής δομή του ινωδογόνου του επιτρέπει να αλληλεπιδρά με δύο διαφορετικούς υποδοχείς $\alpha_{IIb}\beta_3$ και να σχηματίζει με αυτό τον τρόπο γέφυρα μεταξύ δύο παρακείμενων ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων προκαλώντας έτσι τη συσσώρευση τους.

Ένας μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών περιέχει την αλληλουχία Arg-Gly-Asp με αποτέλεσμα πολλές από αυτές να συνδέονται με τον $\alpha_{IIb}\beta_3$. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η λυσοζύμη, η παγκρεατική PLA_2 χοίρου και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA). Έτσι εξηγείται η συμμετοχή του συγκεκριμένου τριπεπτιδίου σε πολλούς τύπους αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων. Σε αντίθεση με την αλληλουχία RGD το 12πεπτίδιο υπάρχει αποκλειστικά στο ινωδογόνο. Πεπτίδια που περιέχουν την γάμα αλυσίδα ή την RGD αλληλουχία αναστέλλουν τη σύνδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα και κατά συνέπεια την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ακόμα και ο παράγοντας vWF, η βιτρονεκτίνη και η φιβρονεκτίνη περιέχουν τουλάχιστον μια αλληλουχία RGD. Παρόλα αυτά το ινωδογόνο αποτελεί τον κύριο προσδέτη της γλυκοπρωτεΐνης αυτής πιθανόν γιατί βρίσκεται στο πλάσμα σε μεγάλη συγκέντρωση.

Έχει αποδειχθεί ότι η σύνδεση του ινωδογόνου ή μικρών RGD πεπτιδίων στον $\alpha_{IIb}\beta_3$ αλλάζει την διαμόρφωση του συμπλόκου και έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νέων επιτόπων. Σε πολλές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν συγκεκριμένους επιτόπους στο σύμπλοκο $\alpha_{IIb}\beta_3$. Τα αντισώματα αυτά είναι διαφορετικά για τον μη ενεργοποιημένο υποδοχέα από ότι για τον ενεργοποιημένο. Συγκεκριμένα υπάρχουν επίτοποι οι οποίοι εμφανίζονται στην γλυκοπρωτεΐνη μόνο μετά την σύνδεσή της με το ινωδογόνο και ονομάζονται LIBS (Ligand Induced Binding Sites). Ορισμένοι από αυτούς τους επιτόπους μπορούν να ανιχνευθούν με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα γνωστά ως αντισώματα LIBS (9). Εκτός όμως από τους LIBS επιτόπους υπάρχουν και επίτοποι οι οποίοι εμφανίζονται στο ινωδογόνο μετά την σύνδεση του με τον υποδοχέα και είναι γνωστοί με τα αρχικά RIBS (Receptor Induced Binding Sites) (10).

Συσσώρευση-ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στο εσωτερικό των αιμοφόρων αγγείων που έχουν υποστεί βλάβη με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου και την παρεμπόδιση της ροής του αίματος. Για να αρχίσει όμως η συσσώρευση των αιμοπεταλίων θα πρέπει να έχει προηγηθεί η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και κατά συνέπεια η μετατροπή του υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ από την ανενεργή στην ενεργή μορφή. Αυτό όπως αναφέρεται και παραπάνω συμβαίνει με την αλλαγή διαμόρφωσης του ετεροδιμερούς και την εμφάνιση των περιοχών σύνδεσης του προσδέτη. Στην συνέχεια η πρόσδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τη σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους με γέφυρες ινωδογόνου και την συσσώρευση τους. Ακολουθεί η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ινώδους και θρόμβου στο εσωτερικό των αγγείων. Η σύνδεση του vWF στον υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ σταθεροποιεί περισσότερο τον αιμοπεταλιακό θρόμβο και αυτό έχει μεγάλη σημασία κυρίως κάτω από συνθήκες ισχυρών διατμητικών δυνάμεων όπως αυτές που υφίστανται σε περιοχές στένωσης των αγγείων. Η



σύνδεση του $\alpha_{IIb}\beta_3$ με το ινωδογόνο και τον vWF γίνεται σε λίγα δευτερόλεπτα μετά την αλλαγή διαμόρφωσης του υποδοχέα των αιμοπεταλίων και φτάνει σε σταθερή κατάσταση μέσα σε μερικά λεπτά.

Τα γεγονότα μεταγωγής σήματος τα οποία αρχίζουν με τη διέγερση των αιμοπεταλίων και προκαλούν αλλαγή διαμόρφωσης του υποδοχέα με αποτέλεσμα την αύξηση της συγγένειας με τον προσδέτη, είναι γνωστό με τον όρο μέσα-έξω σηματοδότηση (11). Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται γιατί απαιτείται μεταβίβαση της πληροφορίας από το εσωτερικό του κυττάρου στην εξωκυττάρια περιοχή του $\alpha_{IIb}\beta_3$. Η σύνδεση του προσδέτη στον υποδοχέα οδηγεί όχι μόνο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων αλλά και στην παραγωγή μίας έξω-μέσα σηματοδότησης η οποία προκαλεί αντιδράσεις φωσφορυλίωσης, και ανασυγκρότησης του κυτοσκελετού. Οι ακριβείς μηχανισμοί των δύο σηματοδοτήσεων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Το πιο πιθανό είναι να εξαρτώνται από τον αγωνιστή που προκαλεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Για παράδειγμα η ενεργοποίηση από την θρομβίνη γίνεται διαμέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C. Αντίθετα το ADP και η επινεφρίνη ενεργοποιούν την έκφραση του υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ ανεξάρτητα από την πρωτεϊνική κινάση C αφού δεν ενεργοποιείται η φωσφολιπάση C. Έχει επίσης βρεθεί ότι η παρουσία της κινάσης της τυροσίνης Syk είναι καθοριστική για την μέσα-έξω σηματοδότηση που προάγει το κολλαγόνο όταν παίζει τον ρόλο του αγωνιστή στα αιμοπετάλια (12). Για αυτό ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι οι κινάσες και οι φωσφατάσες της τυροσίνης αποτελούν ένα πιθανό σύνδεσμο μεταξύ της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (13). Ακόμα και η αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει την απαραίτητη διαμορφωτική αλλαγή του υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$. Συνεπώς τόσο το c-AMP όσο και το c-GMP δρουν ανασταλτικά στην έκφραση του υποδοχέα.

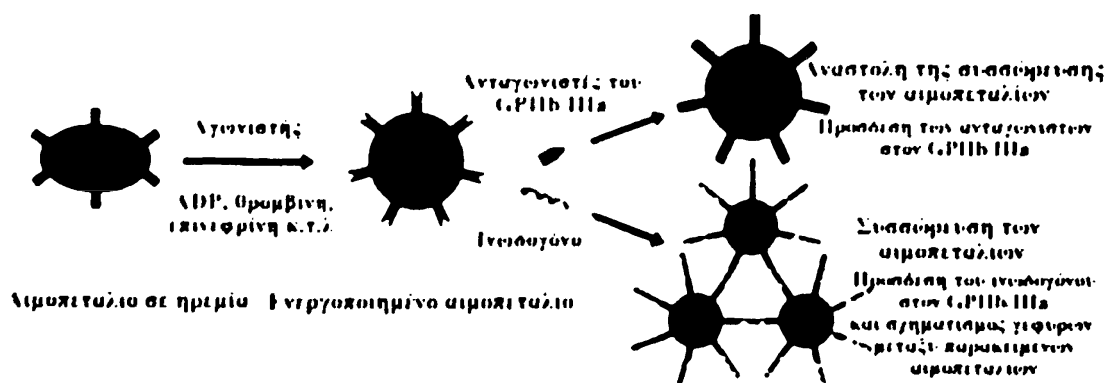
Από την άλλη πλευρά η σύνδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα προκαλεί συγκεκριμένες ενδοκυττάρειες αντιδράσεις όπως είναι ο σχηματισμός συμπλέγματος υποδοχέων $\alpha_{IIb}\beta_3$ και για άλλη μια φορά φωσφορυλίωση της τυροσίνης διάφορων πρωτεϊνών ποικίλου μοριακού βάρους (14). Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι σε αυτή την φωσφορυλίωση συμμετέχει και η κυτοπλασμική περιοχή του $\alpha_{IIb}\beta_3$. Πιο συγκεκριμένα οι Hillery et al παρατήρησαν ισχυρή φωσφορυλίωση των περιοχών της β_3 υπομονάδας που έχουν σερίνη όταν αυτή την επώασαν με πρωτεϊνική κινάση C *in vitro* (15). Αντίστοιχα οι Findik et al παρατήρησαν φωσφορυλίωση των περιοχών της ίδιας υπομονάδας που περιέχουν τυροσίνη όταν αυτές επώαστηκαν με την κινάση της τυροσίνης syk *in vitro* (16). Στις αντιδράσεις αυτές φωσφορυλίωσης δεν μπορεί να συμμετέχει το κυτοπλασμικό άκρο της α_{IIb} υπομονάδας λόγω έλλειψης αλληλουχιών που να περιέχουν σερίνη, θρεονίνη ή τυροσίνη. Έχει επίσης βρεθεί ότι στο κυτοπλασμικό άκρο της β_3 υπομονάδας βρίσκονται οι περιοχές σύνδεσης των πρωτεϊνών του κυτοσκελετού όπως είναι η α-ακτινίνη (17). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναδιοργάνωση των νημάτων της ακτίνης η οποία ισχυροποιεί την προσκόλληση. Η αναδιοργάνωση του κυτοσκελετού και οι αντιδράσεις φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών συσχετίζονται. Αυτό αποδεικνύει το γεγονός ότι η κυτοχλασίνη D η οποία είναι αναστολέας του πολυμερισμού της ακτίνης αναστέλλει και την φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών μεγάλου μοριακού βάρους (18).



Αναστολείς του αιμοπεταλιακού υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων εξαιτίας των γεγονότων που επάγει, σημαντικότερα εκ των οποίων είναι η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων καθώς και ο σχηματισμός θρόμβου. Παρότι εδώ και πολλά χρόνια είναι διαθέσιμα φάρμακα τα οποία επεμβαίνουν στη λειτουργία των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας συγκεκριμένες πορείες ενεργοποίησης αυτών, η δράση τους δεν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η χορήγηση ενός φαρμάκου μπορεί να παρεμποδίσει την πρόσδεση ενός συγκεκριμένου αγωνιστή στον αντίστοιχο υποδοχέα του αλλά όχι και όλων των υπολοίπων οι οποίοι μπορούν εξίσου να προκαλέσουν ενεργοποίηση. Τα περισσότερο χρησιμοποιημένα μέχρι σήμερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι η ασπιρίνη η οποία αναστέλλει τη δράση του ενζύμου κυκλοοξυγονάση και κατά συνέπεια την παραγωγή TXA_2 και προστακυκλίνης (19), η τικλοπιδίνη (20) και η κλοπιδογρέλη (21) τα οποία αναστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP (22).

Η πρόσδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων αποτελεί το τελικό κοινό μονοπάτι που οδηγεί στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Κατά συνέπεια οι ανταγωνιστές του υποδοχέα αυτού προσδένονται στη γλυκοπρωτεΐνη παρεμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την σύνδεση του ινωδογόνου ανεξάρτητα από τον αγωνιστή που προκάλεσε την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (23).



Σχήμα 2. Αναπαράσταση της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων καθώς και της αναστολής της συσσώρευσης παρουσία ανταγωνιστών του υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$.

Ο πρώτος ανταγωνιστής που χρησιμοποιήθηκε σε κλινική πράξη ήταν το χειμερικό μονοκλωνικό Fab αντίσωμα c7E3 γνωστό με την εμπορική ονομασία abciximab (πίνακας 1). Το abciximab συνδέεται με την β_3 υπομονάδα του υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ με μεγάλη συγγένεια μόνο που η σύνδεση αυτή είναι μη ειδική. Επειδή η β_3 υπομονάδα αποτελεί συστατικό κι άλλων ιντεγκρινών υπάρχει περίπτωση το φάρμακο να συνδέεται και με αυτές τις ιντεγκρίνες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο υποδοχέας της βιτρονεκτίνης ή αλλιώς $\alpha_v\beta_3$ (24) ο οποίος παίζει ρόλο στην μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και στην επαναστένωση των αρτηριών μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων. Επιπρόσθετα το φάρμακο συνδέεται και με

τον MAC-1 υποδοχέα των ενεργοποιημένων μονοκυττάρων (25), η σημασία όμως αυτής της σύνδεσης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Σε πολλές περιπτώσεις στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί το μονοκλωνικό αντίσωμα c7E3 κατά του υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ έδειξαν ότι είναι ένας πολύ αποτελεσματικός αντιθρομβωτικός παράγοντας κυρίως στο να προλαμβάνει τον σχηματισμό αρτηριακού θρόμβου στα πρωτεύοντα θηλαστικά συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Για να μειωθεί η σύνδεση του ινωδογόνου στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια πρέπει να χορηγηθούν μεγάλες δόσεις του c7E3 για να δεσμεύσουν αποτελεσματικά όλους τους υποδοχείς $\alpha_{IIb}\beta_3$ που βρίσκονται στα αιμοπετάλια της κυκλοφορίας. Με αυτόν όμως τον τρόπο αναστέλλεται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και κατά συνέπεια αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνει ακόμα περισσότερο στις περιπτώσεις που η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συνδυάζεται με επεμβατικές θεραπείες όπως είναι η αγγειοπλαστική στεφανιαίων και η στεφανιαία παράκαμψη (by pass).

Η παραγωγή άλλων αναστολέων άρχισε έχοντας ως βάση την αλληλουχία RGD του ινωδογόνου η οποία όπως προαναφέρθηκε παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα. Η αλληλουχία αυτή έχει βρεθεί ότι υπάρχει σε ορισμένες φυσικής προέλευσης ουσίες γνωστές με το όνομα δισιντεγκρίνες οι οποίες προέρχονται από το δηλητήριο των φιδιών (πίνακας 1). Οι δισιντεγκρίνες αναστέλλουν την πρόσδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro*, δεν χρησιμοποιήθηκαν όμως στην κλινική πράξη εξαιτίας της αντιγονικής τους δράσης. Ερευνητές παρασκεύασαν μια μεγάλη σειρά από συνθετικά πεπτίδια ή πεπτιδομιμικά ανάλογα τα οποία εμπεριείχαν την αλληλουχία RGD και ήταν ικανά να δεσμεύονται στον υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ (πίνακας 1). Τα γραμμικά συνθετικά πεπτίδια παρουσίαζαν πολλά μειονεκτήματα για αυτό τον λόγο τροποποιήθηκαν με την προσθήκη δισουλφιδικών δεσμών. Έτσι δημιουργήθηκε έτσι νέα ομάδα κυκλικών πεπτιδίων (26). Η κυκλική διαμόρφωση καθιστούσε τα πεπτίδια περισσότερο σταθερά στην δράση των πρωτεασών του πλάσματος. Μια πιο πρόσφατη τροποποίηση αφορούσε την αντικατάσταση της λυσίνης της αλληλουχίας RGD από την αργινίνη. Η αντικατάσταση αυτή οδηγεί στην δημιουργία ενός πεπτιδίου παρόμοιου με την δισιντεγκρίνη μπαρμπουρίνη η οποία παρουσιάζει απόλυτη εξειδίκευση για τον υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$ (27).

RGD ανάλογα τροποποιήθηκαν και με άλλους τρόπους για να βελτιωθεί η δράση τους και η σταθερότητά τους. Έγινε αντικατάσταση της αργινίνης από την αλληλουχία RGD με αμιδινό και βενζαμιδινό ομάδες και χρησιμοποιήθηκαν D-αμινοξέα για να αυξηθεί η αντίσταση στην ενζυμική αποικοδόμηση τους (26). Οι μη πεπτιδικοί αναστολείς δεν παρουσιάζουν στη χρήση τους μειονεκτήματα παρόμοια με αυτά των πεπτιδικών αναστολέων και έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία του αίματος. Χαρακτηριστικά φάρμακα των δυο κατηγοριών που προαναφέρθηκαν είναι το *lamifiban* και το *tirofiban* (28) τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες (πίνακας 1).

Ανάλογα με το είδος του φαρμάκου διαφέρει και ο τρόπος χορήγησής του. Η ενδοφλέβια χορήγηση του *abciximab* έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στο να μειώνει τις ισχαιμικές επιπλοκές σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων (29) καθώς και στις περιπτώσεις ασταθούς στηθάγχης (30). Εξαιτίας όμως της ενδοφλέβιας χορήγησής του υπάρχουν μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι



η δράση του φαρμάκου είναι περιορισμένης διάρκειας. Για αυτό το λόγο παρασκευάστηκαν αναστολείς που μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα. Τέτοιου είδους αναστολείς είναι το xemilofiban (31) και το sibrafiban (32). Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της ικανότητάς τους να επιτυγχάνουν συνεχόμενη και μεγάλης διάρκειας αναστολή του υποδοχέα, βρίσκονται όμως ακόμα υπό μελέτη.

Πίνακας 1. *Οι κυριότεροι αναστολείς του αιμοπεταλιακού υποδοχέα $\alpha_{IIb}\beta_3$*

A *Μονοκλωνικά αντισώματα*

Χειμερικό c7E3, abciximab (Reopro)

B *Φυσικά προϊόντα*

Πρωτεΐνες που περιέχουν την αλληλουχία RGD και έχουν απομονωθεί από δηλητήριο οχιάς

C *Συνθετικά κυκλικά και γραμμικά πεπτίδια*

GR91669

Eptifibatide (Integrilin)

G4120

GR83895

MK-852

TP-9201

SC-47643

SC-54701

D *Μη πεπτιδικοί αναστολείς*

DMP728

MK-383 (tirofiban)

Ro44-9883 (lamifiban)

BIBU-52 (lefradifiban)

Αναστολείς που χορηγούνται από το στόμα

BIBU-104 (fradafiban)

SC-54684A (xemilofiban)

SC-57099B (orbofiban)

DMP754 (roxifiban)

Ro48-3657 (sibrafiban)

Lotrafiban

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. Cell 48: 549-550; 1987.
2. Wencel-Drake JD, Plow EF, Kunicki TJ, Woods VL, Keller DM, Ginsberg MH. Localization of internal pools of membrane glycoprotein involved in platelet adhesive responses. Am J Pathol 124: 324-334; 1986.
3. Van Willigen G, Akkerman J-WN. Regulation of glycoprotein IIB/IIIA exposure on platelets stimulated with α -thrombin. Blood 79: 82-90; 1992.

4. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex. *Blood* 71: 831-843; 1988.
5. Calvete JJ. Clues for understanding the structure and function of a prototypic human integrin. *Thromb Haemost* 72: 1-15; 1994.
6. Plow EF, D'Souza SE, Ginsberg MH. Ligand binding to GPIIb-IIIa: a status report. *Sem Thromb Haemost* 18: 324-332; 1992.
7. Plow EF, McEver RP, Collier BS, Woods VL, Marguerie GA, Ginsberg MH. Related binding mechanisms for fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor, and thrombospondin on thrombin-stimulated human platelets. *Blood* 66: 724-727; 1985.
8. Farrell DH, Thaigarajan P, Chung DW, Davie EW. Role of fibrinogen α and γ chain sites in platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 10729-10732; 1992.
9. Frelinger AL III, Cohen I, Plow EF, Smith MA, Roberts J, Lam SC-T, Ginsberg MH. Selective inhibition of integrin function by antibodies specific for ligand-occupied receptor conformers. *J Biol Chem* 265: 6346-6352; 1990.
10. Zamarron C, Ginsberg MH, Plow EF. A receptor-induced binding site in fibrinogen elicited by its interaction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa. *J Biol Chem* 266: 16193-16199; 1991.
11. Ginsberg MH, Du X, Plow EF. Inside-out integrin-signalling. *Curr Opin Cell Biol* 4: 766-771; 1992.
12. Poole A, Gibbins JM, Turner M, van Vugt MJ, van de Winkel JG, Saito T, Tybulewicz VL, Watson SP. The Fc receptor γ -chain and the tyrosine kinase Syk are essential for activation of mouse platelets by collagen. *EMBO J* 16: 2333-2341; 1997.
13. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212; 1990.
14. Dhar A, Shukla SD. Tyrosine kinases in platelet signalling. *Br J Haematol* 84: 1-7; 1993.
15. Hillery CA, Smyth SS, Parise LV. Phosphorylation of human platelet glycoprotein IIIa (GPIIIa). Dissociation from fibrinogen receptor activation and phosphorylation of GPIIIa in vitro. *J Biol Chem* 266: 14663-14669; 1991.
16. Findik D, Reuter C, Presek P. Platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa are substrates of purified pp60^{c-src} protein tyrosine kinase. *FEBS Lett* 262: 1-4; 1990.
17. Jenkins AL, Nannizzi-Alaimo L, Silver D, Sellers JR, Ginsberg MH, Law DA, Phillips DR. Tyrosine phosphorylation of the β_3 cytoplasmic domain mediates integrin-cytoskeletal interactions. *J Biol Chem* 273: 13878-13885; 1998.
18. Clark EA, Shattil SJ, Brugge JS. Regulation of protein tyrosine kinases in platelets. *Trends Biochem Sci* 19: 464-469; 1994.
19. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 330: 1287-1294; 1994.
20. Defreyne G, Bernat A, Delebassee D, Maffrand JP. Pharmacology of ticlopidine: a review. *Semin Thromb Hemost* 15: 159-166; 1989.
21. Gent M. Benefit of clopidogrel in patients with coronary disease. *Circulation (Abstract)* 96: I-467; 1997.



22. Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of [³H]-2-methylthio ADP to rat platelets: effects of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 269: 772-777; 1994.
23. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308: 81-106; 1994.
24. Byzova TV, Rabbani R, D'Souza S, Plow EF. Role of integrin $\alpha_v\beta_3$ in vascular biology. *Thromb Haemost* 80: 726-734; 1998.
25. Altiery DC, Bader R, Mannucci PM, Edgington TS. Oligospecificity of the cellular adhesion receptor Mac-1 encompasses an inducible recognition specificity for fibrinogen. *J Cell Biol* 107: 1893-1900; 1988.
26. Barker PL, Bullens S, Bunting S, Burdick DJ, Chan KS, Deisher T, Eigenbrot C, Gadek TR, Gantzos R, Lipari MT. Cyclic RGD peptide analogues as antiplatelet antithrombotics. *J Med Chem* 35: 2040-2048; 1992.
27. Scarborough RM, Rose JW, Hsu MA, Phillips DR, Fried VA, Campbell AM, Nannizzi L, Charo IF. Barbourin: a GPIIb/IIIa specific integrin antagonist from the venom of *Sistrurus M barbouri*. *J Biol Chem* 266: 9359-9362; 1991.
28. The platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 338: 1488-1497; 1998.
29. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, Wang AL, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 90: 1757-1764; 1994.
30. Gold HK, Gimple LW, Yasuda T, Collier BS. Pharmacodynamic study of F(ab')₂ fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J Clin Invest* 86: 651-659; 1990.
31. Kereiakes DJ, Kleiman N, Ferguson JJ, Runyon JP, Broderick TM, Higby NA, Martin LH, Hantsbarger G, McDonald S, Anders RJ. Sustained platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with oral Ximilofiban in 170 patients after coronary stent deployment. *Circulation* 96: 1117-1121; 1997.
32. Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, Henry TD, Tischler MD, Mueller HS, Feldman R, Palmeri ST, Ault K, Hamilton SA, Rothman JM, Novotny WF, Braunwald E. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, Sibrafiban, in patients after an acute coronary syndrome. Results of the TIMI 12 trial. *Circulation* 97: 340-349; 1998.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ IIb/IIIa ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ.

Ε. Παππά

Καρδιολόγος, Επιμελήτρια Β'
Καρδιολογικής Κλινικής ΠΓΝΙ «Γ. Χατζηκώστα».

Οι ενεργοποιημένοι γλυκοπρωτεϊνικοί υποδοχείς των αιμοπεταλίων GP IIb/IIIa συνδέονται με το ινωδογόνο και έτσι σχηματίζονται γέφυρες μεταξύ των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου¹. Άμεσοι αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων GP IIb/IIIa έχουν παρασκευαστεί και χρησιμοποιηθεί σε διάφορες καταστάσεις όπου η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατέχει μείζονα θέση και συγκεκριμένα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική υψηλού κινδύνου, σε ασθενείς που νοσηλεύονται με ασταθή στηθάγχη και πιο πρόσφατα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Τέσσερις ενδοφλέβιοι αναστολείς των υποδοχέων GP IIb/IIIa έχουν μελετηθεί εκτεταμένα όσον αφορά τη χρησιμοποίησή τους στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και την αγγειοπλαστική υψηλού κινδύνου. Η αμπσιξιμάμπη (abciximab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, χωρίς ειδική δράση αναστολής, με ισχυρή σύνδεση με τον υποδοχέα και πολύ αργή αναστροφή της αναστολής των αιμοπεταλίων μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Η επταφιμπατίνη (eptafibatide) είναι ένα κυκλικό πεπτίδιο που αναστέλλει εκλεκτικά τους υποδοχείς GP IIb/IIIa. Έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής και η αναστολή των αιμοπεταλίων εξαφανίζεται δύο έως τέσσερις ώρες μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Η τιροφιμπάνη (tirofiban) είναι ένας μικρός μη πεπτιδικός ανταγωνιστής που μιμείται την τριπεπτιδική αλληλουχία του ινωδογόνου. Η αναστολή των υποδοχέων είναι γρήγορη και αναστρέψιμη (τέσσερις έως έξι ώρες). Η λαμιφιμπάνη (lamiiban) είναι ένας συνθετικός, μη πεπτιδικός εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων GP IIb/IIIa με χρόνο ημίσειας ζωής τεσσάρων ωρών περίπου.

Πρόσφατα έχουν μελετηθεί και ανταγωνιστές των υποδοχέων GP IIb/IIIa που μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα: orofiban, sibrafiban, ledrafiban και άλλοι².

Η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των υποδοχέων GP IIb/IIIa αρχικά αποδείχθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων (PTCA). Η μελέτη EPIC (Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications) πρώτη έδειξε την σημασία των ανταγωνιστών των υποδοχέων GP IIb/IIIa σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική υψηλού κινδύνου^{3,4}. Δύο χιλιάδες ενενήντα εννέα ασθενείς με σχετικά υψηλού κινδύνου ασταθή στηθάγχη, εξελισσόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σύνθετη αγγειογραφική μορφολογία των βλαβών τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με (1) αμπσιξιμάμπη bolus (2) αμπσιξιμάμπη bolus + 12ωρη έγχυση ή (3) placebo. Μείωση 35% παρατηρήθηκε στον σύνθετο τελικό στόχο θανάτου, εμφράγματος,



υποτροπιάζουσας ισχαιμίας στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με αμπσιξιμάμνη bolus+έγχυση ($p=0,008$). Οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με αμπσιξιμάμνη bolus+έγχυση παρουσίασαν περισσότερες αιμορραγίες και ανάγκη για μετάγγιση όπως και μείζονες αιμορραγίες ($p=0,001$). Μετά από τρία χρόνια παρακολούθησης το κέρδος επέμενε στην ομάδα της αμπσιξιμάμνης bolus+έγχυση. Ανάλυση για την υποομάδα των ασθενών με ασταθή στηθάγχη αυτής της μελέτης έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος ($p=0,01$) στον σύνθετο τελικό στόχο, στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με το φάρμακο⁵.

Η μελέτη EPILOG (Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab Gr IIb/IIIa Blockade) επέκτεινε τα ευρήματα της EPIC σε ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική⁶. Μελετήθηκαν 2792 ασθενείς. Οι ασθενείς της ομάδας που θεραπεύτηκε με αμπσιξιμάμνη έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του σύνθετου τελικού στόχου θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επείγουσας επαναγγείωσης σε 30 ημέρες ($p<0,001$) που διατηρήθηκε και στον ένα χρόνο. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μειώθηκαν σε σχέση με την EPIC με την χαμηλή δόση ηπαρίνης και παρακολούθηση του ACT.

Η μελέτη EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting) επέκτεινε την χρησιμότητα των GP IIb/IIIa αναστολέων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent⁷. Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 2399 ασθενείς. Σε ένα χρόνο, η θνητότητα, το έμφραγμα και η ανάγκη επανάληψης της επαναγγείωσης μειώθηκε σημαντικά από 2,4% στο σκέλος stent-placebo σε 1% στο σκέλος stent-abciximab ($p=0,04$). Τα συμβάματα στην υποκατηγορία των ασθενών με ασταθή στηθάγχη που θεραπεύτηκαν με αμπσιξιμάμνη ήταν μειωμένα σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική αγγειοπλαστική. Αποδείχθηκε λοιπόν ότι και σε συνδυασμό με την τοποθέτηση stent η χρησιμοποίηση των αναστολέων GP IIb/IIIa είναι επικερδής. Το κέρδος αυτό φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της αρχικής βλάβης αν και στις περισσότερες σύνθετες βλάβες παρατηρείται μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου.

Η μελέτη IMPACT-II (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II)⁸ συμπεριέλαβε 4010 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με ένα μεγάλο εύρος ενδείξεων. Οι ασθενείς έλαβαν ηπαρίνη και ασπιρίνη και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν χαμηλή δόση bolus και έγχυση επταφιμπατίνης, υψηλή δόση επταφιμπατίνης ή placebo για 20-24 ώρες. Ο πρωτογενής τελικός στόχος της μελέτης ήταν ο συνδυασμός θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ανάγκης επαναγγείωσης ή τοποθέτησης stent για απόφραξη του αγγείου σε 30 ημέρες. Στην μελέτη αυτή υπήρξε μια τάση για χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης του συνδυασμού στην κατηγορία της χαμηλής και της υψηλής δόσης επταφιμπατίνης έναντι του placebo ($p=0,063$).

Η τιροφιμπάνη αξιολογήθηκε στην μελέτη RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis)⁹. Η μελέτη συμπεριέλαβε 2139 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για ασταθή στηθάγχη ή OEM. Ο πρωτογενής τελικός στόχος της μελέτης ήταν ο συνδυασμός θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ανάγκης επαναγγείωσης ή τοποθέτησης stent για απόφραξη του αγγείου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τιροφιμπάνη ή placebo για 36 ώρες. Υπήρξε μια σημαντική μείωση στα πρώιμα ισχαιμικά συμβάματα τις πρώτες 2 ημέρες



από 8,7% σε 5,4% ($p=0,005$) αλλά σε 30 ημέρες αυτή η μείωση έπαψε να είναι σημαντική.

Η χρησιμοποίηση των ανταγωνιστών των αιμοπεταλίων GP IIb/IIIa σε συνδυασμό με ασπιρίνη και την κλασσική θεραπεία με ηπαρίνη σε ασθενείς με ασταθή στεφανιαία σύνδρομα μελετήθηκε σε λίγες πιλοτικές μελέτες και σε έξι μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες: PRISM, PRISM-PLUS (PRISM+), PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, CAPTURE. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ήταν σταθερά και έδειξαν σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών. Το κέρδος διατηρήθηκε μέχρι και την 30^η ημέρα της παρακολούθησης.

Η μελέτη CAPTURE¹⁰ τυχαιοποίησε 1265 ασθενείς με ανθεκτική ασταθή στηθάγχη που είχε αποφασιστεί να υποβληθούν σε επεμβατική θεραπεία με διαδερμική αγγειοπλαστική. Η χρησιμοποίηση abciximab για περίπου 24 ώρες πριν από την αγγειοπλαστική μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή την ανάγκη επαναιμάτωσης του αγγείου-στόχου μέσα σε 30 ημέρες. Υπήρξε μια σημαντική μείωση του θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου από 9.0 σε 4.8 ($p=0.032$) με μια επιπλέον μείωση στα συμβάματα που σχετίζονται με την επέμβαση της αγγειοπλαστικής, μέσα σε 24 ώρες από την αγγειοπλαστική από 5.8 σε 2.8 % ($p=0.009$).

Η μείωση των θανάτων και του εμφράγματος του μυοκαρδίου που σχετίζονται με την επέμβαση, με τη χρησιμοποίηση των αναστολέων GP IIb/IIIa ήταν φανερή σε όλες τις υποομάδες των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική, που τους τοποθετήθηκε stent, ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη ή αυτών που υποβλήθηκαν σε άμεση αγγειοπλαστική για εξελισσόμενο OEM.

Αιμορραγίες, ιδιαίτερα στη θέση εισαγωγής των αρτηριακών θηκαρίων παρατηρήθηκαν περισσότερο συχνά σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με GP IIb/IIIa αναστολείς. Αυτές οι αιμορραγίες αποδόθηκαν στη δόση της ηπαρίνης που χορηγήθηκε. Σε πιο πρόσφατες μελέτες με καλύτερα ρυθμισμένη δόση ηπαρίνης ανάλογα με το βάρος του ασθενούς, ο ρυθμός των αιμορραγιών μειώθηκε.

Η μελέτη PARAGON (Platelet IIb/IIIa Antagonists for Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network)¹¹ ήταν μια μελέτη που χρησιμοποίησε διάφορες δόσεις λαμιφιμπάνης και που συνέκρινε δύο δόσεις λαμιφιμπάνης (χαμηλή και υψηλή) με ή χωρίς ηπαρίνη, με placebo και ηπαρίνη σε 2282 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο πρωτογενής τελικός στόχος ήταν σύνθετος: θάνατος ή έμφραγμα του μυοκαρδίου σε 30 ημέρες. Οι δευτερογενείς στόχοι συμπεριέλαβαν αιμορραγικές επιπλοκές σε 30 ημέρες και την εμφάνιση των πρωτογενών στόχων (θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου) σε 6 μήνες και 1 χρόνο. Θάνατος ή OEM σε 30 ημέρες παρουσιάστηκαν σε 11.7% των ασθενών που ελάμβαναν μόνο ηπαρίνη, σε 10.6% των ασθενών που ελάμβαναν τη χαμηλή δόση λαμιφιμπάνης και σε 12% των ασθενών που ελάμβαναν την υψηλή δόση λαμιφιμπάνης ($p=0.67$). Σε 6 μήνες η συχνότητα θανάτου ή OEM ήταν 13.7% στην κατηγορία της χαμηλής δόσης λαμιφιμπάνης ($p=0.03$) και 16.4% για την κατηγορία της υψηλής δόσης λαμιφιμπάνης ($p=0.45$) σε σύγκριση με το 17.9% του σκέλους ελέγχου. Παρουσιάστηκε δηλαδή σημαντική μείωση των πρωτογενών στόχων στην κατηγορία της χαμηλής δόσης της λαμιφιμπάνης, χωρίς να



παρουσιαστεί αύξηση των αιμορραγιών όπως συνέβη στην κατηγορία της υψηλής δόσης λαμιφιμπάνης. Επειδή η μελέτη αυτή ήταν «διερευνητική», σχεδιάστηκε η διεθνής μελέτη PARAGON B¹² η οποία παρουσιάστηκε πρόσφατα και έδειξε ένα μικρό όφελος της λαμιφιμπάνης, έναντι του placebo, μη στατιστικά σημαντικό στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Η ομάδα αυτή των ασθενών που είχε θετική τροπονίνη στο αίμα, φάνηκε να έχει ένα μεγαλύτερο και στατιστικά σημαντικό όφελος. Οι πληροφορίες πάντως από τις εργασίες αυτές για τη λαμιφιμπάνη δεν συνηγορούν, τουλάχιστον προς το παρόν, για την εμπορική της διάθεση.

Η μελέτη PRISM¹³ τυχαιοποίησε 3232 ασθενείς με στηθάγχη στην ηρεμία ή non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 24 ωρών από την τυχαιοποίηση, και ΗΚΓ συμβατό με ισχαιμία ή ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Όλοι οι ασθενείς θεραπεύτηκαν με ασπιρίνη και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ηπαρίνη είτε τιροφιμπάνη με συνεχή έγχυση για 48 ώρες. Σε 48 ώρες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο θάνατο, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και την υποτροπιάζουσα ισχαιμία (3.8% στην κατηγορία της τιροφιμπάνης έναντι 5.9% στην κατηγορία της ηπαρίνης, $p=0.007$). Η μείωση του θανάτου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου παρέμεινε και στις 30 ημέρες αν και όχι στατιστικά σημαντική με 7.1% μείωση στην κατηγορία του placebo και 5.8% στην κατηγορία της τιροφιμπάνης ($p=0.11$).

Η μελέτη PRISM PLUS (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms)¹⁴ τυχαιοποίησε 1915 ασθενείς λίγο υψηλότερου κινδύνου από την PRISM, με ασταθή στηθάγχη και ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις ισχαιμίας τις 12 προηγούμενες ώρες πριν την τυχαιοποίηση. Όλοι οι ασθενείς θεραπεύτηκαν με ασπιρίνη και τρία σκέλη αγωγής συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Τιροφιμπάνη μόνο, τιροφιμπάνη και ηπαρίνη, ηπαρίνη μόνο. Η τιροφιμπάνη στην ίδια δόση με τη μελέτη PRISM χωρίς την χορήγηση ηπαρίνης διακόπηκε στα πρώτα 345 περιστατικά εξαιτίας αυξημένης θνητότητας. Σε 7 ημέρες (πρωτογενής τελικός στόχος) οι ασθενείς που έλαβαν τιροφιμπάνη με ηπαρίνη παρουσίασαν μικρότερη συχνότητα θανάτου εμφράγματος του μυοκαρδίου και υποτροπιάζουσας ισχαιμίας (12.9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo και ηπαρίνη (17.9%) (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 43%). Στις 30 ημέρες παρακολούθησης, θάνατος και έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάστηκαν αντίστοιχα σε 8.7% και 11% ($p=0.03$) (μείωση σχετικού κινδύνου 30%). Τα οφέλη ήταν παρόμοια σε όλες τις υποκατηγορίες των ασθενών. Η συχνότητα σημαντικών αιμορραγιών δεν ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με τιροφιμπάνη/ασπιρίνη/ηπαρίνη έναντι εκείνων που θεραπεύτηκαν με ασπιρίνη/ηπαρίνη (4% έναντι 3%, διαφορά μη σημαντική) όπως δεν ήταν και η συχνότητα σοβαρής θρομβοκυτοπενίας (<50000 αιμοπετάλια/ml).

Στη μεγαλύτερη μελέτη (PURSUIT= Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy trial)¹⁵ 10948 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και συμπτώματα τις τελευταίες 24 ώρες πριν από την τυχαιοποίηση, με ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας ή αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων συμβατή με μυοκαρδιακή νέκρωση, τυχαιοποιήθηκαν ώστε ή να λάβουν eptafibatide (bolus ακολουθούμενη με έγχυση για 72 ώρες) ή placebo. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη και ηπαρίνη. Αρχικά υπήρξε και μια ομάδα που έλαβε χαμηλή δόση, η οποία όμως διακόπηκε μόλις διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη δόση ήταν ασφαλής. Ο



αρχικός τελικός στόχος έδειξε μια μείωση 9.6% του σχετικού κινδύνου για θάνατο ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως εκτιμήθηκε από την αρμόδια επιτροπή σε 30 ημέρες από 15.7% (placebo) σε 14.2% (eptafibatide) ($p=0.04$) ενώ δεν υπήρξε σημαντική μείωση στη θνητότητα (3.5% έναντι 3.7%, $p=0.53$). Παρουσιάστηκαν μεγαλύτερα ποσοστά αιμορραγιών και ανάγκης για μεταγγίσεις. Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναγγείωσης, υπήρξε μια σημαντική μείωση στο σύνθετο τελικό στόχο ακόμη και πριν από τη διενέργεια της αγγειοπλαστικής (1.7% έναντι 5.5%, $p<0.001$). Αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική 30 ημέρες μετά από την επέμβαση.

Τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν από τις διάφορες μελέτες με τη χρησιμοποίηση διαφορετικών αναστολέων GP IIb/IIIa ήταν αξιοπρόσεκτα σταθερά. Εντούτοις ορισμένες διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών πρέπει να δειχθούν. Ιδιαίτερα το κλάσμα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική ενώ ελάμβαναν το φάρμακο και μετείχαν στη μελέτη κυμαινόταν αρκετά. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς στη μελέτη CAPTURE¹⁰ υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική μέσα σε 18 έως 24 ώρες μετά από την τυχαιοποίηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Στη μελέτη PRISM-PLUS¹⁴ οι ασθενείς σχεδιάστηκε να υποβληθούν σε στεφανιαία αγγειογραφία σε 48 έως 96 ώρες και 35% υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική στο χρονικό διάστημα που ελάμβαναν το φάρμακο της μελέτης. Στην μελέτη PURSUIT¹⁵ η διενέργεια αγγειογραφίας και αγγειοπλαστικής αφέθηκε στη διακριτική ευχέρεια των ερευνητών και μόνο 15% των ασθενών υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ενώ ελάμβαναν το φάρμακο. Τέλος, στη μελέτη PRISM αγγειογραφία και αγγειοπλαστική μετατέθηκαν για μετά τη διακοπή του φαρμάκου (σε 48 ώρες).

Σε δύο μελέτες (CAPTURE, PRISM) τα οφέλη της φαρμακευτικής αγωγής με κάποιον αναστολέα GP IIb/IIIa, ήταν ιδιαίτερα φανερά ανάμεσα στους ασθενείς που στην εισαγωγή τους είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης T ή τροπονίνης I. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα από πληροφορίες που παρουσιάστηκαν από τις μελέτες PRISM-PLUS και PARAGON-B. Αυτή η παρατήρηση είναι σε συμφωνία με την άποψη ότι αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης αντικατοπτρίζει μικρή μυοκαρδιακή καταστροφή που οφείλεται σε έμβολα αιμοπεταλίων. Αυτοί οι ασθενείς φαίνεται να έχουν ενεργή ενδοστεφανιαία θρόμβωση που μπορεί να μειωθεί αποτελεσματικά με ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Έτσι, θεραπεία με αναστολείς GP IIb/IIIa μαζί με ασπιρίνη και ηπαρίνη πρέπει να συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ασταθή στεφανιαία σύνδρομο και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης T ή τροπονίνης I.

Πιο πρόσφατα, τέσσερις μελέτες εξέτασαν την δράση παρατεταμένης θεραπείας με από του στόματος αναστολείς GP IIb/IIIa σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο ή μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική. Μια τέτοια παρατεταμένη χορήγηση δεν έδειξε όφελος (OPUS, TIMI 14, EXCITE, SYMPHONY 1 και 2)^{2,16}. Παρουσιάστηκε μάλιστα μια μικρή αύξηση της θνητότητας στους ασθενείς που λάμβαναν από το στόμα αυτά τα φάρμακα.

Αναστολείς GP IIb/IIIa και PTCA.

Στις μεγαλύτερες μελέτες σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο το όφελος από τη θεραπεία με GP IIb/IIIa ήταν το μεγαλύτερο όταν οι ασθενείς αυτοί



υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν πιο εμφανή και στατιστικά σημαντικά στις μελέτες που έγιναν με την αμποιδεμόνη.

Η μελέτη ESPRIT¹² συμπεριέλαβε 2064 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent οι οποίοι έλαβαν υψηλή δόση επτοφιμπαστίνης έναντι placebo. Σε 48 ώρες παρουσιάστηκε μείωση του οξέος εμφράγματος από 9.2% σε 6.6% ($p=0.0013$) και του θανάτου ή μεγάλου εμφράγματος του μυοκαρδίου από 6.1% σε 3.4% ($p=0.053$). Αποτέλεσμα από μεγαλύτερο follow-up αναμένονται. Ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική σε δύο μεγάλες μελέτες (PURSUIT, PRISM+) έδειξαν σημαντική μείωση θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου 24 ώρες μετά την αγγειοπλαστική. Στην παρακολούθηση των 30 ημερών αυτή η τόση ήταν ακόμη εμφανής, όχι όμως και στατιστικά σημαντική. Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν και σε μια μελέτη με τον από του στόματος αναστολέα ξεμιλοφιμπάνη (EXCITE).

Σύμφωνα με όλες τις προηγούμενες μελέτες τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα ειδικά όταν έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I ή T². Αν σχεδιάζεται επεμβατική θεραπεία η χορήγηση των αναστολέων GP IIb/IIIa πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την αγγειοπλαστική. Σε ασθενείς στους οποίους η απόφαση να υποβληθούν σε επεμβατική θεραπεία λαμβάνεται μετά από τη διακοπή των φαρμάκων, η χορήγησή τους πρέπει να αρχίσει εκ νέου πριν από την έναρξη της αγγειοπλαστικής. Η διακοπή τους μπορεί να γίνει 12 ώρες (abciximab) ή 24 ώρες (tirofiban, eptafibatide) μετά από την ολοκλήρωση της αγγειοπλαστικής.

Φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς GP IIb/IIIa σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα νωρίς μετά την εισαγωγή τους και επακόλουθη αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη, οδηγεί σε σημαντική μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 72 ώρες από 1.7% σε 1.1%. Σε ασθενείς που συνέχισαν την φαρμακευτική θεραπεία στην PURSUIT και την PRISM+ αυτό το κέρδος παρέμεινε και μετά από 30 ημέρες^{14,15}. Επίσης στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική παρατηρήθηκε μείωση των συμβαμάτων που σχετίζονται με την επέμβαση από 8 σε 4.9% ($p=0.001$). Δεν υπήρξε επιπρόσθετη δράση της θεραπείας σε 30 ημέρες.

Αναστολείς GP IIb/IIIa και αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές είτε αυτόματα είτε κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Εντούτοις, καρδιοχειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα φάνηκε να είναι ασφαλής όταν γίνονται τακτικά οι αιματολογικές εξετάσεις που εξασφαλίζουν τον έλεγχο της επαρκούς αιμόστασης. Τα eptafibatide πρέπει να διακόπτονται πριν από την καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η eptafibatide και η tirofiban έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και έτσι τα αιμοπετάλια θα έχουν ανανήψει τουλάχιστον κατά ένα μεγάλο μέρος μέχρι την ολοκλήρωση της επέμβασης οπότε και χρειάζεται η αιμόσταση. Η abciximab έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και σε περίπτωση που μεγάλη αιμορραγία εμφανιστεί, είναι απαραίτητη η μετάγγιση φρέσκων αιμοπεταλίων¹⁷.



Συνδυασμός της θεραπείας με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και με αντιθρομβινικούς παράγοντες

Η χρησιμοποίηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ασταθή στεφανιαία σύνδρομο έχει αποδειχθεί ισάξια ή και υπερέχουσα από την κλασσική ηπαρίνη (ESSENCE, TIMI 11B, FRISC)¹⁸. Πιλοτικές μελέτες υποστηρίζουν την ασφάλεια της συνδυασμένης θεραπείας αναστολέων GP IIb/IIIa και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους. Για ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου, τιροφιμπάνη μαζί με ενοξαπαρίνη φαίνεται να είναι το ίδιο ασφαλές με τον συνδυασμό τιροφιμπάνης και κλασσικής ηπαρίνης με μια τάση μεγαλύτερη αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Πληροφορίες από τη μεγάλη μελέτη NICE-4 (National Investigators Collaborating on Enoxaparine) υποστηρίζει επίσης την ασφάλεια ενοξαπαρίνης και αμπσιξιμάμης.

Οι νεώτεροι αντιθρομβινικοί παράγοντες (ιρουδίνη και παράγωγα) έχουν χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Στην μελέτη OASIS 2 (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes 2) η λεπιρουδίνη (ανασυνδυασμένη ιρουδίνη) έδειξε ελαφρά καλλίτερα αποτελέσματα, που όμως δεν έφτασαν την στατιστική σημαντικότητα έναντι της κλασσικής ηπαρίνης. Έχουν γίνει μικρές πιλοτικές μελέτες για το συνδυασμό των φαρμάκων αυτών με τους αναστολείς GP IIb/IIIa, αλλά για την εξαγωγή συμπερασμάτων χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες.

Θεραπεία των επιπλοκών που σχετίζονται με τη χορήγηση αναστολέων GP IIb/IIIa

Με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και ειδικά με τους αναστολείς GP IIb/IIIa ο κίνδυνος αιμορραγίας σχετίζεται ξεκάθαρα με τη δόση της ηπαρίνης που χορηγείται και ειδικά δοσολογικά σχήματα έχουν προταθεί.

Στην περίπτωση αγγειοπλαστικής ενδείκνυνται δόσης ηπαρίνης 70 IU/Kg με στόχο ACT 200 - 250s. Όταν τοπικές επιπλοκές όπως σημαντικό αιμάτωμα ή συνεχιζόμενη αιμορραγία στην περιοχή της παρακέντησης εμφανιστούν, μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση.

Θρομβοκυτοπενία μπορεί να εμφανιστεί σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Η διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου επαναφέρει συνήθως τα αιμοπετάλια στις φυσιολογικές τους τιμές. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων συνιστάται μόνο στην περίπτωση της abciximab.

Τέλος, το πρόβλημα της επαναχορήγησης υφίσταται στην περίπτωση της abciximab λόγω έμφυτων ανοσολογικών μηχανισμών. Πρακτικά η καταγραφή της επαναχορήγησης έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της επαναχορήγησης συγκρινόμενης με την πρώτη χορήγηση.



**ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ
IIb/IIIa ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ**

Μελέτη	IIb/IIIa αναστολέας	Αρ ασθ.	Τελικοί στόχοι	Διάρκεια	Έκβαση	% ασθ. με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
EPIC 1994	abciximab	2099	Θάνατος, OEM, Επείγουσα επαναγγείωση, IABP	3 έτη	+	43
IMPACT II 1997	eptifibatide	4010	Θάνατος, OEM, Επείγουσα επαναγγείωση, stent	6 μήνες	+	41
RESTORE, 1997	tirofiban	2139	Θάνατος, OEM, Επείγουσα επαναγγείωση, stent	6 μήνες	±	100
CAPTURE 1997	abciximab	1265	Θάνατος, OEM, Επείγουσα επαναγγείωση	6 μήνες	+	100
EPILOG 1997	abciximab	2792	Θάνατος, OEM, Επείγουσα επαναγγείωση	1 έτος	+	68
EPISTENT 1998	abciximab	2399	Θάνατος, OEM, Επείγουσα επαναγγείωση	1 έτος	+	33
PARAGON 1998	lamifiban	2282	Θάνατος, OEM,	6 μήνες	±	100
PRISM 1998	tirofiban	3232	Θάνατος, OEM, υποτροπιάζ. ισχαιμία	30 ημ.	+	100
PRISM- PLUS 1998	tirofiban	1915	Θάνατος, OEM, υποτροπιάζ. ισχαιμία	6 μήνες	+	100
PURSUIT 1998	eptifibatide	10948	Θάνατος, OEM	6 μήνες	+	100



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ault KA, Cannon CP, Mitchell J et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 33: 634-639; 1999.
2. Alexander JH, Khatib S, Cantor W, et al. Highlights from the American College of Cardiology 48th Annual Scientific Sessions: March 7 to 10, 1999. *Am Heart J* 138: 175-90; 1999.
3. The EPIC Investigators. Use of amonoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 330: 956-961; 1994.
4. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. For the EPIC investigators. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis. *Lancet* 343: 881-886; 1994.
5. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al. Evidence for the prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 30: 149-156; 1997.
6. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparine during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 336: 1689-1696; 1997.
7. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade. *Lancet* 352: 87-92; 1998.
8. The IMPACT Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptafibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 349: 1422-1428; 1997.
9. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 96: 1445-1453; 1997.
10. CAPTURE. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 349: 1429-1435; 1997.
11. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor) heparin or both in unstable angina. *Circulation* 97: 2386-2395; 1998.
12. Kleiman NS, Califf RM. Results from late breaking clinical trial sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. *J Am Coll Cardiol* 36: 310-325; 2000
13. The PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 338: 1498-1505; 1998.
14. The PRISM PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 338: 1488-1497; 1998.
15. The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptafibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 339: 436-443; 1998.



16. SYMPHONY Investigators. Comparison of Sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomized trial. *Lancet* 335: 337-45; 2000.
17. Task force report: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 21: 1406-1432; 2000.
18. Cohen M, Derrers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 337: 447-452; 1997.



Η ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΎΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.

Δ. Ν. Νίκας

Ειδικευόμενος Καρδιολόγος
Καρδιολογικής Κλινικής ΠεΠαΓΝΙ

Το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές αιτίες εισαγωγής στα νοσοκομεία του δυτικού κόσμου. Υπολογίζεται ότι περίπου 1,5 εκ. ασθενείς νοσούν από ΟΕΜ κάθε χρόνο στις ΗΠΑ με συνολικό κόστος θεραπείας μεγαλύτερο από \$16 δις. Επίσης περισσότεροι από 1 εκ. ασθενείς εισάγονται στις Μονάδες Εμφραγμάτων με πιθανό ΟΕΜ και σε ποσοστό 30 –50% επιβεβαιώνεται η διάγνωση κατά την νοσηλεία τους.¹

Συντηρητική θεραπεία

Η αντιμετώπιση του ΟΕΜ άλλαξε ριζικά τις τελευταίες δεκαετίες. Στις αρχές του '60 η αντιμετώπιση του ΟΕΜ ήταν μόνο υποστηρικτική και η βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα (30 ημέρες) υπολογιζόταν στο 30%. Η δημιουργία των Στεφανιαίων Μονάδων Εντατικής Θεραπείας και Παρακολούθησης άλλαξαν τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με ΟΕΜ (χρησιμοποίηση β-αποκλειστών, επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση και έγκαιρη αντιμετώπιση της κοιλιακής μαρμαρυγής και κοιλιακή ταχυκαρδίας με την χρήση του ηλεκτρικού απινιδιστή) και μείωσαν την θνητότητα στο 15%.²

Θεραπεία επαναιμάτωσης

Με την εισαγωγή των θεραπευτικών μεθόδων επαναιμάτωσης και την ευρεία χρήση της ασπιρίνης στο ΟΕΜ επιτεύχθηκε η περαιτέρω ελάττωση της θνησιμότητας στο 6,5 %.

Θρομβόλυση: Οι πρώτες προσπάθειες φαρμακευτικής επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου βασίστηκαν αρχικά στην *ενδοστεφανιαία θρομβόλυση* ενώ η *ενδοφλέβια θρομβόλυση* ακολούθησε. Η ενδοστεφανιαία θρομβόλυση εγκαταλείφθηκε και σήμερα η ενδοφλέβια θρομβόλυση αποτελεί την πλέον διαδεδομένη θεραπεία στο ΟΕΜ.

Οι θρομβολυτικοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στην θεραπεία του ΟΕΜ το 1958, ενώ από το 1980 απέδειξαν την αποτελεσματικότητά τους όταν δημοσιεύτηκαν πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες που έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θρομβόλυση. Η μελέτη GISSI-1 έδειξε ελάττωση κατά 17 % της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΟΕΜ που έλαβαν στρεπτοκινάση εντός 6 ωρών από την έναρξη του πόνου. Το όφελος αυτό εξακολουθεί να υπάρχει και μετά από 1 έτος (θνησιμότητα 10,7 % στις 21 ημέρες και 17,2 % στο 1 έτος vs. 13% και 19% στην ομάδα placebo)^{3,4}. Στην μελέτη ISIS-2, η ασπιρίνη και η στρεπτοκινάση έδειξαν συνεργική



δράση όσον αφορά την ελάττωση της θνησιμότητας με όφελος που γίνεται μεγαλύτερο όσο πιο *γρήγορη* είναι η χορήγηση του θρομβολυτικού παράγοντα από την έναρξη των συμπτωμάτων⁵. Μετά-ανάλυση 9 μελετών θρομβολυτικής θεραπείας έδειξε ότι υπάρχει άμεση σχέση των ασθενών που ωφελοούνται από την θρομβόλυση με τον χρόνο που αυτή εφαρμόζεται (Πίνακας 1)⁶.

Πίνακας 1.

Ώρα	Ασθενείς που σώζονται / 1000 θρομβολύσεις
0-1	35
2-3	25
4-6	19
7-12	16

Η μεγαλύτερη ελάττωση θνησιμότητας επιτυγχάνεται όταν η επαναιμάτωση αρχίσει 60 – 90 λεπτά από την έναρξη των συμπτωμάτων. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος πρέπει η θρομβόλυση να αρχίσει στο σπίτι του ασθενούς που όμως είναι δυνατόν να δημιουργήσει προβλήματα (αιμορραγίες, αρρυθμίες). Σε μετά-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών φάνηκε ότι η *προ-νοσοκομειακή θρομβόλυση* θα άξιζε να χρησιμοποιηθεί στα αστικά κέντρα που ο χρόνος μεταφοράς στο νοσοκομείο είναι μεγαλύτερος των 30 ή 60 λεπτών (μελέτη GREAT και European Myocardial Infarct Trial, αντίστοιχα). Στο σύνολο τους οι μελέτες παρουσιάζουν ελάττωση της θνησιμότητας κατά 17%, ποσοστό σημαντικό που πρέπει όμως να συσχετισθεί με το οικονομικό κόστος εφαρμογής της μεθόδου. Ένας εναλλακτικός τρόπος για να επιτευχθεί γρήγορη επαναιμάτωση είναι η χορήγηση θρομβολυτικών που θεωρητικά τουλάχιστον επιτυγχάνουν ταχύτερη και πλέον αξιόπιστη διάνοιξη του αγγείου. Στις μελέτες GISSI-2⁷ και ISIS-3⁸ δεν φαίνεται να υπάρχει σαφής διαφορά στους δείκτες θνησιμότητας μεταξύ της αλτεπλάσης (ενεργοποιητή του πλασμινογόνου που έχει εκλεκτική δράση στο θρόμβο) και της στρεπτοκινάσης. Στην μελέτη GUSTO I ο συνδυασμός ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και ενδοφλέβιας χορήγησης ηπαρίνης υπερτερεί από τον συνδυασμό στρεπτοκινάσης και ενδοφλέβιας ή υποδόριας χορήγησης ηπαρίνης σε ασθενείς <75 ετών με πρόσθιο έμφραγμα και έναρξη χορήγησης του θρομβολυτικού φαρμάκου σε λιγότερο από 4 ώρες από την έναρξη του πόνου.⁹ Στην GUSTO -3 δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της αλτεπλάσης και της ρατεπλάσης (νεώτερος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου)¹⁰. Εκτός από την επιβίωση η χρήση θρομβολυτικών φαίνεται ότι προστατεύει την *λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (LV)*. Η προστασία συσχετίζεται με τον χρόνο που μεσολαβεί για την έναρξη της θρομβολυτικής αγωγής και έχει καλύτερα αποτελέσματα σε πρόσθιο OEM.

Παρόλο που η θρομβόλυση αποτελεί την πλέον συνηθισμένη μέθοδο θεραπείας του OEM με ανασπάσεις του ST, τα σύγχρονα θρομβολυτικά εξακολουθούν να έχουν σημαντικούς περιορισμούς. Τα χαμηλά ποσοστά επίτευξης επαναιμάτωσης, οι αιμορραγικές επιπλοκές και οι αντενδείξεις στην χρήση του θρομβολυτικού παράγοντα αποτελούν τους σημαντικότερους περιορισμούς. (Πίνακας 2)



Πίνακας 2.

Περιορισμοί της θρομβόλυσης στο OEM

1. Αποτελεσματικότητα	- Αποκατάσταση TIMI-3 ροής στο 50% των ασθενών. - Αποκατάσταση TIMI-2 ροής στο 20 % των ασθενών - Ποσοστό επανέμφραξης σε 5-10% των ασθενών
2. Αιμορραγικές επιπλοκές	- Ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 1% των ασθενών - Αιμορραγίες από το πεπτικό - Αιμορραγίες από το ουροποιητικό - Αιμορραγίες από τα σημεία παρακέντησης
3. Αντενδείξεις στην θρομβόλυση	40 % ηλικίας > 40 ετών δεν έχουν ένδειξη ή έχουν αντένδειξη θρομβόλυσης
4. Μηχανισμός δράσης	Η θρομβόλυση ΔΕΝ θεραπεύει την ασταθή πλάκα που πυροδότησε το OEM, παρά μόνο τον θρόμβο. Η στένωση του αγγείου και η ασταθής πλάκα παραμένουν με κίνδυνο νέο ισχαιμικό επεισόδιο.
5. Καρδιογενές Shock	Η θρομβόλυση ΔΕΝ έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στο καρδιογενές Shock (GUSTO I trial).

Αγγειοπλαστική: Πέντε χρόνια μετά τον Gruntzig και συνεργ.¹¹ που περιέγραψαν την πρώτη αγγειοπλαστική σε στεφανιαία αγγεία, οι Meier και συνεργ.¹² περιέγραψαν την αγγειοπλαστική ως μέθοδο επαναιμάτωσης στο OEM μετά από θρομβόλυση με στρεπτοκινάση. Σήμερα η αγγειοπλαστική στο OEM διενεργείται ως *άμεση επείγουσα μέθοδος επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου (direct PTCA)*, ως *θεραπεία διάσωσης μετά από αποτυχία της θρομβόλυσης (rescue PTCA)* και *επιλεκτικά σε μετεμφραγματική ισχαιμία ή ισχαιμία στην κόπωση (elective PTCA)*.

Το 1983 οι Hartzler και συνεργ.¹³ πρώτοι περιέγραψαν την αγγειοπλαστική, ως μέθοδο επαναιμάτωσης σε OEM που δεν είχε προηγηθεί θρομβόλυση (*άμεση αγγειοπλαστική – direct PTCA*). Στην συνέχεια η εμπειρία που αποκτήθηκε από μη τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποίησαν την αγγειοπλαστική σαν μέθοδο επαναιμάτωσης σε OEM έδειξε ότι η αγγειοπλαστική επιτυγχάνει *πιο γρήγορη και αξιόπιστη διάνοιξη* του αποφραγμένου αγγείου (αποκατάσταση TIMI-3 ροής στο 90 % των ασθενών σε σχέση με το 50-60 % στην θρομβόλυση) με μικρότερο ποσοστό στένωσης στην υπολειπόμενη βλάβη. Επίσης το παράπλευρο δίκτυο που αιματώνει περιοχές του μυοκαρδίου που δεν σχετίζονται με το έμφραγμα φαίνεται ότι αυξάνει, ενώ παρατηρούνται μικρότερα ποσοστά επανέμφραξης της υπεύθυνης για το OEM αρτηρίας. Παρατηρήθηκε λοιπόν καλύτερη αιμάτωση και ανάρρωση της



εμφραγματικής περιοχής του μυοκαρδίου σε σχέση με εκείνη που είχε παρατηρηθεί με την θρομβόλυση και υποτέθηκε ότι αυτό πιθανότητα θα οδηγούσε σε μικρότερη διάταση της αριστερής κοιλίας και θνησιμότητα. Με βάση τις γνώσεις αυτές επιχειρήθηκε η σύγκριση της αγγειοπλαστικής με την θρομβόλυση ως μέθοδος επαναιμάτωσης στο OEM.

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η αγγειοπλαστική με την θρομβόλυση (στρεπτοκινάση) σε ασθενείς με OEM οι De Boer και συνεργ. βρήκαν ότι οι εμφραγματική περιοχή, καθοριζόμενη με βάση τις τιμές απελευθέρωσης των μυοκαρδιακών ενζύμων, ήταν μικρότερη κατά 23% στην ομάδα της αγγειοπλαστικής σε σχέση με την ομάδα της στρεπτοκινάσης, ενώ παρατηρήθηκε και βελτιωμένη τμηματική και συνολική λειτουργικότητα της αρ. κοιλίας.¹⁴

Στην Ολλανδική μελέτη "Zwolle" (301 ασθ.) η θνησιμότητα ήταν μικρότερη στην ομάδα της αγγειοπλαστικής έναντι της θρομβόλυσης (PTCA: 2% έναντι της στρεπτοκινάσης: 7,4% , $P=0,02$). Η αγγειοπλαστική είχε βελτιώσει και το κλάσμα εξώθησης που μετρήθηκε πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο (EF: 48% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική vs. EF: 43% στους ασθενείς που θρομβολύθηκαν, $p<0,01$).¹⁵

Στην μελέτη PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) συγκρίθηκε η αγγειοπλαστική με την χορήγηση rt -PA σε 395 ασθενείς με OEM. Αποδείχθηκε η τεχνική υπεροχή της αγγειοπλαστικής (βατότητα αγγείου: 99%, μη σημαντικά αιμοδυναμική υπολειπόμενη βλάβη: 97%, και TIMI - 3 ροή: 94%). Οι δύο μέθοδοι όμως δεν διέφεραν όσον αφορά το συνδυασμένο τελικό αποτέλεσμα της μελέτης (θάνατος , επανέμφραγμα: *θάνατος*: 2,6 % στην PTCA vs. 6,5 % στη θρομβόλυση, NS, *επανέμφραγμα*: 2,6 % στην PTCA vs. 6,5 % στη θρομβόλυση, NS). Επίσης 6 εβδομάδες μετά το OEM το κλάσμα εξώθησης δεν διέφερε στις δύο ομάδες. Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς φαίνεται ότι ωφελήθηκαν περισσότερο από την αγγειοπλαστική (ελάττωση θνησιμότητας 2% για την PTCA vs. 10% για την θρομβόλυση, $P=0,001$)¹⁶.

Η GUSTO-IIb αποτελεί την μεγαλύτερη συγκριτική μελέτη μεταξύ θρομβολυτικής θεραπείας και αγγειοπλαστικής στο OEM. Χίλιοι εκατόν τριάντα οκτώ (1138) ασθενείς τυχαία υποβλήθηκαν, είτε σε αγγειοπλαστική (565 ασθ.) είτε σε θρομβόλυση (573 ασθ.), χωρίς σημαντικές διαφορές στα τελικά αποτελέσματα της μελέτης που ήταν: θάνατος, επανέμφραγμα και βαρύ ΑΕΕ.¹⁷

Με την χρήση του σπινθηρογραφήματος ηρεμίας πριν και μετά την επαναιμάτωση έγινε εφικτός ο υπολογισμός του μεγέθους του μυοκαρδίου που διασώζεται κατά την θρομβόλυση ή την αγγειοπλαστική (Mayo Clinic Study). Τόσο στους ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα όσο και στους ασθενείς με κατώτερο OEM, το ποσοστό του μυοκαρδίου που διασώζεται δεν διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο μεθόδων επαναιμάτωσης. Επίσης, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στο κλάσμα εξώθησης μεταξύ των δύο ομάδων τόσο κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο όσο και 6 εβδομάδες μετά από το OEM.

Συμπερασματικά λοιπόν, φαίνεται ότι η αγγειοπλαστική υπερτερεί της θρομβόλυσης όσον αφορά την πιθανότητα διάνοιξης του αγγείου σε όλες τις μελέτες, ενώ όσον αφορά το συνδυασμένο αποτέλεσμα θάνατος και επανέμφραγμα μόνο στις μελέτες που διενεργήθηκαν σε κέντρα με μεγάλη επεμβατική εμπειρία. Ενδιαφέρον



όμως προκαλεί ότι σε όλες τις μελέτες με εξαίρεση την "Zwolle", η αγγειοπλαστική δεν πρόσφερε σημαντικά οφέλη στην λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας.

Η αγγειοπλαστική με μπαλόνι, που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες που αναφέρθηκαν, σχετίζεται με μεγάλο ποσοστό επαναστένωσης (μέχρι και 40%), με αποτέλεσμα οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική κατά το OEM να έχουν μεγαλύτερη ανάγκη επαναδιάνοιξης του αγγείου στους επόμενους 12 μήνες, σε σχέση με αυτούς που θρομβολύθηκαν.

Η τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας μεταλλικής πρόθεσης (stent), κατά την αγγειοπλαστική στο OEM μειώνει την πιθανότητα επαναστένωσης. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα, η βραχυπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent μελετήθηκε στην μελέτη stent-PAMI (πολυκεντρική μελέτη με 1458 ασθενείς, σε 62 κέντρα από 12 χώρες). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αγγειογραφικώς μεγαλύτερη υπολειμματική στένωση στην ομάδα της απλής αγγειοπλαστικής σε σχέση με την ομάδα της αγγειοπλαστικής με stent. Τόσο τα άμεσα αγγειογραφικά αποτελέσματα όσο και η αγγειογραφική επανεξέταση σε 6 μήνες, έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent είχαν μεγαλύτερης διαμέτρου ενδοαγγειακό αυλό. Επίσης, οι ασθενείς που είχαν stent είχαν μικρότερα ποσοστά επαναστένωσης και απόφραξης της υπεύθυνης για το OEM αρτηρίας. Τέλος, η συνδυασμένη πιθανότητα θανάτου, νέου εμφράγματος, ΑΕΕ με σημαντικές κινητικές και διανοητικές διαταραχές και ισχαιμίας (προκαλούμενη από την ίδια στεφανιαία αρτηρία) στους 6 μήνες, ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με stent.¹⁸ Στην μελέτη αυτή τα άτομα που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent είχαν ελαφρά αυξημένη θνητότητα που όμως δεν έφτανε σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Η μελέτη FRESCO (Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions trial) έδειξε ότι η χρήση των stents βοηθά ακόμα και σε περιπτώσεις ικανοποιητικού αγγειογραφικού αποτελέσματος μετά από απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ακόμα και σε περιπτώσεις που η απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι είχε πολύ καλά αγγειογραφικά αποτελέσματα (υπολειπόμενη βλάβη < 30%) η τοποθέτηση stent ελάττωσε ακόμα περισσότερο την πιθανότητα υποτροπιάζουσας ισχαιμίας και επαναστένωσης. Το όφελος από την τοποθέτηση stent διατηρείται 6 μήνες μετά την αγγειοπλαστική. Η καθαρά μηχανική επίδραση του stent στην σταθερότητα του αγγειακού τοιχώματος κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής (αντιμετώπιση του διαχωρισμού του αγγείου), εξηγεί το βραχυπρόθεσμο όφελος, ενώ η συμμετοχή του stent στην ανακατασκευή του αγγείου (remodelling) εξηγεί πιθανώς το μακροπρόθεσμο όφελος¹⁹.

Οι μελέτες αυτές μαζί με άλλες μικρότερες (ESCOBAR, PASTA, GRAMI) που απέδειξαν την υπεροχή του stent, στην βατότητα του αγγείου και στο ποσοστό επαναστένωσης, εδραίωσε την χρήση stents σε OEM.

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με OEM που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με χρήση stent δεν φαίνεται να αυξάνει το όφελος που επιτυγχάνεται από μόνη την χρησιμοποίηση stent σύμφωνα με ανακοινωθείσα μελέτη.

Σήμερα πιστεύεται ότι η αγγειοπλαστική στο OEM του μυοκαρδίου αυξάνει την πιθανότητα επαναιμάτωσης και μειώνει τα ποσοστά ισχαιμίας κατά την ενδονοσοκομειακή παραμονή. Μειώνει την θνητότητα και το επανέμφραγμα μόνον



όταν γίνεται σε νοσοκομεία που έχουν ιδιαίτερη επεμβατική εμπειρία. Η χρήση των stent κατά την αγγειοπλαστική του OEM φαίνεται να έχει καθιερωθεί, ενώ η επιπρόσθετη χρήση IIb/IIIa αναστολέων των υποδοχέων των αιμοπεταλίων δεν φαίνεται να προσφέρει ιδιαίτερα οφέλη.

Τα βασικά *μειονέκτημα* της χρησιμοποίησης αγγειοπλαστικής στο OEM είναι η ανάγκη ύπαρξης 24ωρης ετοιμότητας ιατρικού και ειδικού νοσηλευτικού προσωπικού για την παροχή άμεσης αγγειοπλαστικής και ότι το αποτέλεσμα της μεθόδου εξαρτάται σημαντικά από την ικανότητα και εμπειρία του καθετηριαστή. Παρότι όμως η αγγειοπλαστική επιτυγχάνει ταχύτερη και πλέον αξιόπιστη επαναιμάτωση δεν φαίνεται να υπερέχει της θρομβόλυσης όσο αφορά το κλάσμα εξώθησης της LV.

Πιθανή εξήγηση για το καταρχήν παράδοξο αυτό φαινόμενο αποτελεί ο τραυματισμός που υφίστανται τα μυοκαρδιακά κύτταρα κατά την επαναιμάτωση.

Βλάβη Επαναιμάτωσης

Η επαναιμάτωση παρόλο που είναι απαραίτητη για την διάσωση του μυοκαρδίου προκαλεί περαιτέρω ιστική καταστροφή. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «*Βλάβη επαναιμάτωσης*» (*Reperfusion Injury*).²⁰ Κατά την διάρκεια της ισχαιμίας, ορισμένα κύτταρα θα νεκρωθούν και θα αποτελέσουν *τα μη βιώσιμα κύτταρα* ενώ άλλα θα υποστούν βασικές βιοχημικές και δομικές μεταβολές αλλά θα παραμείνουν *δυσνητικά βιώσιμα*. Κατά την επαναιμάτωση ορισμένα από τα δυσνητικώς βιώσιμα κύτταρα θα επιβιώσουν ενώ άλλα θα υποστούν περαιτέρω καταστροφή και θα νεκρωθούν. Η πρώτη ομάδα κυττάρων αποτελεί το ωφέλιμο έργο της επαναιμάτωσης ενώ η δεύτερη ομάδα αποτελεί την «βλάβη επαναιμάτωσης». Οι βασικοί μηχανισμοί που εξηγούν την βλάβη επαναιμάτωσης είναι ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών οξυγόνου (E.P.O.) που προκαλούν ιστικές καταστροφές και η «υπόθεση του ασβεστίου».

Κατά την σοβαρή και εμμένουσα ελάττωση της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο παρατηρούνται σημαντικές μεταβολικές διαταραχές στα ισχαιμούντα κύτταρα. Συγκεκριμένα οι μεταβολικές διαταραχές των κυττάρων χαρακτηρίζονται από έλλειψη ATP, απώλεια ιοντικής ομοιόστασης, αύξηση του εξωκυττάριου K⁺ και μεγάλο έλλειμμα γλουταθειόνης (σημαντικός ενδοκυττάριος προστατευτικός μηχανισμός από το σύνδρομο επαναιμάτωσης). Αυτά έχουν σαν συνέπεια δομική αποδιοργάνωση και κυτταρικό οίδημα.

Ελεύθερες ρίζες Οξυγόνου (E.P.O.)

Με βάση πειραματικά κυρίως δεδομένα το σύνδρομο επαναιμάτωσης σχετίζεται με την παραγωγή *Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου (E.P.O.)*²¹ κατά την φάση της επαναχορήγησης οξυγόνου στο ισχαιμούν μυοκάρδιο. Τόπος παραγωγής E.P.O. αποτελούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, το ίδιο το μυοκαρδιακό κύτταρο και το κυκλοφορούν αίμα.

Στο ενδοθηλιακό κύτταρο βασική πηγή παραγωγής E.P.O. είναι το ένζυμο δευδρογονάση/οξειδάση της ξανθίνης. Κατά την διάρκεια της ισχαιμίας η δευδρογονάση της ξανθίνης (τύπος D) μετατρέπεται μέσω ασβέστιο-εξαρτώμενων πρωτεασών σε οξειδάση της ξανθίνης (τύπος O). Στην επαναιμάτωση το



επαναχορηγούμενο οξυγόνο, μαζί με άλλες ουσίες (όπως τα προϊόντα καταβολισμού του ATP), οξειδώνονται από την οξειδάση της ξανθίνης, προς E.P.O.

Στα μυοκαρδιακά κύτταρα κατά την ισχαιμία προκαλούνται σημαντικές βλάβες στα μιτοχόνδρια. Μεγάλος αριθμός ηλεκτρονίων διαφεύγουν από την αναπνευστική αλυσίδα και αντιδρούν με το μοριακό οξυγόνο προς ανιόν του σουπεροξειδίου. Στα πρώτα στάδια της ισχαιμίας η παραγωγή εξουδετερώνεται από την ενδογενή δισμουτάση του σουπεροξειδίου. Κατά την επαναιμάτωση η ποσότητα οξυγόνου που παρέχεται είναι δυσανάλογα μεγάλη για τα αποθέματα δισμουτάσης του σουπεροξειδίου, με αποτέλεσμα οι παραγόμενες ποσότητες ανιόντος του σουπεροξειδίου να φθάνουν σε τοξικά επίπεδα. Στην κυτταρική μεμβράνη, E.P.O. παράγονται τόσο κατά την οξείδωση των πρωτεϊνών που είναι συνδεδεμένες σ' αυτή, όσο και κατά την παραγωγή πρασταγλαδινών από το αραχιδονικό οξύ μέσω του δρόμου της κυκλοοξυγενάσης (οι E.P.O. αποτελούν ενδιάμεσα προϊόντα). Επίσης E.P.O. μπορούν να παραχθούν παρουσία ελεύθερων ιόντων μετάλλου που υπάρχουν σε αφθονία στο μυοκάρδιο που ισχαιμεί, μέσω των μεταλλοκαταλυόμενες χημικές αντιδράσεις Haber-Weiss και Fenton. Κατά τις μεταλλοκαταλυόμενες χημικές αντιδράσεις Haber-Weiss και Fenton λιγότερο τοξικές E.P.O. (όπως το ανιόν του σουπεροξειδίου) αντιδρούν, παρουσία της καταλυτικής δράσης ελεύθερων ιόντων μετάλλου (κυρίως Fe και Cu), σχηματίζοντας ρίζες υδροξυλίου. Η αντίδραση αυτή δικαιολογεί την καταστροφή κυττάρων λόγω της δημιουργίας εξαιρετικά δραστικών και καταστρεπτικών E.P.O., όπως είναι οι ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου.

Στο κυκλοφορούν αίμα πηγές παραγωγής E.P.O. αποτελούν τα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα και οι κατεχολαμίνες. Τα λευκοκύτταρα προσελκύονται στον τόπο της ισχαιμίας από χημειοτακτικούς παράγοντες. Εκεί αυξάνουν γρήγορα και έντονα την παραγωγή E.P.O. μέσω ενός φαινομένου ταχύτατης κατανάλωσής οξυγόνου που είναι γνωστό ως «Αναπνευστική Έκρηξη-Respiratory Burst». Τέλος, οι κατεχολαμίνες έχουν την ικανότητα να αυτοοξειδώνονται κατά την διάρκεια της ισχαιμίας με αποτέλεσμα την παραγωγή E.P.O.. (Πίνακας 3)

Πίνακας 3.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ E.P.O.		
ΤΟΠΟΣ	ΠΗΓΕΣ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ
Ενδοθήλιο	Οξειδάση της ξανθίνης	Οξείδωση προϊόντων καταβολισμού ATP
Μυοκαρδιακό κύτταρο	Μιτοχόνδρια κυτταρική μεμβράνη	Βλάβη στην αναπνευστική αλυσίδα Αραχιδονικό οξύ
Κυκλοφορούν αίμα	Κατεχολαμίνες Λευκοκύτταρα	Αυτοοξείδωση «Αναπνευστική Έκρηξη»

"Υπόθεση Ασβεστίου"

Ένας άλλος μηχανισμός εξήγησης της βλάβης από επαναιμάτωση είναι η «Υπόθεση του Ca^{++} ». ²² Κατά την ισχαιμία και περισσότερο κατά την επαναιμάτωση



έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων συγκέντρωσης ενδοκυττάριου Ca^{++} . Στην φάση της επαναιμάτωσης καταναλίσκονται μεγάλα ποσά ενέργειας για τη διατήρηση της ομοιόστασης του Ca^{++} (ενεργοποίηση των αντλιών Na^+/K^+ και των αντλιών Ca^{++}).

Οι δύο μηχανισμοί δεν είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους. Οι Ε.Ρ.Ο. αυξάνουν τα επίπεδα ενδοκυττάριου Ca^{++} προκαλώντας τοξική βλάβη στις αντλίες μεταφοράς Ca^{++} . Από την άλλη τα αυξημένα επίπεδα Ca^{++} προάγουν την παραγωγή Ε.Ρ.Ο., προκαλώντας βλάβη στην αναπνευστική αλυσίδα του κυττάρου και ενεργοποιώντας ασβέστιο-εξαρτώμενες πρωτεάσες που ενεργοποιούν την οξειδίαση της ξανθίνης, μια από τις πιο σημαντικές πηγές παραγωγής Ε.Ρ.Ο..

Κλινικά το σύνδρομο επαναιμάτωσης χαρακτηρίζεται από αρρυθμίες επαναιμάτωσης, νέκρωση μυοκαρδίου, ελαττωμένη συσταλτικότητα (απόπληκτο μυοκάρδιο- "stunned myocardium") και μείωση ή και σταμάτημα της στεφανιαίας ροής εξαιτίας κυτταρικού οιδήματος και βλάβης του ενδοθηλίου σε αγγειακό και μικροαγγειακό επίπεδο ("no reflow" φαινόμενο).

Αντιμετώπισης της βλάβης επαναιμάτωσης

Η *έκταση* του νεκρωμένου μυοκαρδιακού ιστού σε ένα OEM αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη. Είναι επομένως απαραίτητο η θεραπεία του OEM να μη στοχεύει μόνο στη διάνοιξη του αποφραγμένου αγγείου αλλά στην διάσωση κατά το δυνατό περισσότερου μυοκαρδιακού ιστού.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την πιθανή ωφέλεια από την χορήγηση ουσιών που σαν πρώτο στόχο έχουν την μείωση του συνδρόμου επαναιμάτωσης μέσω της αναστολής παραγωγής ή της δέσμευσης των Ε.Ρ.Ο..

Σε πειραματικά μοντέλα μελετήθηκε η δράση της *δισμουτάσης του σουπεροξειδίου*^{23,24} (*SOD*) και της *καταλάσης* (*CAT*)²⁵, δύο ενζύμων που υπάρχουν ενδοκυττάρια και αποτελούν σημαντικούς φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς κατά του οξειδωτικού stress. Παρόλο που οι ουσίες αυτές απέδειξαν ότι είναι ικανές να προστατέψουν το μυοκάρδιο από το οξειδωτικό stress, τα αποτελέσματα όσον αφορά το μέγεθος της μυοκαρδιακής βλάβης ήταν διφορούμενα κατά την χορήγηση των ουσιών αυτών είτε ξεχωριστά είτε σε συνδυασμό. Η *αλλοπουρινόλη*²⁶ δρά μέσω της αναστολής της οξειδάσης της ξανθίνης και πειραματικά έχει δείχθει ότι ελαττώνει την παραγωγή Ε.Ρ.Ο. (μέθοδοι άμεσου προσδιορισμού των Ε.Ρ.Ο.) και μειώνει το ποσοστό μυοκαρδιακής βλάβης. Η *βιταμίνη Ε*²⁷ αποτελεί τον κύριο λιποδιαλυτό εκκαθαριστή Ε.Ρ.Ο. (scavenger). Σε πειραματικά μοντέλα υψηλές δόσεις φαίνεται να προστατεύουν από την βλάβη επαναιμάτωσης. Οι *ανασταλείς διαύλων Ca^{++}* αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ασβέστιο-εξαρτωμένων πρωτεάσων που αποτελούν όπως αναφέρθηκε βασικό μηχανισμό παραγωγής Ε.Ρ.Ο. Ελαττώνουν την κατανάλωση ενέργειας στις αντλίες Ca^{++} συμβάλλοντας στην βελτιωμένη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου μετά επαναιμάτωση (περιορισμός του φαινομένου "stunning"), βελτιώνουν την αιματική ροή (μείωση του "no reflow" φαινομένου) και ελαττώνουν το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής. Οι Marangelli και συνεργάτες στην μελέτη VAMI²⁸ απέδειξαν ότι η έγκαιρη ενδοφλέβια χορήγηση διλταζέμης σε ασθενείς με πρόσθιο θρομβολυθέν OEM, βελτιώνει την λειτουργικότητα της LV όπως αυτή εκτιμήθηκε με υπερηχογραφικές μεθόδους, αλλά και την κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών κατά ΝΥΗΑ, μέσω πιθανώς της ελάττωσης της μικροαγγειακής



βλάβης αλλά και της έκτασης της εμφραγματικής περιοχής. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσίευσαν και οι Sheiban I. και συνεργ.²⁹ παρατηρώντας βελτιωμένη λειτουργική ικανότητα της LV σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια διλτιαζέμη κατά την επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική σε OEM, πιθανώς λόγω περιορισμού του φαινομένου "stunning". Στην μελέτη DATA (χορήγηση διλτιαζέμης κατά την θρομβόλυση) διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική ελάττωση των κλινικών συμβαμάτων (επανεμφραγμα, ισχαιμία) στους ασθενείς που έλαβαν διλτιαζέμη, χωρίς όμως βελτίωση της βατότητας του αγγείου ή της λειτουργικότητας της LV³⁰.

Η παρουσία θειολικών ομάδων στο μόριο ορισμένων *Αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (A-MEA)* αποτελεί τον κύριο αντιοξειδωτικό μηχανισμό των φαρμάκων αυτών. Η χορήγηση καπτοπρίλης, σε πειράματα σε σκύλους έδειξε ελάττωση της εμφραγματικής περιοχής και βελτίωση της λειτουργικότητας της LV σε μοντέλο OEM και επαναιμάτωσης³¹. Οι Di Pasquale και συνεργ. καθώς και οι Kingma Jh και συνεργ. στην μελέτη CATS (Captopril And Thrombolysis Study)³² έδειξαν ότι η χορήγηση καπτοπρίλης λίγο πριν την έναρξη θρομβόλυσης συνδυάζεται με ελάττωση των αρρυθμιών επαναιμάτωσης.

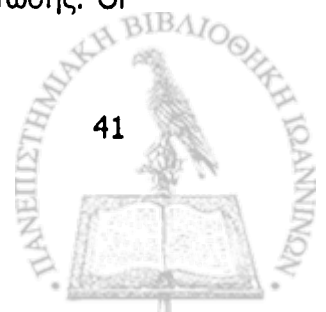
Η *N-ακετυλοκυστεΐνη* αποτελεί ισχυρό εκκαθαριστή E.P.O. λόγω παρουσίας σουλφιδριλικών ομάδων στο μόριο της. Η κύρια δράση της είναι η αποτροπή ελάττωσης ενδοκυττάρων αντιοξειδωτικών μηχανισμών (κυρίως γλουταθειόνης-GSH) αλλά έλλειψη κλινικών ερευνών περιορίζει την κλινική χρησιμότητα της.

Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση στον περιορισμό της βλάβης επαναιμάτωσης αποτελούν τα σιδηροδεσμευτικά φάρμακα, όπως η *δεσφερριόξαμίνη*. Η δράση της έγκειται κυρίως στην δέσμευση των ελευθέρων ιόντων Fe, που υπάρχουν σε αφθονία στην ισχαιμούσα περιοχή, αναστέλλοντας έτσι την μεταλλοκαταλυόμενη αντίδραση Fenton που αποτελεί όπως αναφέρθηκε βασικό μηχανισμό παραγωγής E.P.O.. Σε πειραματικά μοντέλα OEM/επαναιμάτωσης σε σκύλους αποδείχθηκε βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του μυοκαρδίου. Σε άλλα πειράματα σε ποντικούς δεν αποδείχθηκε ελάττωση της παραγωγής των E.P.O. με μεθόδους άμεσου προσδιορισμού τους.³³

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκονται πλήθος ερευνητικών αναφορών για την προστασία του επαναιματούμενου μυοκαρδίου με την χρήση *αντιφλεγμονωδών φαρμάκων*. Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα δρουν μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης με αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής προσταγλαδινών και κατεπέκταση E.P.O.. Παρόλα αυτά, φάρμακα όπως η Ιβουπροφένη δεν έχουν αποδείξει την αντιοξειδωτική τους δράση. Οι Semb A. και Vaage J.³⁴, δεν παρατήρησαν περιορισμό της εμφραγματικής περιοχής σε πειραματικό μοντέλο επαναιμάτωσης, ενώ οι Bernier M και συνεργ.³⁵ δεν επιβεβαίωσαν ελάττωση των αρρυθμιών επαναιμάτωσης σε πειράματα με απομονωμένες καρδιές ποντικών.

Το *μαγνήσιο*³⁶ συμβάλλει στην γρήγορη «ανάρρωση» του μυοκαρδίου από το stunning καθώς προάγει την γρήγορη αποκατάσταση των υψηλής ενέργειας φωσφατασών (ATP). Επίσης, συμβάλλει στην ελάττωση των αρρυθμιών επαναιμάτωσης μέσω της διατήρησης της ιοντικής ομοιόστασης του κυττάρου.

Εκτός από τους αναφερθέντες αντιοξειδωτικούς παράγοντες που ευρέως έχουν μελετηθεί και άλλοι παράγοντες βρίσκονται υπό μελέτη όσον αφορά την αντιοξειδωτική τους δράση και την προστασία από το σύνδρομο επαναιμάτωσης. Οι σημαντικότεροι από αυτούς αναφέρονται παρακάτω.



- Συνένζυμο Q
- Μαννιτόλη
- L-προπιονυλ-καρνιτίνη
- Διμέθυλο-ουρία (DMTU)
- Μονοκλωνικά αντισώματα κατά ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων
- Προβουκόλη

Στην Καρδιολογική Κλινική του Π.Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων προσπαθήσαμε να μελετήσουμε πειραματικά την αποτελεσματικότητα της συνχορήγησης Ασκορβικού Οξέος και Δεσφερριοξαμίνης στην προστασία του μυοκαρδίου από τη Βλάβη Επαναιμάτωσης, και να την συγκρίνουμε με τη χορήγηση placebo και κάθε μίας από τις παραπάνω ουσίες. Η επιλογή του συνδυασμού έγινε διότι το ασκορβικό οξύ (Vit. C) αποτελεί τον κυριότερο υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό παράγοντα και εκκαθαριστή ποικίλων μορφών E.P.O. ενώ η δεσφερριοξαμίνη (Desferal) αποτελεί ισχυρό δεσμευτή των ιόντων Fe στην περιοχή ισχαιμίας ενώ ταυτόχρονα προλαμβάνει την αυτοοξειδωση του ασκορβικού οξέος. Και οι δύο ουσίες είναι εύκολα διαθέσιμες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως κλινικά.

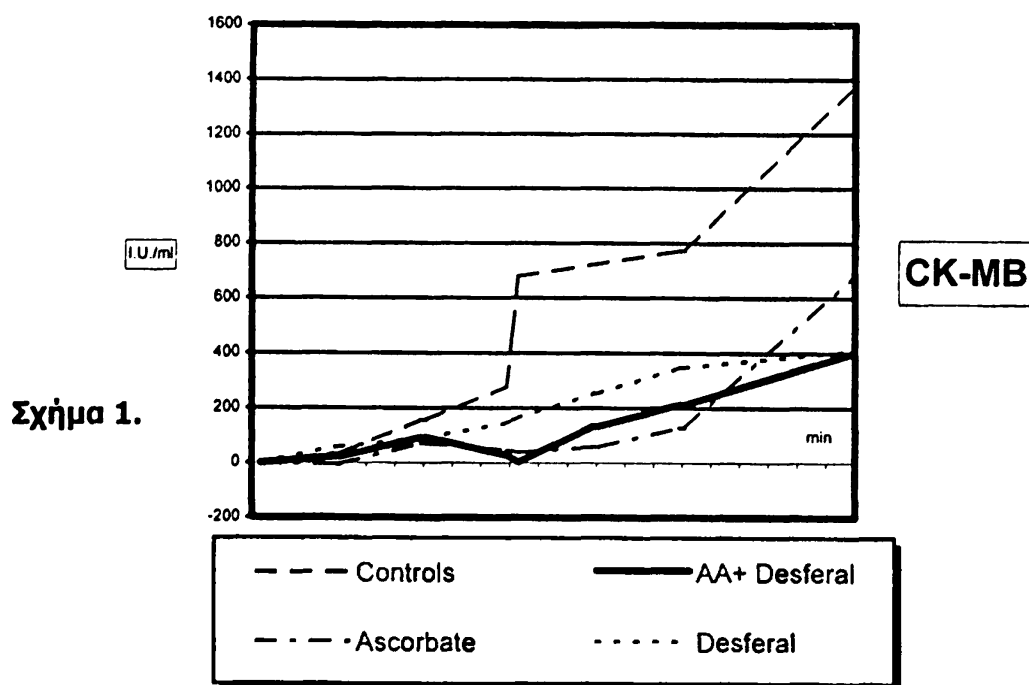
Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν 28 πρόβατα υπό γενική αναισθησία τα οποία χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: Η 1^η ομάδα έλαβε μόνο ασκορβικό οξύ, η 2^η ομάδα έλαβε μόνο δεσφερριοξαμίνη, η 3^η ομάδα έλαβε τον συνδυασμό δεσφερριοξαμίνης και ασκορβικού οξέος ενώ η 4^η ομάδα έλαβε placebo και αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου (controls).

Τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε ανοιχτή θωρακοτομή. Ακολουθούσε απολίνωση του LAD, ισχαιμία διάρκειας 45 min. και άρση της απολίνωσης με επαναιμάτωση διάρκειας 60 min. Δέκα (10) min πριν την έναρξη της επαναιμάτωσης άρχιζε η χορήγηση του διαλύματος ασκορβικού οξέος, δεσφερριοξαμίνης ή του συνδυασμού τους, ενώ στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε N/S 0,9%. Ο συνολικός χρόνος έγχυσης ήταν 20 min. Η δοσολογία ήταν 1gr δεσφερριοξαμίνη και 1,5 gr ασκορβικού οξέος. Καθόλη την διάρκεια του πειράματος γίνονταν αιμοληψίες ανά 10 min από τον στεφανιαίο κόλπο του προβάτου. Η μυοκαρδιακή βλάβη καθορίστηκε με τον προσδιορισμό των ενζύμων LDH και CK-MB. Μία επιπρόσθετη αιμοληψία γινόταν στο 1^ο min της επαναιμάτωσης (46^ο min του συνολικού πειραματικού χρόνου), προκειμένου να μετρηθούν οι μεταβολές των ενζύμων αμέσως μετά την επαναιμάτωση.

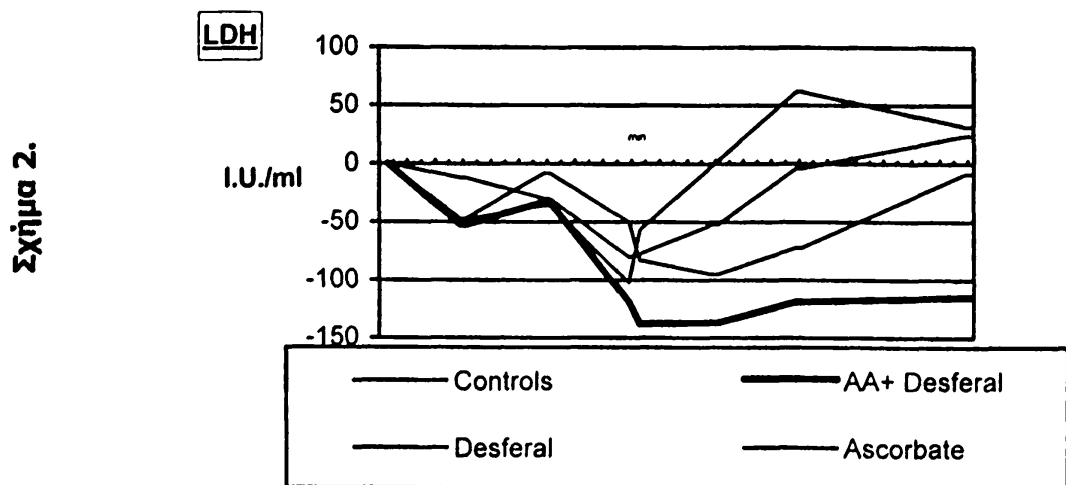
Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι όσον αφορά το 1ο min επαναιμάτωσης, παρατηρείται ελάττωση των τιμών του **CK-MB** η οποία είναι στατιστικώς σημαντική μεταξύ της ομάδας ελέγχου και συνδυασμού των αντιοξειδωτικών φαρμάκων (Vit.C και Desferal $p < 0.05$). Στις άλλες ομάδες δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα control. Οι τιμές της **LDH** παρουσιάζουν πτώση με στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα control, τόσο στην ομάδα συνδυασμού των αντιοξειδωτικών όσο και στην ομάδα που έλαβε μόνο ασκορβικό οξύ ($p < 0,05$). Παρόμοια διαφορά δεν παρατηρείται στην ομάδα που έλαβε μόνον δεσφερριοξαμίνη. Ειδικά για το 1^ο λεπτό επαναιμάτωσης στην ομάδα που δεν έλαβε προστατευτικούς αντιοξειδωτικούς παράγοντες (controls) παρατηρείται μια εντυπωσιακή, απότομη αύξηση του CK-MB. Αντίστοιχα, στον ίδιο χρόνο επαναιμάτωσης, η αύξηση αυτή δεν συμβαίνει στις



ομάδες που λαμβάνουν αντιοξειδωτικά. Ιδιαίτερα στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό αντιοξειδωτικών (ασκορβικό οξύ και δεσφερριοξαμίνη) παρατηρείται εντυπωσιακή ελάττωση των μυοκαρδιακών ενζύμων (Σχήμα 1).



Μετά **1 ώρα επαναιμάτωση** δεν παρατηρούνται στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις τιμές του **CK-MB** σε καμία από τις ομάδες. Οι τιμές της **LDH** διατηρούνται χαμηλές ακόμα και μετά 1 ώρα επαναιμάτωσης στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό των αντιοξειδωτικών φαρμάκων (στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδας Vit. C και Desferal vs. controls, $p < 0,05$) (Σχήμα 2).



Στο OEM του μυοκαρδίου τόσο η θρομβόλυση όσο και η αγγειοπλαστική που πραγματοποιείται σε Γενικά Νοσοκομεία έχουν τα ίδια αποτελέσματα ως προς την θνησιμότητα και την λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας. Και στις δύο περιπτώσεις επαναιμάτωσης, ο βασικός στόχος του περιορισμού της μυοκαρδιακής βλάβης, φαίνεται ότι **δεν** επιτυγχάνεται επαρκώς. Η διατήρηση υγιούς μυοκαρδιακού ιστού μετά την επαναχορήγηση οξυγόνου σε προηγουμένως ισχαιμούν μυοκάρδιο περιορίζεται σημαντικά από την **«Βλάβη Επαναιμάτωσης»**. Η προσπάθεια αντιμετώπισής της παρουσιάζει εξαιρετικό ερευνητικό ενδιαφέρον και θα τροποποιήσει τους τρόπους θεραπείας του OEM.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Braunwald E. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
2. De Vreede, Gorjels J, Verstaateen A: "Did prognosis after acute myocardial infarction change the past 30 years?" JACC 18: 698; 1991.
3. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial inactivity. GISSI. Lancet 1(8478): 397-402; 1986.
4. Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Lancet 2(8564): 871-874; 1987.
5. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 2(8607): 349-360; 1988.
6. B. Gersh, J. Anderson: Thrombolysis and myocardial salvage. Circulation 88: 296; 1993.
7. GISSI. The international study group. Lancet 336:65-75; 1990.
8. ISIS - 3 Collaborative group. Lancet 339:753-770; 1992.
9. The GUSTO investigators. N Eng J Med 329:673-682; 1993.
10. GUSTO III investigators. N Eng J Med 337:1118-1123; 1997.
11. Gruntzig A, Myler R, Hanna E, Turina M. Transluminal Angioplasty of coronary artery stenosis. Circulation 56:84; 1977.
12. Meyer J, Merx W, Dorr R. Sequential intervention procedures after intracoronary thrombolysis: balloon dilatation, bypass surgery, and medical treatment. Int J Cardiol 7:281-293; 1985.
13. Hartzler G, Rutherford B, McConahay D. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J 106:965-973; 1983.
14. De Boer M, Hoorntje J, Ottervanger J. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 23:1004; 1994.
15. Zijstra F, De Boer M, Beukema W, Liem A. Mortality, reinfarction, left ventricular ejection fraction and costs following reperfusion therapies for acute myocardial infarction. Eur Heart J 17:382-387; 1996.
16. Grines C, Browne K. A comparison of Immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Eng J Med 328:673-679; 1993.



17. GUSTO IIb Angioplasty substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 336:16212-1628; 1997.
18. Stone G, Brodie B, Griffin J. Clinical and angiographic follow-UP after primary stenting in acute myocardial infarction: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot study. *Circulation* 30:1548-1554; 1999.
19. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. 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* 31(6): 1234-1239; 1998.
20. Maxwell S, Lip G. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 58:95-117; 1997.
21. Zweier J, Flaherty J. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischaemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci* 84:1404-1407; 1987.
22. Kususoka H, Korestone Y, Chacko V. Excitation – contraction coupling in post ischaemic myocardium. Does failure activator calcium transients underlie stunning? *Circulation Res* 66:1268-1276; 1990.
23. Ambrosio G, Becker L. Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: insights into pathophysiology of the reperfusion injury. *Circulation* 74:1424-1433; 1986.
24. Uraizee A, Reimer K, Murry C, Failure to SOD to limit size of myocardial infarction after 40 minutes of ischaemia and 4 days of reperfusion in dogs. *Circulation* 75:1237-1248; 1987.
25. Naslund U, Haggmark S, Johansson G. SOD and catalase reduce infarct size in a porcine myocardial occlusion-reperfusion model. *J Mol Cell Cardiol* 1077-1084; 1989.
26. Godin D, Bhimji S. Effects of allopurinol on myocardial ischaemic injury induced by coronary artery ligation and reperfusion. *Biochemistry Pharmacology* 36:2101-2107; 1987.
27. Petty M, Dow J, Grisar J. Effect of a cardiospecific alpa-tocopherol analogue on reperfusion injury in rats induced by myocardial ischaemia. *Eur J Pharmacol* 192:383-388; 1991.
28. Marangelli V, Memmola C, Brigiani MS, Boni L, Biasco MG, Scrutinio D, Iliceto S, Rizzon P Early administration of verapamil after thrombolysis in acute anterior myocardial infarction. Effect on left ventricular remodeling and clinical outcome. VAMI Study Group. Verapamil Acute Myocardial Infarction. *Ital Heart J* 1:336-43; 2000.
29. Sheiban I, Tonni S, Chizzoni A, Marini A, Trevi G. Recovery of left ventricular function following early reperfusion in acute myocardial infarction: a potential role for the calcium antagonist nisoldipine. *Cardiovasc Drugs Ther* 11(1):5-16; 1997.
30. Theroux P, Gregoire J, Chin C, Pelletier G, de Guise P, Juneau M. Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction. Diltiazem as adjunctive therapy to activase (DATA) trial. *J Am Coll Cardiol* 32:620-8; 1998.



31. Mehta P, Przyklenk K, Kloner R. Cardioprotective effects of captopril in myocardial ischaemia, ischaemia/reperfusion and infarction. *Eur Heart J* 11:94-99; 1990.
32. Kingma JH, van Gilst WH, Peels CH, Dambrink JH, Verheugt FW, Wielenga RP. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *Eur Heart J* 15(7): 898-907; 1994.
33. Shuter S, Davies M, Garlick P. Studies on the effects and inhibitors of radical generation on free radical production in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Free Rad Res Commun* 9:223-232; 1990.
34. Semb AG, Vaage J. Oxygen free radical-induced injury in isolated rat hearts: effects of ibuprofen and BW 755c. *Scand J Clin Lab Invest* 51(4): 377-83; 1991.
35. Bernier M, Alyea EP, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias are not prevented by ibuprofen in isolated rat heart. *Free Radic Biol Med* 8(6): 515-521; 1990.
36. Woods K. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 32:3-10; 1991.



ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Ι.Α. Γουδέβενος

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου σε γυναίκες >65 ετών και μια από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας. Ευθύνονται για περίπου 250.000 καρδιαγγειακά επεισόδια ετησίως και για περίπου διπλάσιο αριθμό στεφανιαίων επεισοδίων. Η μελέτη του Framingham και η MONIKA έχουν δείξει ότι τα ποσοστά στεφανιαίας θνητότητας ήταν χαμηλότερα στις γυναίκες από εκείνα στους άνδρες της ίδιας ηλικίας. Στη μελέτη MONIKA τα στεφανιαία επεισόδια στις γυναίκες σε σχέση με αυτά στους άνδρες ήταν 3:1. Επακόλουθες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαίωσαν αυτό το συγκριτικό πλεονέκτημα των γυναικών έναντι των ανδρών.

Στεφανιαία επεισόδια συμβαίνουν σ' άνδρες <55 ετών αλλά σπάνια στις γυναίκες <55 ετών. Οι γυναίκες υστερούν των ανδρών στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) κατά 10 έτη και κατά 20 έτη στις εκδηλώσεις ΕΜ. Μετά την ηλικία των 50 το φυλετικό χάσμα αρχίζει να κλείνει. Τα επεισόδια της ΣΝ αυξάνουν με την ηλικία αλλά η κλίση της καμπύλης είναι πιο απότομη στις γυναίκες. Η σχέση ανδρών προς γυναίκες για ΣΝ είναι 3.0 προεμμηνοπαυσιακά, 1.9 μεταξύ 55-64 ετών και 1.5 μεταξύ 75-84 ετών. Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για το κατά πόσο το φύλο ευθύνεται για τις διαφορές στην κλινική παρουσία, την έκβαση και την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων της ΣΝ.

Πρόσφατα, ο όρος «οξύ στεφανιαίο σύνδρομο» χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα φάσμα παθήσεων που περιλαμβάνει την ασταθή στηθάγχη, το non Q ΕΜ (που συνήθως εμφανίζεται χωρίς ανάσπαση του ST) και το Q ΕΜ (που γενικά εμφανίζεται με ανάσπαση του ST). Η ΣΝ στις γυναίκες εκδηλώνεται 10 έτη αργότερα από ότι στους άνδρες και το ΕΜ 20 έτη αργότερα. Οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και non Q ΕΜ συχνά παρουσιάζονται με τον ίδιο τρόπο και ο διαχωρισμός μεταξύ των δύο καταστάσεων γίνεται μετά παρέλευση ωρών μέχρις ότου έχουμε στη διάθεσή μας τα αποτελέσματα των καρδιακών ενζύμων.

Παρότι οι γυναίκες με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχουν χειρότερη έκβαση από τους άνδρες αυτή η διαφορά οφείλεται στις διαφορές των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών και κυρίως στη μεγαλύτερη ηλικία.

Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου (ΕΜ)

Οι γυναίκες έχουν λιγότερες πιθανότητες να υποστούν ΕΜ, αλλά όταν το υποστούν τους συμβαίνει σε μεγάλη ηλικία. Η μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα που συνοδεύει αυτή την περίπτωση αποδίδεται σε συνυπάρχουσες παθήσεις (διαβήτης, υπέρταση, περιφερική αγγειοπάθεια).



Μικρές μελέτες έχουν δείξει ότι η θνητότητα στις γυναίκες ηλικίας <75 ετών ήταν διπλάσια εκείνης των ανδρών αντίστοιχης ηλικίας. Ο σκοπός πρόσφατης εργασίας ήταν να επιβεβαιώσει αυτή την υπόθεση (1). Παραδοσιακή προσέγγιση είναι να συγκρίνονται άνδρες και γυναίκες μετά προσαρμογή (adjustment) για την ηλικία και άλλες μεταβλητές. Οι νεαρότερες γυναίκες (<65-70 ετών) με ΕΜ ίσως αποτελούν ξεχωριστή ομάδα όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου και την παθοφυσιολογία. Αναλύθηκαν δεδομένα από 384.878 ασθενείς (155.565 γυναίκες) ηλικίας 30-89 ετών που είχαν νοσηλευθεί για ΕΜ την περίοδο 1994-1998. Η συνολική θνητότητα στη διάρκεια της νοσηλείας ήταν 11.5% (16.7% για τις γυναίκες και 11.5% για τους άνδρες). Οι διαφορές στα δύο φύλα ποίκιλαν ανάλογα με την ηλικία. Μεταξύ των ασθενών ηλικίας <50 ετών η θνητότητα ήταν διπλάσια στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Η διαφορά αυτή μειωνόταν με την αύξηση της ηλικίας και μετά τα 74 έτη δεν υπήρχε σημαντική διαφορά. Ο μοναδικός περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν ότι μόνο 16% των γυναικών είχε ηλικία <60 ετών και <10% ηλικία <50 ετών. Αυτές οι γυναίκες είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου (διαβήτη, υπέρταση, προηγούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό). Παρουσιάσθηκαν στο νοσοκομείο αργότερο και είχαν περισσότερες μη διαγνωστικές μεταβολές στο ΗΚΓ. Περισσότερες γυναίκες στην εισαγωγή τους ήταν υποτασικές, ταχυκαρδικές, σε καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιογενές shock. Είχαν μικρότερη πιθανότητα να πάρουν ασπιρίνη, β-αναστολείς, θρομβολυτική θεραπεία, PTCA και CABG. Ούτε όμως οι συνυπάρχουσες παθήσεις, ούτε το μικρό ποσοστό χορήγησης θεραπείας εξηγεί τις διαφορές στη θνητότητα. Πιθανολογείται κάποια υπερπηκτική κατάσταση ή αγγειόσπασμος που πυροδοτεί ΕΜ στις νεαρές γυναίκες με μικρότερη στένωση στις στεφανιαίες αρτηρίες απ' ό,τι στους άνδρες ή στις ηλικιωμένες γυναίκες. Το εντυπωσιακό είναι ότι όλες οι νεαρές γυναίκες με ΕΜ κάπνιζαν. Η άσχημη έκβαση μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη παράπλευρης κυκλοφορίας. Αξιοσημείωτο απ' αυτή τη σειρά είναι η υποχρησιμοποίηση βασικών φαρμάκων και η υψηλή θνητότητα παρά το 50% non-Q ΕΜ. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες υποεκτιμούν την απαράδεκτα υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα που ακόμη έχει το ΕΜ.

Το σπουδαίο κλινικό μήνυμα αυτής της μελέτης είναι ότι οι νεαρές γυναίκες με οξύ ΕΜ έχουν ψηλότερα ποσοστά ενδονοσοκομειακού θανάτου από τους άνδρες της ίδιας ηλικίας. Όσο νεαρότερης ηλικίας οι ασθενείς τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο έχουν οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι νεαρές γυναίκες με ΕΜ αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου και χρειάζεται ειδική μελέτη.

Στην GUSTO IIb (3.662 γυναίκες και 8.480 άνδρες, το profile ανδρών και γυναικών ήταν ίδιο. Οι γυναίκες ήταν περισσότερο πιθανόν να έχουν ασταθή στηθάγχη από ΕΜ (adjusted OR 1.51, 95% CI 1.34-1.69, $p < 0.001$) και ήταν οι πιο ηλικιωμένες με μεγαλύτερη συχνότητα ΣΚΑ (10.2% vs 6.1%) και διαφορετικό profile κινδύνου (συχνότερα υπέρταση, διαβήτης, χοληστερόλη, λιγότερο καπνίστριες, προηγηθέντα ΕΜ και επεμβάσεις επαναγγείωσης).

Στις στεφανιογραφίες, οι γυναίκες με ασταθή στηθάγχη είχαν λιγότερες νοσούσες αρτηρίες από τους άνδρες και δεν είχαν περισσότερη στένωση (30.5% vs 13.9%).

Στις 30 ημέρες η συχνότητα των επεισοδίων (θάνατος/ΕΜ) ήταν σημαντικά μικρότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες με ασταθή στηθάγχη (συμβάματα OR 0.65, $p = 0.002$).

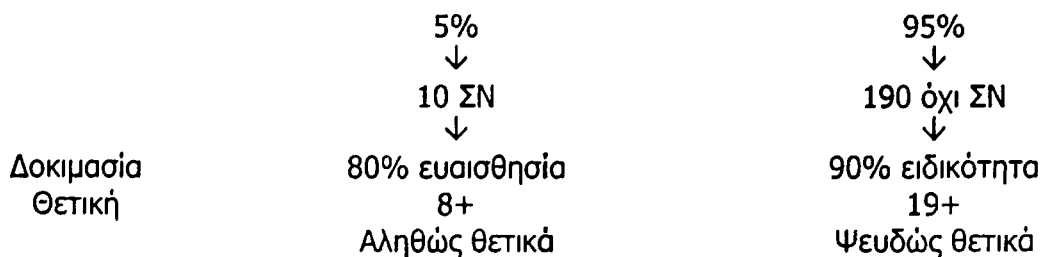


Από την μετα-ανάλυση των μελετών που χορηγήθηκε θρομβόλυση, η θνητότητα στις 35 ημέρες είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες είτε με θρομβόλυση (14% έναντι 8%) είτε χωρίς θρομβόλυση (16% έναντι 10%). Η αντιμετώπιση δεν πρέπει να διαφέρει από εκείνη των ανδρών. Η θρομβόλυση μειώνει σημαντικά τη θνητότητα και στα δύο φύλα. Οι γυναίκες βρίσκονται σε ψηλότερο απόλυτο κίνδυνο για θάνατο και έτσι η αναλογική μείωση της θνητότητας μεταξύ των γυναικών ήταν ελαφρά μικρότερη αλλά όχι σημαντικά μικρότερη, ενώ οι μειώσεις των απόλυτων κινδύνων ήταν ίδιες και στα δύο φύλα. Οι β-αναστολείς βοηθούν περισσότερο τις γυναίκες από τους άνδρες αλλά υποχρησιμοποιούνται συχνότερα.

Δοκιμασία κόπωσης (ΔΚ)

Τα δεδομένα όσον αφορά τη ΔΚ σε γυναίκες και ηλικιωμένους (>75 ετών) είναι λίγα. Υπ' αυτή την έννοια οι περιορισμοί της σ' αυτούς τους πληθυσμούς αντικατοπτρίζεται από τη χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα των μεταβολών του ST. Όπως με όλες τις διαγνωστικές δοκιμασίες η προγνωστική τους αξία εξαρτάται από τον επιπολασμό της νόσου στον πληθυσμό που θα ελεγχθεί. Όταν χρησιμοποιούνται σε πληθυσμούς με χαμηλό ποσοστό ΣΝ όπως ασυμπτωματικά άτομα ή γυναίκες, αυτές οι δοκιμασίες αναμένονται να έχουν χαμηλή προγνωστική αξία και η πλειοψηφία των θετικών αποτελεσμάτων να οφείλεται σε ψευδώς θετικές αποκρίσεις (Σχήμα).

Επιπολασμός Στεφανιαίας Νόσου: 5%
200 άτομα



Προγνωστική ακρίβεια: 8/27 (30%)

Σχήμα. Επίδραση του επιπολασμού της νόσου στην προγνωστική ακρίβεια μιας διαγνωστικής δοκιμασίας.

Ρουτίνα χρήση ΔΚ σε τελείως ασυμπτωματικά άτομα δεν συνιστάται. Σε ασυμπτωματικούς άνδρες >40 ετών και γυναίκες >50 ετών με ≥ 1 παράγοντα κινδύνου η ΔΚ μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά πιο επιθετική παρέμβαση ή την ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο ύπαρξης μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Πρόσφατη μετανάλυση (2) δοκιμασιών κόπωσης για εντοπισμό ΣΝ στις γυναίκες έδειξε ότι αυτές οι δοκιμασίες (τάπητας, σπινθηρογράφημα, υπέρηχοι) έχουν μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα. Παρότι η ακριβής αιτία για μειωμένη ακρίβεια της ΔΚ στις γυναίκες δεν είναι γνωστή, είναι πιθανό ότι διαφορές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ορμονικές διαφορές, λειτουργία μικρού διαμετρήματος αγγείων και το μέγεθος της καρδιάς μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο. Η ΔΚ δεν πρέπει να



αποθαρρύνεται στις γυναίκες αλλά τα αποτελέσματα χρειάζονται προσεκτική ερμηνεία.

Ασταθής Στηθάγχη

Η περισσότερη κλινική πληροφόρηση για ασταθή στηθάγχη προέρχεται από τη μελέτη TIMI II (που εξέτασε τη χρήση t-PA και αιματηρών στρατηγικών στα ΟΣΣ) και από το TIMI II Registry. Στη μελέτη TIMI IIIB (ασταθή στηθάγχη ή non Q EM) οι 497 γυναίκες συγκρινόμενες με 976 άνδρες ήταν πιο ηλικιωμένες, είχαν μεγαλύτερη συχνότητα υπέρτασης και διαβήτη, έπαιρναν περισσότερα καρδιολογικά φάρμακα (ειδικά ασπιρίνη), είχαν λιγότερο σοβαρή στεφανιαία νόσο και μεγαλύτερο κλάσμα εξώθησης στην αγγειογραφία ($62 \pm 12\%$ vs $57 \pm 13\%$) (3). Παρουσιάζονταν όμως με συμπτώματα ίδιας συχνότητας διάρκειας και μορφής $\downarrow$ ST με αυτά των ανδρών. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές από τα αποτελέσματα της συντηρητικής θεραπείας.

Οι εκβάσεις σχετίζονταν περισσότερο με τη σοβαρότητα της νόσου και όχι με το φύλο. Τα ποσοστά καρδιακού καθετηριασμού, τα ποσοστά επαναγγείωσης και οι συνοδές θνητότητες ήταν ίδιες για άνδρες και γυναίκες.

Σε μια υπομελέτη της μελέτης FRISC I (χορήγηση φραγκμίνης σε ασταθή στηθάγχη) εκτιμήθηκε η προγνωστική αξία πρώιμης ΔΚ και τα επίπεδα της τροπονίνης T σε 778 άνδρες και 395 γυναίκες με ασταθή στηθάγχη (4).

Με βάση τα αποτελέσματα της ΔΚ, οι ομάδες διακρίθηκαν σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου και οι αντίστοιχες συχνότητες συμβαμάτων στους 6 μήνες (καρδιακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου) ήταν 1%, 9% και 19% αντίστοιχα για τις γυναίκες και 8%, 14% και 20% αντίστοιχα για τους άνδρες. Οι ασθενείς που δεν ήταν σε θέση να ασκηθούν είχαν παρόμοια ποσοστά με τις υψηλού κινδύνου ομάδες. Τα επίπεδα τροπονίνης T διακρίθηκαν σε 3 ομάδες: <0.06 , $0.06-0.19$ και ≥ 0.2 $\mu\text{g/l}$ με συχνότητα συμβαμάτων 1%, 10% και 18% αντίστοιχα στις γυναίκες και 9%, 14% και 18% αντίστοιχα στους άνδρες.

Τα μεικτά αποτελέσματα ΔΚ και TnT αναγνώρισαν μια ομάδα χαμηλού κινδύνου με ποσοστό συμβαμάτων 3% στον ανδρικό πληθυσμό και καθόλου συμβάματα στο γυναικείο πληθυσμό.

Παρατηρούμε δηλ. ότι τόσο η ΔΚ όσο και τα επίπεδα της TnT αναγνωρίζουν ενδιάμεσου και ψηλού κινδύνου ασθενείς με παρόμοια ποσοστά σ' άνδρες και γυναίκες. Όσον αφορά τους άνδρες υπάρχουν δυσκολίες στην αναγνώριση χαμηλού κινδύνου. Μόνο όταν χρησιμοποιήθηκαν μαζί η ΔΚ και η TnT υπήρχε η δυνατότητα αναγνώρισης μιας μικρής ομάδας με σχετικά χαμηλό κίνδυνο (3%). Αυτή η ομάδα ήταν μικρή ($n=34$) που σημαίνει ότι οι άνδρες συνιστούν ένα σχετικά ομοιογενή ψηλού κινδύνου πληθυσμό. Μεταξύ των γυναικών ήταν δυνατό να αναγνωρισθεί ομάδα χαμηλού κινδύνου είτε με ΔΚ είτε με TnT. Και οι δύο μέθοδοι μαζί αναγνώρισαν ομάδα χωρίς κανένα επεισόδιο (θάνατο ή EM) κατά την παρακολούθηση για 6 μήνες.

Αντίθετα, οι γυναίκες ήταν πιο ηλικιωμένες, είχαν πιο συχνά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και χρησιμοποιούσαν πιο συχνά διουρητικά –τρεις καλά γνωστοί δείκτες φτωχής πρόγνωσης. Επιπλέον, η ενδιάμεσου ή ψηλού κινδύνου ομάδες που αναγνωρίστηκαν από τη ΔΚ ή τα επίπεδα TnT είχαν ίδια ποσοστά συμβαμάτων σε άνδρες και γυναίκες.



Φαίνεται λοιπόν ότι οι γυναίκες αποτελούν περισσότερο ετερογενή πληθυσμό από τους άνδρες που μάλλον οφείλεται στο υψηλότερο ποσοστό γυναικείου πληθυσμού με λίγη ή καθόλου αθηρωσκληρωτική στις στεφανιαίες αρτηρίες τους.

Σε πρόσφατες οδηγίες (5) για την αντιμετώπιση της ασταθούς στηθάγχης και του non Q EMI συστήνεται ότι οι γυναίκες πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και οι άνδρες. Συνεπώς πρέπει να παίρνουν ασπιρίνη και οι ενδείξεις για αναιμακτικές και αιματηρές δοκιμασίες και τα αποτελέσματα της επαναγγείωσης να είναι τα ίδια.

Αγγειοπλαστική

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών παραμένει η συχνότερη εκτελούμενη επέμβαση σε γυναίκες ηλικίας >65 ετών. Πολυάριθμες μελέτες που αξιολόγησαν τις επεμβάσεις επαναγγείωσης (CABG-PTCA) έχουν δείξει υψηλότερα ποσοστά θνητότητας ή σοβαρών επιπλοκών στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Καθαρή εξήγηση γι αυτή τη φυλετική διαφορά δεν υπάρχει αλλά η μεγαλύτερη ηλικία και οι συνοδές παθήσεις (υπέρταση, διαβήτης) και το μικρό μέγεθος αγγείων στις γυναίκες φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο.

Αγγειοπλαστική σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο για τις ακόλουθες επιπλοκές. Θάνατο (μέχρι 5.4%), εμφραγμα μυοκαρδίου (μέχρι 9%), ανάγκη για επείγουσα ενέχιση (μέχρι 12%) και επαναστένωση (μέχρι 42%). Η είσοδος των stents και η χρήση νέων ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών όπως η τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη και οι αναστολείς των IIb/IIIa αναστολέων έχει βελτιώσει τη βραχεία και τη μακροπρόθεσμη έκβαση.

Μία όμως πιο ζεστή ματιά σε πρόσφατες κλινικές μελέτες φαίνεται ότι τα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά όσον αφορά τη ευνρική δράση της PTCA στις γυναίκες. Ανασκόπηση από τη Mayo Clinic 3.014 ασθενών (94 γυναίκες) με ασταθή στηθάγχη έδειξε ότι οι γυναίκες είχαν ίδια πρώιμα και αργότερα αποτελέσματα με τους άνδρες.

Τα αποτελέσματα μετά 5 χρόνια παρακολούθηση από τη μελέτη BARI όπου 2000 ασθενείς (25% γυναίκες) είχαν τυχαίοποιηθεί σε CABG και PTCA έδειξε ότι οι γυναίκες είχαν ίδια θνητότητα με τους άνδρες (13% και 12% αντίστοιχα). Ήταν πιο ηλικιωμένες από τους άνδρες (64 ετη έναντι 60 ετών των ανδρών), είχαν συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια (14% έναντι 7%), συχνότερα υπέρταση και διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και περισσότερο συχνά ασταθή στηθάγχη (% έναντι 61%) (5). Η έκταση της ΣΝ (αριθμός βλαβών, εγγύς στενώσεις) ήταν παρόμοια και στα δύο φύλλα αλλά οι γυναίκες είχαν καλύτερη λειτουργία αριστερής κοιλίας.

Αναλύοντας την υποομάδα της αγγειοπλαστικής οι γυναίκες υποβλήθηκαν στην επέμβαση για την πολυαγγειακή νόσο σε περισσότερες συνεδρίες ενώ οι άνδρες τελείωναν σε μια συνεδρία.

Οι γυναίκες σαν ομάδα είχαν πιο συχνά πλήρη επαναγγείωση και συνεπώς στατιστικά μετρήσιμη καλύτερη όψιμη έκβαση. Αυτά τα ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με ευρήματα από πολυκεντρικές και μη τυχαίοποιημένες μελέτες που έχουν δείξει ότι οι γυναίκες έχουν χειρότερη έκβαση σε σχέση με τους άνδρες μετά από αγγειοπλαστική.

Η έκβαση όμως της αγγειοπλαστικής φαίνεται να βελτιώνεται στις γυναίκες συγκριτικά με τα πρώτα χρόνια και να είναι τώρα ίδια ή και πιο επιτυχημένη και από αυτή των ανδρών. Η περισσότερο πλήρης επαναγγείωση φαίνεται να είναι ο



κυριότερος παράγων. Στη μελέτη BARI η αγγειοπλαστική σε πολλές βλάβες έγινε πιο συχνά στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και με μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας. Στην ομάδα όμως του CABG το ποσοστό επιπλοκών ήταν μεγαλύτερο στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική παραπονιούνται συχνότερα για στηθάγχη ένα εύρημα που παραμένει ανεξήγητο με δεδομένη την πλήρη επαναγγείωση και με τη γνώση ότι οι γυναίκες εμφανίζονται συχνότερα με άτυπο πόνο ή σιωπηλή ισχαιμία.

Στη μελέτη PAMI (πρωτογενής αγγειοπλαστική στο οξύ EM) οι γυναίκες είχαν 4 φορές μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα στο t-PA σκέλος αλλά και την ίδια θνητότητα στο σκέλος της αγγειοπλαστικής (6,7). Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών μπορεί να αποδοθούν στις μικρότερου μεγέθους αρτηρίες των γυναικών. Σε ανακοίνωση της μελέτης PAMI stent βρέθηκε ότι η ηλικία και το φύλο ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη θνητότητα στις 30 μέρες (8). Άλλες όμως μελέτες και μια πρόσφατη έδειξαν ότι η αυξημένη θνητότητα στις γυναίκες ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας (9). Στην ίδια μελέτη 62 γυναίκες – 120 άνδρες ή θνητότητα ήταν ψηλότερη στις γυναίκες στις 30 ημέρες (10% έναντι 0.9%, $p < 0.05$) και στους 6 μήνες (15% έναντι 4.4% $p < 0.05$). Στο οξύ EM αποκτά μεγαλύτερη σπουδαιότητα όταν κοιτάξουμε την έκβαση με τη χρήση stents έναντι της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι. Στους άνδρες το όφελος που προσφέρουν τα stents έναντι της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι είναι εκπληκτικά. Τον μεν ενδονοσοκομειακό επανέμφραγμα που κυμαίνεται περίπου στο γύρω 15% βελτιώθηκε ελάχιστα με τα stents αλλά η επαναστένωση στους 6 μήνες μειώθηκε από 30% στο 10%. Αντίθετα στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκε όφελος από τη χρήση των stents στο οξύ έμφραγμα.

Ο μαγικός αριθμός για το μέγεθος του αγγείου είναι 2.75 mm. Το όφελος από τη τοποθέτηση stents σε γυναίκες με διάμετρο αυλού 3 mm είναι το ίδιο με το όφελος ανδρών με διάμετρο αυλού 3 mm. Η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες που πήραν stents συγκριτικά με τους άνδρες διότι τα stents δεν "δουλεύουν" καλά στις μικρού μεγέθους αρτηρίες.

Συνοψίζοντας οι γυναίκες είναι πιο ηλικιωμένες από τους άνδρες πάσχουν συχνότερα από συνοδές παθήσεις, προσέρχονται αργότερα για ιατρική βοήθεια, υποβάλλονται λιγότερο σε διαγνωστικές εξετάσεις και θεραπευτικές επεμβάσεις και έχουν χειρότερη έκβαση. Το αν το φύλο αυτό καθαυτό είναι προγνωστικός δείκτης παραμένει αβέβαιο.

Κλινικό όφελος από τη χρήση ανταγωνιστών των GPIIb/IIIa

Ανάλυση τριών μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (4.824 άνδρες, 1.711 γυναίκες) αγγειοπλαστικής (EPIC, EPILOG, EPISTENT) που χορηγήθηκε αμπσιξιμάμη (Reo Pro) έδειξε ότι η συχνότητα των καταληκτικών σημείων (θάνατος, EM ή επείγουσα επαναγγείωση) στις 30 ημέρες μειώθηκε από 11.3% σε 5.8% ($p < 0.001$) στους άνδρες και από 12.7% σε 6.5% στις γυναίκες. Τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια ήταν 4.7% vs 6.7% στις γυναίκες (placebo vs Reopro) και 2.7% vs 1.3% στους άνδρες. Αντίστοιχα ποσοστά για τα ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια ήταν 4.7% vs 6.7% στις γυναίκες και 2.3% vs 2.2% στους άνδρες.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vacarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 341: 217-225; 1999.
2. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 83: 660-666; 1999.
3. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndrome: a report from TIMI IIIB JACC 30:141; 1997.
4. Sälstrom K, Lindahl B, Swahn E and the Frisk Study Risk Stratification in Unstable CAD. *JACC* 35: 791-800; 2000.
5. Braunwald E. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation MI. *Circulation* 102:1193-209; 2000.
6. Stone G, Grines CL Brown KF, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute MI. *Am J Cardiol* 75:987-992; 1995.
7. Jacobs AK, Kesley SF, Brooks MM et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization. *Circulation* 98:1279-85; 1998.
8. Azar RR, Waters DD, McKay RG et al. Short- and medium term outcome differences in women and in men after PTCA for acute MI. *Am J Cardiol* 85:675-9; 2000.
9. Grines CL, Browne KR, Marco L, et al for the PAMI study group. A comparison of primary angioplasty with thrombolytic therapy for acute MI. *N Engl J Med* 328: 673-9; 1993.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ ΣΕ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ. ΜΕΛΕΤΗ TRUCS.

Χ.Σ. Στρούμπης

Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης,
Καρδιολογικής Κλινικής ΠεΠΑΓΝΙ

Εισαγωγή

Οι ατομικές ανάγκες των ασθενών ποικίλουν ευρέως, το ίδιο και οι μέθοδοι αγωγής που προτιμώνται από διαφορετικούς ιατρούς. Γενικά όμως, στην ασταθή στηθάγχη συνιστάται ομόφωνα, εκτός εάν υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις, ασπιρίνη, νιτρώδη και β-αποκλειστές (μαζί με ανταγωνιστές ασβεστίου σε επιμονή των συμπτωμάτων ή αντί αυτών σε αντένδειξη β-αποκλειστών ή σε στηθάγχη Prinzmetal). Μολονότι υπάρχουν διαφωνίες όσον αφορά την αρχική αντιμετώπιση της ασταθούς στηθάγχης (συντηρητική ή επεμβατική αντιμετώπιση) η επεμβατική θεραπεία ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν εμμένουσα ασταθή στηθάγχη^{1,2}. Συχνά ωστόσο, η χρήση της τελευταίας δεν είναι δυνατή λόγω έλλειψης κατάλληλων νοσοκομειακών δομών (λιγότερο από 10% των νοσοκομείων της Ευρώπης είναι εξοπλισμένα έτσι ώστε να μπορούν να εκτελέσουν αγγειοπλαστική και ακόμα λιγότερα έχουν επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη)³.

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

Η μεταφορά ασθενών με ασταθή στηθάγχη συνήθως δεν παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα σε πυκνοκατοικημένες περιοχές⁴ και ως εκ τούτου η δεύτερη και τρίτη από τις άνω προτεινόμενες στρατηγικές πιθανόν να είναι προτιμότερες σε τέτοιες περιοχές. Σε γεωγραφικά απομονωμένες περιοχές, ωστόσο, η μεταφορά είναι προβληματική και μερικές φορές αδύνατη. Έτσι, είτε η επιμονή σε φαρμακευτική θεραπεία είτε η επεμβατική επαναγγείωση από έμπειρο προσωπικό σε μεμονωμένες μονάδες αγγειοπλαστικής θα μπορούσαν να είναι οι πιο ελκυστικές εναλλακτικές προσεγγίσεις. Κρίσιμα ερωτηματικά για τη βιωσιμότητα τέτοιων μονάδων είναι η ανάγκη χειρουργικής κάλυψης κατά την στεφανιαία αγγειοπλαστική και ο κίνδυνος κατά τη μεταφορά ασταθών ασθενών. Ευρωπαϊκές βάσεις δεδομένων έχουν δείξει ότι η ανάγκη επείγουσας καρδιοχειρουργικής επέμβασης κατά την αγγειοπλαστική ήταν 0.7% το 1994⁵, ενώ σήμερα υπολογίζεται ότι είναι χαμηλότερη λόγω βελτιωμένης τεχνολογίας και αυξανόμενης χρήσης των ενδοστεφανιαίων προσθέσεων (stents)⁶. Επίσης διαγνωστικές και θεραπευτικές ενέργειες σε επιλεγμένους σταθερούς⁷ και ασταθείς ασθενείς^{8,9} πρόσφατα έχουν αναφερθεί να είναι επιτυχείς και ασφαλείς σε



νοσοκομεία χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη, ενώ τα αποτελέσματα άμεσης αγγειοπλαστικής εκτελεσμένης σε μικρές ανεξάρτητες μονάδες ήταν συγκρίσιμα με αυτά των κέντρων με επιτόπου καρδιοχειρουργικές εγκαταστάσεις^{10,11,12,13}. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, ωστόσο, δεν υπάρχει αναφορά στη βιβλιογραφία για την ασφάλεια ή μη της αγγειοπλαστικής σε απομονωμένα νοσοκομεία χωρίς επιτόπου καρδιοχειρουργική κάλυψη. Ο σκοπός της μελέτης TRUCS (Treatment of Refractory Unstable angina in geographically isolated areas without Cardiac Surgery) ήταν να συγκρίνουμε την επεμβατική (επιτόπου αγγειοπλαστική ή επείγουσα αερομεταφορά για αορτοστεφανιαία παράκαμψη) με την συντηρητική (επίμονη φαρμακευτική) αγωγή στην αντιμετώπιση ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη σε γεωγραφικά απομονωμένα νοσοκομεία χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη.

Μέθοδοι

Οργάνωση της μελέτης: Η μελέτη TRUCS ήταν μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που σύγκρινε μια επεμβατική έναντι μιας συντηρητικής αγωγής και η ανάλυση διεξήχθη με την αρχή της «πρόθεσης θεραπείας» (intention-to-treat). Η μελέτη οργανώθηκε στη Βορειοδυτική Ελλάδα και τα δύο υπάρχοντα Γενικά Περιφερειακά Νοσοκομεία έλαβαν μέρος. Τα δύο νοσοκομεία καλύπτουν τον πληθυσμό των 380.000 κατοίκων της περιοχής. Το διάστημα που έλαβε χώρα η μελέτη δεν υπήρχε καρδιοχειρουργική μονάδα σε κανένα από τα δύο νοσοκομεία. Η περιοχή είναι γεωγραφικά απομονωμένη (480 χιλιόμετρα, 6 ώρες απόσταση οδηγήσεως και μια ώρα απόσταση αερομεταφοράς από το πλησιέστερο καρδιοχειρουργικό κέντρο). Η μελέτη TRUCS άρχισε την στρατολόγηση ασθενών την 1^η Μαρτίου του 1997 αφού είχε εγκριθεί το πρωτόκολλο από τις Επιστημονικές Επιτροπές των δύο συμμετεχόντων νοσοκομείων. Η εγγραφή ασθενών τελείωσε την 31^η Οκτωβρίου του 1998.

Κατάλληλότητα ασθενών: Κατάλληλοι ασθενείς ήταν αυτοί που εισήχθησαν στη μονάδα εμφραγμάτων με κλάση IIb (ηρωτοπαθής ασταθής στηθάγχη) και IIc (μετεμφραγματική στηθάγχη) ασταθούς στηθάγχης, που δεν υπέστησαν νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο εντός των πρώτων 48 ωρών μετά την εισαγωγή τους και που στη συνέχεια ανέπτυξαν επιμένουσα ασταθή στηθάγχη. Ως επιμένουσα ασταθής στηθάγχη καθορίστηκε η ασταθής στηθάγχη που δεν έγινε ασυμπτωματική (τυπικό θωρακικό άλγος διάρκειας περισσότερο των πέντε λεπτών με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις) παρά τη «μέγιστη» φαρμακευτική θεραπεία μετά από 48 ώρες έναρξης της θεραπείας ή που παρουσίασε επανάληψη του θωρακικού άλγους με ή χωρίς ΗΚΓ αλλοιώσεις κατά τη νοσηλεία. Ασθενείς που αρνήθηκαν τη συγκατάθεσή τους μετά από ενημέρωση αποκλείστηκαν.

Τυχαιοποίηση: Κατάλληλοι ασθενείς που δεν αποκλείστηκαν τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: Ομάδα Α (επεμβατική προσέγγιση) και Ομάδα Β (συντηρητική προσέγγιση).

Θεραπείες: Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στις μονάδες εμφραγμάτων με κλάση IIb και IIc ασταθούς στηθάγχης θεραπεύτηκαν για 48 ώρες με ασπιρίνη, μη



κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (επιλογή του θεράποντος ιατρού), ενδοφλέβια έγχυση νιτρωδών, ανταγωνιστές ασβεστίου και β-αποκλειστές, εκτός εάν υπήρχε αντένδειξη. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και επιθετική αντιδιαβητική θεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες. Επιθετική θεραπεία μείωσης λιπιδίων άρχιζε συνήθως μετά από 48 ώρες κατά το χρόνο όπου οι ασθενείς μεταφέρονταν στην κλινική. Ασθενείς που παρέμειναν συμπτωματικοί μετά από 48 ώρες αντιστηθαγχικής θεραπείας χαρακτηρίστηκαν ως πάσχοντες από επιμένουσα ασταθή στηθάγχη.

Ασθενείς της ομάδας Α (επεμβατική προσέγγιση): Όλοι οι ασθενείς της ομάδας Α (επεμβατική προσέγγιση) υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία επιτόπου, την ημέρα που έγινε η διάγνωση της επιμένουσας ασταθούς στηθάγχης. Μετά από αυτό ακολούθησε άμεση επέμβαση επαναγγείωσης (δηλαδή, επιτόπου αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη στο πλησιέστερο εφημερεύον καρδιοχειρουργικό κέντρο μετά από αερομεταφορά). Επαναγγείωση συστήθηκε σε όλους τους ασθενείς με απόφραξη τουλάχιστον 70% της διαμέτρου οποιασδήποτε αρτηρίας που αιμάτωνε σημαντικό ποσοστό του μυοκαρδίου. Διαδερμική στεφανιαία επέμβαση συστήθηκε όπου υπήρχαν μια ή δύο αλλοιώσεις στόχων και αορτοστεφανιαία παράκαμψη προτιμήθηκε σε ασθενείς με νόσο τριών αγγείων ή στελέχους αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (χαλαρή αναφορά στις οδηγίες της ACC/AHA^{14,15}). Ενδοφλέβιοι αναστολείς των υποδοχέων IIb/IIIa, ενδοστεφανιαίες προσθέσεις, και ενδοαορτική αντλία χρησιμοποιήθηκαν ως επικουρική θεραπεία στη στεφανιαία αγγειοπλαστική, όπου χρειάστηκε.

Ασθενείς της ομάδας Β (συντηρητική προσέγγιση): Όλοι οι ασθενείς της ομάδας Β (συντηρητική προσέγγιση) συνέχισαν με φαρμακευτική θεραπεία με το αρχικό «μέγιστο» θεραπευτικό σχήμα και σταδιακά αυξανόμενη δόση των νιτρωδών και ανταγωνιστών ασβεστίου, εκτός εάν υπήρχε αντένδειξη. Οι ασθενείς που παρέμειναν σε επιμένουσα ισχαιμική κατάσταση για πέντε ημέρες αντιμετωπίστηκαν στη συνέχεια επεμβατικά (όμοια με την ομάδα Α). Αυτοί οι ασθενείς θεωρήθηκαν ως «μη σταθεροποιημένοι», άσχετα από την τελική έκβαση.

Παρακολούθηση: Οι ασθενείς, αφότου εξήλθαν του νοσοκομείου, επανεξετάστηκαν μετά από ένα μήνα και στη συνέχεια μετά από δώδεκα μήνες στα εξωτερικά ιατρεία.

Αποτελέσματα

Πληθυσμός μελέτης: Κατά τη διάρκεια της μελέτης 719 ασθενείς με κλάση IIb και IIc ασταθή στηθάγχη νοσηλεύτηκαν στις μονάδες θεραπείας εμφραγμάτων των 2 νοσοκομείων. Εκατόν πενήντα δύο από τους 719 ασθενείς ανέπτυξαν συμπτώματα επιμένουσας ασταθούς στηθάγχης. Εκατόν σαράντα οκτώ από τους 152 κατάλληλους ασθενείς (άρρενες: 108, μέσης ηλικίας $\pm$ SD: $62,6 \pm 9.5$ χρόνια) συμμετέσχαν στη μελέτη (επεμβατική στρατηγική: 76, συντηρητική στρατηγική: 72), ενώ 4 από τους 152 αρνήθηκαν να δώσουν συγκατάθεση μετά την ενημέρωσή τους και αποκλείστηκαν. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν όμοια.



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

Χρήση των IIb/IIIa αναστολέων, ενδοστεφανιαίων προσθέσεων και ενδοαορτικής αντλίας: Οι αναστολείς IIb/IIIa, ως επικουρική θεραπεία στην αγγειοπλαστική, χρησιμοποιήθηκαν σε 38/40 (95%) ασθενών της ομάδας Α και σε 22/23 (96%) ασθενών της ομάδας Β. Ενδοστεφανιαίες προσθέσεις τοποθετήθηκαν σε 33/40 (85%) των ασθενών της ομάδας Α και 20/23 (85%) των ασθενών της ομάδας Β, ενώ ενδοαορτική αντλία χρησιμοποιήθηκε σε 3/40 (7.5%) των ασθενών της ομάδας Α.

Ανάλυση τελικών σημείων: Ενδοноσοκομειακή σταθεροποίηση σε ασθενείς της ομάδας Α και Β επιτεύχθηκε σε 73 από τους 76 (96%) και 31 από τους 72 (43%) ασθενείς αντίστοιχα ($p=0.0001$). Κατά τη διάρκεια νοσηλείας το συνδυασμένο ποσοστό μειζόνων συμβάντων στην ομάδα Α ήταν 3.9% [3 μείζονα καρδιακά συμβάντα (1 θάνατος και 2 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου) έναντι 12.5% [9 μείζονα καρδιακά συμβάντα (6 θάνατοι και 3 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου)] στην ομάδα Β ($p=0.053$). Στις 30 ημέρες το ποσοστό των μειζόνων συμβάντων ήταν σημαντικά μικρότερο στην επεμβατικά αντιμετωπισμένη ομάδα σε σχέση με την συντηρητική [4 (5.2%) έναντι 11 (15.3%)], $p=0.031$), ενώ από την έξοδο μέχρι 30 ημέρες το ποσοστό των συνδυασμένων γεγονότων ήταν παρόμοιο στις 2 ομάδες [1 (1.3%), έναντι 2 (2.8%), $p=NS$]. Στους 12 μήνες η θνητότητα και τα ποσοστά των συνδυασμένων μειζόνων συμβάντων ήταν λιγότερα στην επεμβατική ομάδα [3 (3.9%) έναντι 9 (12.5%) $p=0.053$ και 6 (7.9%) έναντι 12 (16.7%) $p=NS$], αν και μη στατιστικώς σημαντικά. Η διάρκεια της νοσηλείας δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες [ομάδα Α: 11.4 ± 6.3 ημέρες έναντι ομάδας Β: 12.4 ± 8.0 ημέρες αντίστοιχα ($p=NS$). Στον επανέλεγχο των 12 μηνών οι ομάδες Α και Β είχαν παρόμοιους ρυθμούς επανεισαγωγής [13 (17.1%) έναντι 17 (23.6%), $p=NS$] και ανάγκη για όψιμη στεφανιογραφία [18 (23.6%) έναντι 17 (23.6%), $p=NS$], στεφανιαία αγγειοπλαστική [12 (15.8%) έναντι 8 (11.1%), $p=NS$] και αορτοστεφανιαία παράκαμψη [6 (7.9%) έναντι 9 (12.5%) $p=NS$].

Συμπεράσματα

Επεμβατική αντιμετώπιση των ασθενών με επιμένουσα ασταθή στηθάγχη σε απομονωμένες περιοχές χωρίς καρδιοχειρουργική κάλυψη είναι δυνατή και έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική αύξηση της ενδοноσοκομειακής σταθερότητας και μείωση των μειζόνων συμβάντων κατά τη νοσηλεία, στις 30 ημέρες και στους 12 μήνες. Η



παρούσα μελέτη δείχνει ότι η στεφανιαία αγγειοπλαστική σε ανεξάρτητες μονάδες όπως και η επείγουσα αερομεταφορά ασθενών με ασταθή στηθάγχη είναι ασφαλείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Braunwald E, Jones RJ, Mark DB, Brown J, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 90:613-622; 1994.
2. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 21: 1406-1432; 2000.
3. Lange RA, Hillis LD. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 335: 1311-1312; 1996.
4. Zijlstra F, van't Hoff AWJ, Liem AL, Hoorntje JCA, Suryapranata H, de Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 78: 333-336; 1997.
5. Windecker S, Meyer BJ, Bonzel T, et al. Interventional cardiology in Europe 1994. Working Group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 19: 40-54; 1998.
6. McGrath PD, Malenka DJ, Wennberg DE, et al. Changing outcomes in percutaneous coronary interventions: a study of 34,752 procedures in northern New England, 1990 to 1997. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 34: 674-680; 1999.
7. Papaconstantinou HD, Marchall AJ, Burrell CJ. Diagnostic cardiac catheterisation in a hospital without on-site cardiac surgery. *Heart* 18: 465-469; 1999.
8. Silber A, Albrecht A, Gohring S, et al. Final annual report of practitioners of interventional cardiology in private practice in Germany. Results of procedures of left heart catheterization and coronary interventions in the year 1996. *Herz* 23: 47-57; 1998.
9. Ferrero V, Steffenino G, Meinardi F, et al. Early aggressive treatment of unstable angina without cardiac surgical facilities: a prospective study of acute and long-term outcome. *G Ital Cardiol* 28:112-119; 1998.
10. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Investigators. Use of direct angioplasty for treatment of patients with acute myocardial infarction in hospitals with and without on-site cardiac surgery. *Circulation* 88: 2067-2975; 1993.
11. Brodie BR. Primary angioplasty in a community hospital in the USA. *Br Heart J* 73: 409-410; 1995.
12. Smyth DW, Richards AM, Elliott JM. Direct angioplasty in myocardial infarction in a hospital with surgical back-up 220 miles away. *J Intervent Cardiol* 9: 324-332; 1997.
13. Wharton TP, McNamara NS, Fedele FA, Jacobs MI, Gladstone AR, Funk EJ. Primary angioplasty for the treatment of acute myocardial infarction: Experience at 2 community hospitals without cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 33: 1257-1265; 1999.



14. Ryan TJ, Bauman WB, Kenedy JW, et al: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 22:2033; 1993.
15. Kirklin JW, Akins CW, Blackstone EH, et al: Guidelines and Indications for coronary bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 17:543; 1991.



Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΟΙΚΤΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ

Α. Κ. Μιχάλης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν η κυρία αιτία θανάτου στο σύγχρονο κόσμο, ενώ ο επιπολασμός της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ) έχει πρόσφατα αυξηθεί, εν μέρει εξαιτίας της αυξημένης επιβίωσης ασθενών με ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ). Περίπου στο ένα τρίτο ασθενών που νοσηλεύτηκαν με ΟΕΜ η υπεύθυνη αρτηρία παραμένει αποφραγμένη. Εάν αποδεικνυόταν ότι η αγγειοπλαστική με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης (stent) μειώνει τα κλινικά συμβάματα που θα παρουσιαστούν στους ασθενείς αυτούς, τότε η θεραπευτική στρατηγική που θα προέβλεπε τη διάνοιξη των αποφραγμένων μετά το έμφραγμα αρτηριών με επεμβατικές μεθόδους, θα ήταν δικαιολογημένη.

Η σημασία της διάνοιξης του αποφρασσόμενου κατά το έμφραγμα του μυοκαρδίου αγγείου, στη διάσωση μυοκαρδιακής μάζας και στη διατήρηση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας έχει αποδειχθεί.¹ Έχει επίσηςδειχθεί ότι το αποτέλεσμα είναι ευνοϊκότερο όταν ο χρόνος που μεσολαβεί από την απόφραξη έως τη διάνοιξη είναι μικρότερος. Η εφαρμογή αυτής της γνώσης στην καθημερινή κλινική πράξη είχε σαν αποτέλεσμα δραματικές μεταβολές και προόδους στην θεραπευτική του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το μέγεθος της μυοκαρδιακής βλάβης που έπεται του ΟΕΜ προσδιορίζεται από 3 παραμέτρους: 1) το χρόνο που διήρκεσε η πλήρης απόφραξη του αγγείου, 2) την ποσότητα της μυοκαρδιακής μάζας που αιματώνονταν από το αποφραγμένο αγγείο και συνεπώς βρέθηκε σε κίνδυνο και 3) το επίπεδο αιμάτωσης της περιοχής του εμφράκτου (ορθόδρομης ή μέσω παραπλεύρων αγγείων) κατά τη διάρκεια ή μετά την απόφραξη.²⁻⁴

Υπάρχουν ενδείξεις ότι και η καθυστερημένη διάνοιξη του υπεύθυνου για το έμφραγμα αγγείου είναι ωφέλιμη.¹ Οι Hochman και Choo⁵ εργαζόμενοι σε πειραματικό μοντέλο εμφράγματος του μυοκαρδίου με ποντικούς έδειξαν ότι η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου σε χρονική στιγμή που θεωρείται ότι είναι αργά για την διάσωση μυοκαρδιακής μάζας, μείωσε την έκταση του εμφράγματος και περιορίσε τη διάταση της αριστεράς κοιλίας. Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τους Hale & Kloner⁶ και από τους Brown και συν.⁷

Αρχικά η θεωρία ότι η βατότητα της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας είναι δυνατόν να βελτιώσει την πρόγνωση εμφραγματιών ασθενών ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης βασίστηκε σε παρατηρήσεις που προέκυψαν από τις πρώτες μελέτες που αξιολόγησαν τη σημασία της θρομβόλυσης στο ΟΕΜ. Στις μελέτες αυτές η πρόγνωση των ασθενών με ΟΕΜ βελτιώθηκε σε βαθμό που δεν μπορούσε να ερμηνευτεί μόνον από τη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης. Στη συνέχεια



εμφανίστηκαν πλήθος δεδομένων που έδειχναν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της βατότητας της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας και της πρόγνωσης εμφραγματιών ασθενών.^{4,8-14} Συγκεκριμένα, οι ασθενείς στους οποίους η υπεύθυνη για το έμφραγμα αρτηρία ήταν βατή, είτε εξαιτίας φαρμακολογικής παρέμβασης είτε αυτόματης διάνοιξης, είχαν μικρότερη θνητότητα ένα χρόνο μετά το έμφραγμα σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους η αρτηρία ήταν αποφραγμένη. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε για ασθενείς στους οποίους η βατότητα της αρτηρίας ελέγχθηκε σε διάφορους χρόνους μετά το έμφραγμα (από 90 min έως αρκετούς μήνες). Με βάση τα συνολικά δεδομένα 7 μελετών (αριθμός ασθενών=2,748) η θνητότητα μειώθηκε κατά 40% στους ασθενείς που είχαν βατή την υπεύθυνη για το έμφραγμα αρτηρία σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους ήταν αποφραγμένη (θνητότητα: 7.4% έναντι 12.4%).^{4,8-12,14} Πρόσφατες δημοσιεύσεις έδειξαν ότι η συσχέτιση της βατότητας της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας με την πρόγνωση είναι ανεξάρτητη από άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων του κλάσματος εξώθησης και της ανατομίας των στεφανιαίων.^{9,10,11,15} Ο White και συν. έδειξαν ότι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (κλάσμα εξώθησης <50% ή εγγύς απόφραξη μεγάλης υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας) μόνο αυτή η συσχέτιση είναι ανεξάρτητη της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, της ανατομίας των στεφανιαίων και των χαρακτηριστικών των ασθενών.⁹ Η βατότητα της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας στις μελέτες αυτές εξασφαλίστηκε είτε με θρομβόλυση, είτε αυτόματα ή και σε ένα μικρό αριθμό ασθενών μετά από αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι Lamas και συν. αναφέρουν παρόμοια ευρήματα σε μεγάλο αριθμό ασθενών της μελέτης SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) που έπασχαν από μεγάλα, ολοκληρωμένα εμφράγματα. Η επιπώση της ΣΚΑ και η θνητότητα μετά από OEM ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με ανοικτό αγγείο από ότι σε ασθενείς με κλειστό αγγείο.¹⁰ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια υποομάδα 288 ασθενών της μελέτης SAVE με πλήρως αποφραγμένη την υπεύθυνη για το έμφραγμα αρτηρία. Στους 130 από αυτούς έγινε διάνοιξη της αρτηρίας για κλινικούς λόγους, ενώ δεν έγινε επαναγγείωση σε 158. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ως προς το κλάσμα εξώθησης: 32% σε αυτούς που έγινε διάνοιξη του αγγείου έναντι 30% σε αυτούς που το αγγείο δεν ανοίχθηκε. Παρόλ' αυτά, στην ομάδα των ασθενών που το αγγείο παρέμεινε κλειστό παρατηρήθηκε πολύ μεγαλύτερη θνητότητα (24% έναντι 11%) σε διάστημα 3.5 ετών παρακολούθησης.

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εξήγηση των ευεργετικών αποτελεσμάτων που απορρέουν από την καθυστερημένη διάνοιξη της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας.^{1, 16,17}

I. Πρόληψη της επέκτασης του εμφράγματος, της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της δημιουργίας ανευρύσματος

A. Ανεξάρτητα από τη διάσωση μυοκαρδίου ή όχι

1. καλύτερη επούλωση του εμφραγματικού ιστού
2. διάσωση της στοιβάδας του υποεπικαρδιακού μυοκαρδίου
3. δημιουργία αγγειακού δικτύου που λειτουργεί ως σκελετός

B. Ως συνέπεια της αιμάτωσης του χειμάζοντος μυοκαρδίου



- II. Βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με διάσωση του χειμάζοντος μυοκαρδίου
- III. Αυξημένη ηλεκτρική σταθερότητα, μείωση των όψιμων δυναμικών και των κοιλιακών αρρυθμιών
- IV. Εάν στην υπεύθυνη για το έμφραγμα αρτηρία εξασφαλισθεί η βατότητα, αυτή έχει τη δυνατότητα να δημιουργήσει παράπλευρη κυκλοφορία στην περιοχή αιμάτωσης μιας άλλης αρτηρίας στην περίπτωση νέας απόφραξης.¹

Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι εκτεταμένη απόφραξη των μικροαγγείων, που σχετίζεται με εκτεταμένο έμφραγμα, μπορεί να οδηγήσει σε επίμονη απόφραξη της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας λόγω πτωχής περιφερικής αιματικής ροής (poor distal run-off).

Τυχαιοποιημένες Μελέτες

Η πρώιμη επαναιμάτωση (με θρομβόλυση ή μηχανικό με αγγειοπλαστική) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της σύγχρονης καρδιολογίας και έχει αυξήσει δραματικά την επιβίωση μετά από έμφραγμα. Η πρώιμη επαναιμάτωση (<12 ώρες από το έμφραγμα) βελτιώνει την επιβίωση προλαμβάνοντας το θάνατο των μυοκαρδιακών κυττάρων και μειώνοντας έτσι την έκταση του εμφράγματος.^{1,2} Παρά τις άφθονες κλινικές ενδείξεις/στοιχεία από αναδρομικές μελέτες για τα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα της καθυστερημένης διάνοιξης της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας, υπάρχουν μόνο 3 μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκε ο ρόλος της αγγειοπλαστικής σε αποφραγμένες αρτηρίες μετά τις 12 πρώτες ώρες μετά το OEM. Δύο από τις μελέτες αυτές που έγιναν πριν την εποχή των stents (TAMI 6, TOMIIS) ανέφεραν απογοητευτικά αποτελέσματα. Στη μελέτη TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction)¹⁸ συμμετείχαν 197 ασθενείς με διατοχωματικό έμφραγμα μυοκαρδίου που τυχαιοποιήθηκαν καταρχήν στη λήψη t-PA έναντι placebo και κατά δεύτερο λόγο σε αγγειοπλαστική ή όχι εφόσον η υπεύθυνη αρτηρία ήταν αποφραγμένη 12 – 48 ώρες μετά το OEM. Οι ασθενείς που πήραν t-PA παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερη διάταση της αριστερής κοιλίας μετά 6 μήνες σε σύγκριση με το placebo. Βατότητα εξασφαλίστηκε στο 81% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Παρολ' αυτά, η βατότητα διατηρήθηκε μόνο στο 60% μετά 6 μήνες. Τα χαμηλά ποσοστά πρώιμης και όψιμης επιτυχίας οφείλονται σε ένα μεγάλο μέρος στους τεχνικούς περιορισμούς την εποχή της μελέτης. Αντίθετα, στους 6 μήνες σχετικά υψηλό ποσοστό βατότητας (38%) παρουσιάστηκε στους ασθενείς με αρχικά αποφραγμένο αγγείο που όμως δεν υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Οι 2 ομάδες (ναι ή όχι αγγειοπλαστική) δεν παρουσίασαν διαφορές στις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας και τη συστολική λειτουργικότητα.

Στην πιλοτική μελέτη TOMIIS (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction)¹⁹ που πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα με την TAMI 6, συμμετείχαν 44 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αγγειοπλαστική ή όχι 21 μέρες μετά από διατοχωματικό OEM. Σημειώθηκαν χαμηλά ποσοστά τόσο πρωτογενούς επιτυχίας διάνοιξης του αγγείου (72% - με οδηγούς καθετήρες όμως περασμένης τεχνολογίας) όσο και διατήρησης της βατότητας του αγγείου μετά από 4 μήνες (43% - λόγω επαναστένωσης). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις διαστάσεις ή λειτουργία της αριστερής κοιλίας μεταξύ των 2 ομάδων.



Η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη σε αγγειοπλαστική μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου με θετικά αποτελέσματα δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τους Horie και συν.²⁰ Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 83 ασθενείς με ολικά αποφραγμένο πρόσθιο κατιόντα που 8.3 ± 9.7 μέρες μετά από OEM τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: αγγειοπλαστική (χωρίς stent) ή όχι αγγειοπλαστική. Στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική παρατηρήθηκαν μικρότερες διαστάσεις αριστερής κοιλίας (όγκοι στην κοιλιογραφία) και μικρότερη επίπτωση OEM και ΣΚΑ σε διάστημα παρακολούθησης 50 ± 24 μηνών. Η μελέτη αυτή όμως είχε ορισμένους περιορισμούς: δεν ήταν τυφλή, δεν είχε ως κριτήρια το επανέμφραγμα ή νέα ΣΚΑ, ενώ δεν προβλεπόταν κεντρικός έλεγχος των συμβαμάτων.

Έμμεσες ενδείξεις έχουμε και από πολλές μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την επαναγγείωση (αορτοστεφανιαία παράκαμψη -CABG) και τη φαρμακευτική θεραπεία στην αντιμετώπιση ασθενών με στεφανιαία νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Στις μελέτες αυτές στις οποίες συμμετείχαν και ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν υπήρξε βελτίωση της επιβίωσης για ασθενείς με νόσο 1 ή 2 αγγείων.²¹

Αγγειοπλαστική / Stent σε Ολικές Αποφράξεις

Η ολική απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας θεωρούταν αρχικά σχετική αντένδειξη για αγγειοπλαστική λόγω της χαμηλής επιτυχίας διάνοιξης του αγγείου και των υψηλών ποσοστών επαναστένωσης. Τα υψηλά αυτά ποσοστά επαναστένωσης και επανέμφραξης σε ασθενείς που υποβαλλόντουσαν σε αγγειοπλαστική σε σχέση μάλιστα με τη μεγάλη επίπτωση αυτόματης διάνοιξης του αγγείου στους ασθενείς που δεν υποβαλλόντουσαν σε αγγειοπλαστική καθιστούσαν την πρακτική καθυστερημένης διάνοιξης αποφραγμένων αγγείων μη λογική μέχρι την πρόσφατη εισαγωγή στην καθημερινή κλινική πράξη σύγχρονης τεχνολογίας. Οι σύγχρονοι οδηγοί κατετήρες έχουν κάνει πολύ πιο εύκολη τη διάνοιξη χρόνιων αποφράξεων (crossing) και βελτίωσαν τα ποσοστά πρωτογενούς επιτυχίας της αγγειοπλαστικής έως και 90-100% σε πρόσφατες αναφορές.²²⁻²⁶ Η πολύ συχνή χρήση ενδοστεφανιαίων προθέσεων (stents) έχει αυξήσει πολύ την επιτυχημένη διάνοιξη αποφραγμένων αγγείων, ενώ έχει μειώσει σε μεγάλο βαθμό τα ποσοστά επαναστένωσης. Ποσοστά επαναστένωσης 6-25% με τη χρήση stents^{23,27,28} είναι σαφώς μικρότερα από αυτά των πρώτων μελετών με χρόνιες αποφράξεις όπου γινόταν μόνο απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Μη τυχαιοποιημένες σειρές αναφέρουν ποσοστά επαναστένωσης 3-10% για επιλεγμένες πρόσφατες αποφράξεις που αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση stents.^{22,23,26-29} Κατά συνέπεια, η μελέτη της διάνοιξης αποφραγμένων αγγείων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι σήμερα τεχνικά δυνατή.

Η διάνοιξη χρόνιως αποφραγμένων αγγείων ως στρατηγική αντιμετώπισης ασυμπτωματικών ασθενών στηρίζεται σήμερα μόνο στις ισχυρές πειραματικές ενδείξεις και παρατηρήσεις που έχουν γίνει σε ασθενείς (συσχέτιση βατότητας αγγείου με καλύτερη πρόγνωση και επιβίωση ανεξάρτητα από το μετεμφραγματικό κλάσμα εξώθησης). Είναι επίσης πιθανό μία αποφραγμένη αρτηρία να αποτελεί δείκτη επακόλουθων συμβαμάτων εξαιτίας της παρουσίας εκτεταμένου εμφράγματος με απόφραξη της μικροαγγειακής κυκλοφορίας και κακή περιφερική ροή. Επιπρόσθετα, μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με νόσο 1 ή 2 αγγείων



η επαναγγείωση δεν μειώνει τη θνητότητα σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία. Ενώ λοιπόν έχει δειχθεί ότι η βατότητα της υπεύθυνης για το έμφραγμα στεφανιαίας αρτηρίας συσχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, δεν υπάρχουν πειστικές προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η διάνοιξη, μετά από θεραπευτική παρέμβαση, αποφραγμένων αρτηριών που είναι υπεύθυνες για έμφραγμα μυοκαρδίου, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς έχει το ίδιο καλό αποτέλεσμα. Γίνεται λοιπόν σαφές ότι είναι απαραίτητη μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από την οποία να προκύψουν κλινικά τεκμηριωμένες οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών με πλήρως αποφραγμένη την υπεύθυνη για το έμφραγμα αρτηρία με αγγειογραφία και αγγειοπλαστική.^{16,32-34}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation* 88: 2426-36; 1993.
2. Ross J. Left ventricular function after coronary artery reperfusion. *Am J Cardiol* 72: 91G-97G; 1993.
3. Sabial PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Eng J Med* 327 (26): 1825-31; 1992.
4. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Patency of the infarct-related artery and left ventricular function as the major determinants of survival after Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 71(1): 1-7; 1993.
5. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 75(1): 299-306; 1987.
6. Hale SL, Kloner RA. Left ventricular topographic alterations in the completely healed rat infarct caused by early and late coronary artery reperfusion. *Am Heart J* 116: 1508-13; 1998.
7. Brown EJ Jr, Swinford RD, Gadde P, Lillis O. Acute effects of delayed reperfusion on infarct shape and left ventricular volume: a potential mechanism of additional benefits from thrombolytic therapy. *JACFC* 17(7): 1641-50; 1991.
8. Cigarroa RG, Lange RG, Hillis RD. Prognosis after acute MI in patients with and without residual anterograde coronary blood flow. *Am J Cardiol* 64: 155-60; 1989.
9. White HD, Cross DB, Elliot JM, Norris RM, Yee TW. Long term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 89(1): 61-67; 1994.
10. Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. The Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 92(5): 1101-9; 1995.
11. Welty FK, Mittleman MA, Lewis SM, et al. A patent infarct-related artery is associated with reduced long-term mortality after angioplasty for postinfarction ischemia and an ejection fraction <50%. *Circulation* 67: 1165-1169; 1996.
12. Gohlke H, Heim E, Roskamim H. Prognostic importance of collateral flow and residual coronary stenosis of myocardial infarct artery after anterior wall Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67: 1165-1169; 1991.



13. Topol EJ, Califf RM, Goerge BS, Keriakes DJ, Lee KL, for the TAMI Study Group. Insights derived from the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) trials. JACC 12 (Suppl A): 24A-31A; 1988.
14. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, et al. Importance of IRA patency for recovery of LV function and late survival after primary PTCA for acute MI. JACC 28(2): 319-25; 1996.
15. Lundergan CF, Reiner JS, Ross AM. Determinants of 30 day and 1 year mortality in acute myocardial infarction: benefit of early angiography. JACC 27: 153A; 1996.
16. White HD. Mechanism of late benefit in ISIS-2. Lancet 2(8616): 914; 1988.
17. Hochman JS. Has the time come to seek and open all occluded infarct related arteries after myocardial infarction? JACC 28: 846-848; 1996.
18. Topol EJ, Califf RM, Grines CL, and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction- TAMI 6 Study Group. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Circulation 85: 2090-2099; 1992.
19. Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF, et al. Effects of late percutaneous transluminal coronary angioplasty of an occluded infarct-related coronary artery on left ventricular function in patients with a recent (<6 weeks) Q -wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial infarction Intervention Study (TOMIIS-A pilot study). Am J Cardiol 73(12): 856-61; 1994.
20. Horie H, Takahashi M, Minai K, Izumi M, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 98: 2377-82; 1998.
21. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. Lancet 346: 1184-1189; 1994.
22. Pocock S, Henderson R, Rickards A, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. Lancet 346: 1184-1189; 1995.
23. Puma JA, Sketch MH Jr, Thompson TD, et al. Support for the open artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: analyses of 11,228 patients with thrombolytic therapy. Am J Cardiol 83: 482-7; 1999.
24. Antoniucci D, Santoro GM, et al. Intracoronary stenting in patients with acute myocardial infarction: preliminary results of the Florence randomized elective stenting in acute coronary occlusion (FRESCO) study. JACC 29: 456A; 1997.
25. Elezi S, Kastarati A, et al. Stent replacement in chronic versus acute coronary occlusion: 6 month angiographic follow-up. Circulation 96(8): I-296; 1997.
26. Puma JA, Sketch MH, Tcheng JE, et al. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions – an overview. JACC 26(1): 1-11; 1995.
27. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Procedural outcome of angioplasty for total coronary occlusion: An analysis of 971 lesions in 905 patients. JACC 15(4): 849-856; 1990.
28. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). Circulation 100: 236-42; 1999.



29. Park SW, Park SJ, et al. Intracoronary stenting in patients with acute myocardial infarction. JACC 29: 456A; 1997.
30. Serryus PW, DeJaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent study group. N Eng J Med 331(8): 489-95; 1994.
31. 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 Eng J Med 331(8): 489-501; 1994.
32. Califf RM, Topol EJ, Gersh BJ. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. JACC 14(5): 1382-8; 1989.
33. Hillis LD, Lange RA. Time for a randomized trial of the "open artery hypothesis" in survivors of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 69: 1359-60; 1992.
34. White HD. Should all occluded infarct-related arteries be opened? Eur Heart J 18: 1207-1209; 1997.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Μηχανισμοί Επανάστανης - Αντιμετώπιση



Ε ΟΥΛΑΑΘΕΙ

ΠΕΡΙΟΔΟΣ - ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΙΟΥΛΙΟΥ



ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗΣ

Β.Δ. Μαλάμου-Μήτση

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Με την τελειοποίηση των μηχανικών μέσων για την πραγματοποίηση διαδερμικής αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αρτηριών (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty-PTCA), η πλειονότητα των αθηρωματικών στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων μπορεί σήμερα να αντιμετωπισθεί επιτυχώς με επεμβατικές τεχνικές (αγγειοπλαστική με μπαλόνι, αθηρεκτομή, τοποθέτηση ενδοαυλικού stent, χρήση lasers κ.α). Η αποτελεσματικότητα όμως, καθεμιάς από αυτές τις μεθόδους παραμένει περιορισμένη, εξαιτίας της ανάπτυξης επαναστένωσης στο σημείο της επέμβασης. Η επαναστένωση επομένως των στεφανιαίων αρτηριών παραμένει ο κύριος περιοριστικός παράγοντας για όλες τις επεμβατικές μεθόδους επαναγγείωσης της καρδιάς.

Ερωτήματα όπως, ποιός ή ποιοί παράγοντες προκαλούν την έναρξη της επαναστένωσης, γιατί μερικοί μόνο από τους ασθενείς (30-40%) θα αναπτύξουν επαναστένωση, γιατί σε ασθενείς με αθηροσκληρήυνση και επαναστένωση δεν αναγνωρίζονται σταθερά οι γνωστοί, καλά τεκμηριωμένοι "παράγοντες κινδύνου" αθηρογένεσης, παραμένουν δυσεπίλυτα και αναπάντητα. Έτσι εκτεταμένη ερευνητική προσπάθεια εστιάζεται στην κατανόηση της παθογένειας και των θεραπευτικών χειρισμών για την παρεμπόδιση της δημιουργίας επαναστένωσης. Επειδή οι κλινικές μελέτες παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες, φαίνεται επιβεβλημένη η δημιουργία ενός αξιόπιστου πειραματικού μοντέλου για τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της επαναστένωσης και την εκτίμηση των φαρμακολογικών και μηχανικών τρόπων παρεμπόδισής της.

Για τον σκοπό αυτό, έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί αρκετά πειραματικά in vivo μοντέλα, όπως το μοντέλο των καρωτίδων αρτηριών αρουραίου (rat carotid artery model), το μοντέλο των λαγόνιων αρτηριών υπερχοληστερολαιμικών κουνελιών (hypercholesterolemic rabbit iliac model), το μοντέλο καρωτίδων αρτηριών χοίρου (porcine carotid injury model), το μοντέλο στεφανιαίων αρτηριών χοίρου (porcine coronary injury model), καθώς και άλλα μοντέλα, ακόμη και κυτταροκαλλιέργειες λείων μυϊκών κυττάρων.

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται ότι τόσο η αθηρογένεση όσο και η επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική αποτελούν πολυπαραγοντικές διεργασίες με πολλές ομοιότητες. Η αθηρογένεση έχει θεωρηθεί ότι αντανακλά μία ακολουθία γεγονότων, που πυροδοτούνται από την "αντίδραση σε βλάβη" του αγγειακού τοιχώματος. Μία παρόμοια, αν και όχι αναγκαστικά ίδια αλληλουχία γεγονότων, πιστεύεται ότι χαρακτηρίζει και την επεξεργασία της επαναστένωσης, αλλά αυτή συμβαίνει σε πολύ συντομότερο χρονικό διάστημα –εβδομάδες για την επαναστένωση και χρόνια για την αθηροσκληρήυνση.

Στην ανάπτυξη επαναστένωσης συμμετέχουν δύο μηχανισμοί: α) η δημιουργία νεοσχηματιζόμενου έσω χιτώνα (neointima) και β) η αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου (constricting remodelling).

Οι υποκείμενοι παθογενετικοί παράγοντες, που εμπλέκονται στη δημιουργία neointima και στην αγγειακή αρνητική αναδιαμόρφωση είναι πολλοί. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, η υπέρμετρη παραγωγή και διάσπαση της εξωκυττάριας ουσίας, η ίνωση του έξω χιτώνα και η μετανάστευση μυοϊνοβλαστών, η επανασπείρωση (recoil) του ελαστικού ιστού του αγγείου, η τοιχωματική θρόμβωση στη θέση της αγγειακής βλάβης και η λύση της φλεγμονής.

Προηγούμενες μελέτες έχουν τονίσει τον κεντρικό ρόλο, που διαδραματίζει ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου προς τον έσω χιτώνα καθώς και η συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας, για την αρχική δημιουργία και τη βαθμιαία πάχυνση του neointima. Περισσότερο πρόσφατα, αρκετές μελέτες δίνουν έμφαση στον ρόλο, που διαδραματίζει η απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, στην αρχική αντίδραση στη βλάβη, στη δημιουργία neointima και στην αρνητική αναδιαμόρφωση της αρτηρίας.

Η απόπτωση μόνη ή σε συνδυασμό με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό φαίνεται ότι επηρεάζει την αγγειακή αρχιτεκτονική και αμφότερες αυτές οι διεργασίες ενοχοποιούνται στη δημιουργία και εξέλιξη της επαναστένωσης.

Απόπτωση έχει καταδειχθεί ιστολογικά σε βλάβες επαναστένωσης και αθηροσκληρήνωσης στον άνθρωπο και σε in vivo πειραματικά μοντέλα. Εν τούτοις, οι αναλογίες της απόπτωσης στις δημοσιευθείσες μελέτες δείχνουν μεγάλες διαφορές, κυμαινόμενες από λιγότερο από 1% έως περισσότερο από 50% των αγγειακών κυττάρων. Επιπλέον οι υποκείμενοι μηχανισμοί, που πυροδοτούν την απόπτωση σε επαναστένωση, είναι προς το παρόν άγνωστοι. Πρόσφατα υπάρχουν ενδείξεις ότι το οξειδωτικό στρες παίζει αποφασιστικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ειδικά μετά την επίδραση αυξητικών παραγόντων (π.χ. PDGF, FGF κ.α.) και στην απόπτωση των αγγειακών κυττάρων σε βλάβες επαναστένωσης. Συγκεκριμένα το ανιόν του νιτρικού οξειδίου (nitric oxide, NO^-), που αποτελεί ένα πανταχού παρόν μόριο με σπουδαίους βιολογικούς ρόλους (μεσοκυττάριο και ενδοκυττάριο αγγειοφόρο μόριο) μπορεί να έχει ευεργετικές και επιβλαβείς δράσεις στα κύτταρα-στόχους.

Το NO^- μπορεί να επάγει την έκφραση διαφόρων γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων, που εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατο. Η αποπτωτική ή αντιαποπτωτική δράση του NO^- μπορεί να γίνει μέσω διαφορετικών οδών, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης των επιπέδων έκφρασης των πρωτεϊνών της οικογένειας του bcl-2 και ομολόγων γονιδίων. Το bcl-2 πρωτοογκογονίδιο είναι το πρώτο μέλος μιας ολοένα αυξανόμενης οικογένειας γονιδίων, που συμμετέχουν στον έλεγχο της απόπτωσης και αποτελεί ένα από τα καλύτερα μελετηθέντα γονίδια επιβίωσης.

Αντιαποπτωτική δράση του NO^- σε ορισμένα είδη κυττάρων έχει συσχετισθεί με υπερέκφραση της αντιαποπτωτικής bcl-2 πρωτεΐνης και σύγχρονη αναστολή της έκφρασης της αποπτωτικής bax-πρωτεΐνης. Επίσης αντιαποπτωτική δράση του NO^- αποδίδεται στην μεσολαβούμενη από το NO^- S-νιτροσυλίνωση και



μερική αναστολή της κασπάσης 3. Είναι γνωστό ότι οι κασπάσες αποτελούν την τελική κοινή οδό για σχεδόν όλους τους αποπτωτικούς θανάτους.

Το NO^- μπορεί να αντιδρά με το ανιόν του σουπεροξειδίου (superoxide, O_2^-) σχηματίζοντας τον τοξικό οξειδωτικό παράγοντα περοξυνιτρώδες (peroxynitrite, ONOO^-). Το περοξυνιτρώδες ενοχοποιείται στην παθογένεση ποικίλων νόσων, συμπεριλαμβανομένης και της αθηροσκλήρυνσης. Αυτό δεν μπορεί να ανιχνευθεί άμεσα σε βιολογικά δείγματα, μπορούν όμως να ανιχνευθούν τα προϊόντα αντιδράσεών του.

Ο σχηματισμός νιτροσυλιωμένων τυροσινών αποτελεί πολύ σοβαρή ένδειξη για τη δημιουργία και δράση του ONOO^- , δεδομένου ότι ούτε το NO^- ούτε το O_2^- είναι ικανά από μόνα τους να νιτροσυλιώσουν τυροσίνες.

Σήμερα υπάρχει σημαντική πρόοδος στη γνώση των μοριακών σχέσεων μεταξύ απόπτωσης και NO^- , οι οποίες παρουσιάζονται εξαιρετικά στα άρθρα ανασκόπησης των Lopez-Farre και συν. και του Bennett. Εν τούτοις ο ακριβής ρόλος του NO^- , και της απόπτωσης στο αγγειακό μικροπεριβάλλον και στη διατήρηση της αγγειακής αρχιτεκτονικής παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστος.

Επίσης η ισορροπία μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης κατά την πορεία της δημιουργίας και εξέλιξης της επαναστένωσης είναι προς το παρόν άγνωστη και απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

Κατωτέρω θα παρουσιασθούν τα αποτελέσματα δικής μας μελέτης σε πειραματικό μοντέλο λαγόνιων αρτηριών υπερχοληστερολαιμικών κουνελιών μετά από αγγειοπλαστική με μπαλόνι.

Αρχικά εκτιμήσαμε ιστολογικά την πορεία των αγγειακών αλλοιώσεων σε χρονικό διάστημα 25 ημερών μετά την αγγειοπλαστική (1^η, 2^η, 3^η, 7^η, 15^η και 25^η μέρα), τόσο με χρώσεις ρουτίνας, όσο και με ανοσοϊστοχημεία για την ακριβή ταυτοποίηση των κυτταρικών στοιχείων.

Ακολούθως μελετήσαμε την απόπτωση και τη σχέση της με την έκφραση bcl-2 πρωτεΐνης και νιτροτυροσινών στον μέσο χιτώνα και στον neointima. Συσχετίσεις των ευρημάτων μας έγιναν επίσης μεταξύ των δεξιών λαγόνιων αρτηριών (ομάδα αγγειοπλαστικής) και των αριστερών λαγόνιων αρτηριών (ομάδα ελέγχου) σε όλα τα πειραματόζωα (3 ανά κάθε χρονική στιγμή).

ABSTRACT

Apoptosis, bcl-2 and nitrotyrosine expression in an angioplasty-restenosis experimental model.

V. Malamou-Mitsi¹, L. Michalis², C. Katsouras², G. Gloustianou¹, I. Toumboulis², M. Baf¹, D. Vardakas², N.J. Agnantis¹, D.A. Sideris².

Departments of ¹Pathology and ²Cardiology, Medical School, University of Ioannina, 451 10 Ioannina, Greece.

Introduction: Post angioplasty restenosis remains an unsolved problem. Apoptosis was suggested to have an important role in the pathogenesis of restenosis in



addition to cell migration and proliferation. The events that trigger apoptosis within restenotic lesions are currently unknown. Recently it has been shown that the radical nitric oxide ($\text{NO}\cdot$) which is known to exert cytotoxic effects and mediate onset of apoptosis in a variety of mammalian cells, may also protect against apoptosis. It is known that $\text{NO}\cdot$ can react with superoxide ($\text{O}_2^{\cdot-}$) yielding the toxic oxidizing agent peroxynitrite ($\text{ONOO}\cdot$), which induces nitration of tyrosine residues (nitrotyrosines). The aim of the present study was to determine the occurrence of angioplasty apoptosis in relation to bcl-2 expression and nitrotyrosine formation.

Material-Methods: Eighteen hypercholesterolemic rabbits underwent percutaneous transluminal angioplasty of the right iliac artery. The rabbits were sacrificed on the 1th, 2th, 3rd, 7th, 15th, and 25th days after angioplasty (3 animals per time point) and both the angioplasted and non-angioplasted arteries were studied. Apoptosis was assessed by the terminal uridine nick-end labeling method (TUNEL). Bcl-2 and peroxynitrite generation were demonstrated by immunohistochemistry using anti bcl-2 and anti-nitrotyrosine antibodies.

Results: In the angioplasted arteries the number of apoptotic cells was 1% of the total cell population in both media and neointima at any of the post angioplasty time points examined. Post angioplasty nitrotyrosines and bcl-2 showed the same peaks of expression in the media and neointima (7th and 15th day respectively). Furthermore, the staining for nitrotyrosines and bcl-2 proteins showed similar localization in the examined angioplasted arteries.

Conclusions: In the studied experimental model we observed a low apoptotic index in conjunction with overexpression of nitrotyrosines and bcl-2. We can hypothesize that nitric oxide possibly via bcl-2 upregulation is related with post angioplasty restenosis. Further experimental studies are needed to confirm this hypothesis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bauriedel G, Schluckebier S, Hutter R, Welsch U, Kandolf R, Luderitz B, Prescott MF: Apoptosis in restenosis versus stable-angina atherosclerosis: implications for the pathogenesis of restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1132-1139; 1998.
2. Beckmann JS, Zu Ye Y, Anderson PG, Chen J, Accavitti MA, Tarpey MM, White CR: Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 375:81-88; 1994.
3. Bennett MR: Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res* 41:361-368; 1999.
4. Best PJ, Hasdai D, Sangiorgi G, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Simari RD, Lerman A: Apoptosis. Basic concepts and implications in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:14-22; 1999.
5. Clowes AW, Clowes HM, Reidy MA: Kinetics of cellular proliferation after arterial injury III. Endothelial and smooth muscle growth in chronically denuded vessels. *Lab Invest* 54:295-303; 1986.
6. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM: Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest* 49:208-215; 1983.



7. Darley-Usmar V, White R: Disruption of vascular signalling by the reaction of nitric oxide with superoxide: implications for cardiovascular disease. *Exp Physiol* 82:305-316; 1997.
8. Igase M, Okura T, Kitami Y, Hiwada K: Apoptosis and bcl-xs in the intimal thickening of balloon-injured carotid arteries. *Clin Sci (Colch)* 96:605-612; 1999.
9. Ischiropoulos H: Biological tyrosine nitration: A pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 356:1-11; 1998.
10. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J: Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 91:2703-2711; 1995.
11. Kamenz J, Seibold W, Wohlfrom M, Hanke S, Heise N, Lenz C, Hanke H: Incidence of intimal proliferation and apoptosis following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *Cardiovasc Res* 45:766-776; 2000.
12. Li PF, Dietz R, von Harsdorf R: Differential effect of hydrogen peroxide and superoxide anion on apoptosis and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation* 96:3602-3609; 1997.
13. Liu MW, Roubin GS, King SB: Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 79:1374-1387; 1989.
14. López-Farré A, Rodríguez-Feo JA, de Miguel S, Rico L, Casado S: Role of nitric oxide in the control of apoptosis in the microvasculature. *Int J Bioch Cell Biol* 30:1089-1106; 1998.
15. Perlman H, Mailard L, Krasinski K, Walsh K: Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells after balloon injury. *Circulation* 95: 981-987; 1997.
16. Pollman MJ, Hall JL, Gibbons GH: Determinants of vascular smooth muscle cell apoptosis after balloon angioplasty injury. Influence of redox state and cell phenotype. *Circ Res* 84:113-121; 1999.
17. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA: Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 288:481-487; 1991.
18. Schwartz SM, de Blois D, O'Brien ERM: The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 77:445-465; 1995.
19. Stadius ML, Gown AM, Kernoff R, Collins CL: Cell proliferation after balloon injury of iliac arteries in the cholesterol-fed New Zealand White rabbit. *Arterioscler Thromb* 14:727-733; 1994.
20. Suschek CV, Krischel V, Bruch-Gerharz D, Berendji D, Krutmann J, Kröncke K-D, Kolb-Bachofen V: Nitric oxide fully protects against UVA-induced apoptosis in tight correlation with bcl-2 up-regulation. *J Biol Chem* 274:6130-6137; 1999.
21. Takagi M, Ueda M, Becker AE, Takeuchi K, Takeda T: The Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit is a suitable experimental model to study differences in tissue response between intimal and medial injury after balloon angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3611-3619; 1997.
22. Tedgui A, Mallat Z: Apoptosis and vascular remodeling. *Therapie* 54:167-170; 1999.

23. Ueda M, Becker AE, Tsukada T, Numano F, Fujimoto T: Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 83: 1327-1332; 1991.
24. White CR, Brock TA, Chang L-Y, Crapo J, Briscoe P, Ku D, Bradley WA, Gianturco SH, Gore J, Freeman BA: Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1044-1048; 1994.
25. Wilcox JN, Waksman R, King SB, Scott NA: The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1:36:789-796; 1996.



ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΛΕΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Τ. Καλέφ-Εζρά

Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής
Εργαστήρια Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων & ΠεΠαΓΝΙ

Εισαγωγή

Η επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική παραμένει η αχίλλειος πτέρνα της αγγειοπλαστικής. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε δεδομένα από πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι η ενδοαυλική βραχυθεραπεία (ΕΒ) μειώνει σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική, τόσο σε στεφανιαία όσο και σε περιφερικά αγγεία (23). Αντίθετα, η δυνατότητα ακτινοβολήσης ενός αγγείου με πηγή εκτός του σώματος, η τηλεθεραπεία, αν και πολύ απλούστερη από την ΕΒ, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Παρά τα μέχρι τώρα ενθαρρυντικά αποτελέσματα με την ΕΒ, οι πιθανές μακροχρόνιες παρενέργειές της δεν είναι σήμερα γνωστές, δεδομένου ότι η πρώτη ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε σε ενδοαυλική βραχυθεραπεία (22 ασθενείς) ακτινοβολήθηκαν κατά το χρονικό διάστημα Ιούνιος 1994- Ιούλιος 1995 (2). Επιπλέον, ο μηχανισμός δράσης της ακτινοβολίας στα τοιχώματα ενός τραυματισμένου αγγείου, δεν είναι επακριβώς γνωστός, ούτε ποιά είναι η περιοχή του τοιχώματος που πρέπει να λάβει την απαιτούμενη θεραπευτική δόση, παρά τις μέχρι τώρα ερευνητικές προσπάθειες. Για το λόγο αυτό, η εφαρμοζόμενη μεθοδολογία ΕΒ είναι επί του παρόντος κυρίως εμπειρική και ο χρόνος ακτινοβολήσης προσδιορίζεται συνήθως με το χρόνο που απαιτείται για να απορροφηθεί ορισμένη δόση, π.χ. 18 Gy, σε νερό σε απόσταση 2 mm από το κέντρο της ραδιενεργής πηγής που τοποθετείται στον αυλό. Στην κλινική πράξη συνήθως αγνοούμε σε μεγάλο βαθμό την ακριβή θέση της πηγής ως προς τον προς ακτινοβολήση στόχο, την ανατομική του αγγείου, και τις διαταραχές της ιδιαίτερα ανομοιογενούς κατανομής της δόσης λόγω ύπαρξης υπολειπόμενης πλάκας, πιθανής ύπαρξης stent, κ.λ.π. Για παράδειγμα, στην περίπτωση χρήσης ραδιενεργού κόκκου (seed) $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ μήκους 2.4 mm και ακτίνας 0.2 mm, η απορροφούμενη δόση στο νερό σε ακτινική απόσταση από 2.0 mm από το κέντρο του κόκκου (22) είναι κατά ~65% μικρότερη από την απορροφούμενη δόση σε ακτινική απόσταση 1.5 mm (τυπική ακτίνα ενός στεφανιαίου αγγείου).

Στην περίπτωση εξωτερικής ακτινοβολήσης με φωτόνια ή με ταχεία ηλεκτρόνια, όλα τα τμήματα του τοιχώματος του αγγείου λαμβάνουν πρακτικά την ίδια δόση (με πιθανή εξαίρεση στην περίπτωση που υπάρχει stent στην προς ακτινοβολήση περιοχή). Ως εκ τούτου, είναι σχετικά εύκολη η εύρεση της βέλτιστης δόσης ακτινοβολίας κατά την τηλεθεραπεία, γιατί δεν προϋποθέτει την ακριβή γνώση της περιοχής του τοιχώματος του αγγείου που αποτελεί τον προς ακτινοβολήση στόχο. Μια τέτοια μεθοδολογία θα είχε επιπλέον το πλεονέκτημα ότι θα στηριζόταν σε συσσωρευμένη γνώση και εμπειρία άνω των 100 ετών, θα επέτρεπε τον ακριβή προσδιορισμό της δόσης και της κατανομής της, καθώς και τη χρήση οποιουδήποτε



σχήματος κλασματοποίησης της δόσης. Παράλληλα, δεν θα απαιτούσε επιπλέον χειρισμούς καθετήρων, άρα θα μειώνονταν οι κίνδυνοι για τον ασθενή, ενώ παράλληλα θα μειωνόταν η ήδη σημαντική ακτινική επιβάρυνση του προσωπικού των αιμοδυναμικών εργαστηρίων. Επιπλέον, δεν θα απαιτούσε την προμήθεια ειδικού εξοπλισμού και αναλωσίμων υψηλού κόστους (μονάδες μεταφόρτισης, καθετήρες μιας χρήσεως, συχνές αντικαταστάσεις ραδιενεργών πηγών, κ.λ.π.).

Γνώσεις από πειραματικά μοντέλα

Για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της τηλεθεραπείας χρησιμοποιήθηκαν διάφορα πειραματικά μοντέλα. Για παράδειγμα, για τον προσδιορισμό του βέλτιστου παράθυρου δόσεων και χρόνου ακτινοβολήσης, μελετήθηκαν μορφομετρικά καρωτίδες αρουραίων, περιφερικά αγγεία κουνελιών, και στεφανιαία αγγεία χοίρων, με φυσιολογικά ή με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, μετά από δόσεις που κυμαινόταν από μερικά Gy ως ~25 Gy, αμέσως μετά τον τραυματισμό του αγγείου ή μετά από μερικές ημέρες..

Επίδραση της δόσης

Αρουραίοι: Ο Sarac και συνεργ. (16), οι Shimotakahara και Mayberg (17) και οι Williams και συνεργ. (24) ακτινοβολώντας καρωτίδες αρουραίων παρατήρησαν μείωση της επιφάνειας του νεοϊστού σε αγγειοπλασμένα αγγεία που ακτινοβολήθηκαν σε δόσεις τουλάχιστον 10 Gy, σε σχέση με αγγειοπλασμένα αγγεία που δεν ακτινοβολήθηκαν περίπου ένα μήνα μετά τη αγγειοπλαστική. Παρόλα αυτά, οι Williams και οι συνεργ. βρήκαν ότι η μείωση παρέμενε μετά από 6 μήνες, μόνο στην ομάδα των αγγείων που ακτινοβολήθηκαν με τη μεγαλύτερη δόση που μελέτησαν, τα 15 Gy. Αλλά και σε αυτήν την περίπτωση, η επιφάνεια του αυλού δεν διέφερε από αυτήν των μη ακτινοβολημένων αγγείων. Οι Mosseri και Weshler (13) που διερεύνησαν τη δράση της ακτινοβολίας 7-15 Gy σε αγγειοπλασμένες αορτές ως και τρεις μήνες μετά την αγγειοπλαστική, αναφέρουν μείωση της νεοϊστού τρεις μήνες μετά την ακτινοβολήση. Αντίθετα, δεν παρατήρησαν μορφολογικές αλλοιώσεις στα μη αγγειοπλασμένα αγγεία που δέχθηκαν δόσεις ακόμα και 15 Gy.

Κουνέλια: Οι μηριαίες και οι λαγόνιες αρτηρίες κουνελιών έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για τη μελέτη της δράσης της ακτινοβολίας σε αγγειοπλασμένα αγγεία. Οι Gellman και συνεργ. (4) καθώς και οι Hehrlein και συνεργ. (5) παρατήρησαν αύξηση της επιφάνειας του νεοϊστού στην περίπτωση ακτινοβολήσης σε δόσεις 3 και 9 Gy και 8-16 Gy, αντίστοιχα. Αντίθετα, ο Hirai και συνεργ. (6) αναφέρουν μείωση του νεοϊστού μετά από δόσεις 10 και 20 Gy, και μάλιστα στην περίπτωση των 20 Gy, παρατήρησαν αύξηση της επιφάνειας του αυλού. Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι ο Hirai και συνεργ. δεν τραυμάτισαν τα αγγεία με τον συνήθη τρόπο (αγγειοπλαστική), αλλά απλά τα εξέθεσαν στον αέρα.

Χοίροι: Οι Schwartz και συνεργ. (20,21) χρησιμοποιώντας χαμηλές δόσεις, 4 και 8 Gy, παρατήρησαν σε στεφανιαία αγγεία χοίρων που είχε τοποθετηθεί stent, αύξηση του μέσου πάχους του νεοϊστού και αύξηση του ποσοστού στένωσης (από 58% χωρίς ακτινοβολήση σε 91% μετά από δόση 8 Gy). Οι Martens και συνεργ. (10) ακτινοβολώντας σε δόσεις μεταξύ 7 και 16 Gy στεφανιαία αγγεία αμέσως μετά από την τοποθέτηση stent, παρατήρησαν με ποσοτική αγγειογραφία σταδιακή αύξηση της στένωσης με αύξηση της δόσης. Επιπλέον, οι Withers και συνεργ. μελετώντας τη



δράση της εξωτερικής ακτινοβολήσης σε μηριαία αρτηρία με αρτηριοφλεβική φίστουλα βρήκαν ότι δόση 12 Gy δεν οδηγεί σε αποφυγή επαναστένωσης. Αντίθετα, οι Marijapowski και συνεργ. (11) παρατήρησαν ότι δόση 14 Gy σε τραυματισμένα στεφανιαία αγγεία είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της επιφάνειας του νεοϊστού και της επιφάνειας του αυλού. Αύξηση της δόσης στα 21 Gy είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της επιφάνειας του νεοϊστού, με ταυτόχρονη αύξηση των διαστάσεων του αυλού (15). Ως εκ τούτου, η μόνη εργασία που έχει δείξει όφελος στην περίπτωση αγγείων χοίρων είναι η μελέτη των Robinson και συνεργ., στην οποία χρησιμοποιήθηκε μια ιδιαίτερα μεγάλη δόση, 21 Gy. Ανακεφαλαιώνοντας τα ευρήματα των πειραματικών μελετών με ακτινοβολήση αμέσως μετά την αγγειοπλαστική και στα τρία πειραματικά μοντέλα συνάγεται ότι θετική δράση πιθανώς να μπορεί να επιτευχθεί σε εφάπαξ δόσεις που δεν είναι μικρότερες των 15 Gy.

Επίδραση του χρόνου μετά την αγγειοπλαστική και της κλασματοποίησης της δόσης: Στην περίπτωση της ΕΒ, η ακτινοβολήση συνήθως γίνεται για πρακτικούς λόγους αμέσως μετά από την αγγειοπλαστική. Ο χρόνος ακτινοβολήσης όταν γίνεται χρήση κλειστών πηγών ακτινοβολίας-β, όπως πηγές $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, συνήθως δεν ξεπερνά τα 5 min, και όταν γίνεται χρήση πηγών ακτινοβολίας-γ, όπως ^{192}Ir , τα 25 min, με εξαίρεση την περίπτωση χρήσης ραδιενεργών stent, που εμφυτεύονται μόνιμα στο τοίχωμα του αγγείου. Σε αντίθεση με την ΕΒ, στην τηλεθεραπεία δεν υπάρχουν πρακτικοί περιορισμοί στην επιλογή χρόνου μεταξύ αγγειοπλαστικής και ακτινοβολήσης, ή στην πιθανή κλασματοποίηση της δόσης.

Ο Abbas και συνεργ. (1) ακτινοβολώντας πέντε ημέρες μετά από αγγειοπλαστική λαγόνιες αρτηρίες μη αθηροσκληρωτικών κουνελιών παρατήρησαν μείωση της επιφάνειας του νεοϊστού μετά από δόση 12 Gy, αλλά όχι μετά από 6 Gy. Ο Schaefer και συνεργ. (18,19) παρατήρησαν μείωση της επιφάνειας του νεοϊστού και αύξηση της επιφάνειας του αυλού με ακτινοβολήση 16 ή 20 Gy μία ημέρα μετά τον τραυματισμό της κεντρικής αρτηρίας του αυτιού κουνελιών με λαβίδα. Επιπλέον αναφέρουν ότι η κλασματοποίηση της δόσης των 20 Gy (4 x 5 Gy), είχε μειωμένη αποτελεσματικότητα (19). Οι Shimotakahara και συνεργ. (17) βρήκαν ότι η καθυστερημένη κατά μία ή δύο ημέρες ακτινοβολήση καρωτίδων αρουραίων είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του σχηματισμού νεοϊστού, αλλά η αποτελεσματικότητα της ακτινοβολήσης μετά από δύο ημέρες ήταν μικρότερη από αυτήν μετά από μια ημέρα. Αντίθετα, η καθυστερημένη ακτινοβολήση στεφανιαίων αγγείων χοίρων, δεν βρέθηκε από τον Schwartz και συνεργ. (20) να μειώνει την επιφάνεια του νεοϊστού. Ως εκ τούτου, ο βέλτιστος χρόνος μεταξύ του τραυματισμού του τοιχώματος του αγγείου και της ακτινοβολήσης, και τα πιθανά οφέλη από την κλασματοποίηση της δόσης, δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί βιβλιογραφικά.

Μελέτες στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων: Στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων παράλληλα με την κλινική εφαρμογή της ΕΒ, διερευνήθηκε η επίδραση της δόσης και του χρόνου κατά την τηλεθεραπεία με ακτινοβολία-x 6 MV σε αγγειοπλασμένες και μη αγγειοπλασμένες μηριαίες αρτηρίες υπερχοληστερολαιμικών κουνελιών (7,8,9). Πέντε εβδομάδες μετά την παρέμβαση, μελετήθηκαν τα μορφομετρικά χαρακτηριστικά επτά ομάδων αγγείων (τουλάχιστον πέντε αρτηρίες ανά ομάδα), δηλαδή αγγεία στα οποία α) δεν έγινε οποιαδήποτε παρέμβαση, β) ακτινοβολήθηκαν με δόση 12 Gy, γ) ακτινοβολήθηκαν με δόση 18 Gy, δ) υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με μπαλόνι, ε)

ακτινοβολήθηκαν με δόση 12 Gy μισή ώρα μετά από αγγειοπλαστική, στ) ακτινοβολήθηκαν με δόση 18 Gy μισή ώρα μετά από αγγειοπλαστική, ζ) ακτινοβολήθηκαν με 18 Gy δύο ημέρες μετά από αγγειοπλαστική.

Στις μη αγγειοπλασμένες αρτηρίες, η ακτινοβολήση σε δόσεις 12 ή 18 Gy, δεν βρέθηκε να τροποποιεί τα μορφομετρικά τους χαρακτηριστικά. Ως εκ τούτου, δεν βρέθηκαν στοιχεία μετά από πέντε εβδομάδες που να υποδηλώνουν εμφάνιση ακτινοπροκλητών μορφολογικών αλλοιώσεων στα μη αγγειοπλασμένα τμήματα αγγείων, που θα μπορούσαν να ακτινοβοληθούν σε παρόμοιες δόσεις κατά την πιθανή κλινική εφαρμογή τηλεθεραπείας με μια συνεδρία.

Όπως ήταν αναμενόμενο, βρέθηκε ότι η αγγειοπλαστική οδήγησε σε μεγάλη αύξηση της επιφάνειας του νεοϊστού. Η αύξηση αυτή, συνοδεύονταν από μια μικρού βαθμού θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου, που είχε σαν αποτέλεσμα μια οριακή αύξηση της επιφάνειας του αυλού και του μεσαίου χιτώνα. Η ακτινοβολήση αρτηριών σε 12 Gy μισή ώρα μετά την αγγειοπλαστική, επέτεινε την αύξηση της επιφάνειας του νεοϊστού, που συνοδεύτηκε όμως από μια μη στατιστικά σημαντική μείωση της επιφάνειας του αυλού ($p=0.1$) και θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου σε σχέση με τα μη ακτινοβολημένα, αλλά αγγειοπλασμένα, αγγεία (αύξηση της επιφάνειας που αφορίζεται από τον έξω ελαστικό χιτώνα). Αντίθετα, η ακτινοβολήση σε 18 Gy μισή ώρα μετά την αγγειοπλαστική, οδήγησε σε μη στατιστικά σημαντική αύξηση ($p=0.1$) της επιφάνειας του νεοϊστού, η οποία όχι μόνο δεν επέφερε θετική αναδιαμόρφωση, αλλά συνοδεύτηκε από μεγάλη συρίκνωση του αγγείου. Ως εκ τούτου, η ακτινοβολήση του αγγείου σε δόσεις 12 και 18 Gy μικρό χρονικό διάστημα μετά την αγγειοπλαστική δεν συνέβαλλε στον περιορισμό της στένωσης. Ακόμα και στην περίπτωση που βρέθηκε θετική αναδιαμόρφωση (ομάδα ε), δεν βρέθηκε αύξηση της επιφάνειας του αυλού.

Η κατά δύο ημέρες καθυστερημένη ακτινοβολήση σε 18 Gy, οδήγησε σε ακόμα μεγαλύτερη συρίκνωση του αγγείου (μείωση του αυλού, μείωση του έσω χιτώνα, μείωση της επιφάνειας που ορίζεται από τον έξω ελαστικό χιτώνα) από αυτήν της άμεσης ακτινοβολήσης, χωρίς όμως να μειωθεί η επιφάνεια του νεοϊστού σε σχέση με τα μη ακτινοβολημένα, αλλά αγγειοπλασμένα αγγεία. Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι η τηλεθεραπεία στο πειραματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε και στις δόσεις και τους χρόνους που μελετήθηκαν, αυξάνει το ποσοστό στένωσης (από περίπου 35% σε 70%-85%) και δεν οδηγεί σε θετικά αποτελέσματα.

Κλινικές δοκιμές

Παρά τα αντιφατικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της τηλεθεραπείας στη μείωση ή την καθυστέρηση εμφάνισης επαναστένωσης σε πειραματόζωα, έχουν γίνει ορισμένες πρόδρομες μελέτες της κλινικής εφαρμοσιμότητάς της. Οι Parikh και συνεργ. (14) και οι McNamara και συνεργ. (12) ακτινοβόλησαν περιφερικά αγγεία σε μικρό αριθμών ασθενών σε χρόνια αιμοκάθαρση μετά από αγγειοπλαστική λόγω επαναστένωσης ή αλικής απόφραξης αγγείων που χρησιμοποιούνται για την εξωνεφρική κάθαρση (συνολικά δεκάξι ασθενείς). Σύμφωνα με τα πρόδρομα αποτελέσματά τους, η μέθοδος είναι ασφαλής και τα κλινικά αποτελέσματα ενθαρρυντικά (οι μισοί περίπου ασθενείς δεν παρουσίασαν επαναστένωση). Λόγω τεχνικών προβλημάτων που σχετίζονται με πιθανές παρενέργειες στους γειτονικούς ιστούς και όργανα, δεν έχει εφαρμοστεί μέχρι



σήμερα τηλεθεραπεία στην περίπτωση των στεφανιαίων αγγείων, αν και έχουν προταθεί κάποιες λύσεις, όπως η σύμμορφη ακτινοβολήση με σκανδαλισμό του επιταχυντή με βάση τον καρδιακό κύκλο (3,13). Τα διαθέσιμα περιορισμένα κλινικά στοιχεία σε συνδυασμό με τα στοιχεία που έχουν προσφέρει οι μέχρι τώρα μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, δείχνουν ότι απαιτείται να γίνουν εκτεταμένες μελέτες για να διερευνηθεί η πιθανή κλινική χρησιμότητα της τηλεθεραπείας στην αποφυγή επανοστένωσης μετά από αγγειοπλαστική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas MA, Afshari NA, Stadiou ML, Kernoff RS, Fischell TA: External beam irradiation inhibits neointimal hyperplasia following balloon angioplasty. *Int J Cardiol* 44: 191-202; 1994.
2. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, et al: Long-term angiographic and clinical outcome after PTCA and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 96: 727-732; 1977.
3. Farber LA, Bloch P, York E, Stevens C, et al: A dosimetric comparison of conventional vs conformal external irradiation of a stented coronary artery utilizing a new fluoroscopic imaging detector system. *Cardiovascular Radiation Medicine* 1:80-85; 1999.
4. Gellman H, Healey G, Qingsheng C, et al: The effect of very low dose irradiation on restenosis following balloon angioplasty. A study in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 84: 46A-59A; 1991.
5. Hehrlein C, Kaiser S, Kollum M, et al: External beam irradiation fails to inhibit neointimal formation in stented rabbit arteries. *Circulation (abstract)* 94(suppl): 1219; 1996.
6. Hirai T, Korogi Y, Harada M, et al: Prevention of intimal hyperplasia by irradiation. An experimental study in rabbits. *Acta Radiologica* 37: 229-233; 1996.
7. Kalef-Ezra J, Michalis LK, Tsekeris P, Gloutsianou G, et al: External beam irradiation following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *Cardiovascular Radiation Medicine* 1: 344-348; 1999.
8. Kalef-Ezra J, Michalis LK, Malamou-Mitsi V, Tsekeris P, et al: External beam irradiation following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model: the dose effect. *IV Cardiovascular Radiation Therapy Syllabus, Washington, (abstract)* p: 89; 2000.
9. Kalef-Ezra J, Michalis LK, Malamou-Mitsi V, Tsekeris P, et al: Effects of external beam irradiation on vessel remodeling and neointimal hyperplasia after balloon angioplasty in hypercholesterolemic rabbits: the dose and time effect. *J Invasive Cardiol (abstract)* 12: 249; 2000.
10. Martens MJ, Qiang B, Huang Y, Rijnders A, et al: Rotational external irradiation for the prevention of restenosis: a feasibility study in a porcine coronary model. *Cardiovasc Rad Med (abstract)* 1: 387; 1999.
11. Marijjanowski MM, Robinson K, Croker I: Comparison of the endovascular and external beam irradiation in the prevention of restenosis. *In Vascular Brachytherapy* (Waksman R, editor) 2nd edition. Futura Publishing, New York pp:207-221; 1999.



12. McNamara TO, Safa AA, Rege S, et al.: External beam irradiation following balloon angioplasty to prevent restenosis of vascular accesses. *Cardiovascular Radiation Medicine* (abstract) 1: 385; 1999.
13. Mosseri M, Weshler Z: External beam ionizing irradiation for prevention of restenosis. *In Vascular Brachytherapy* (Waksman R, editor) 2nd edition, Futura Publishing, New York pp:231-244; 1999.
14. Parikh S, Nori D, Rogers D, et al: External beam irradiation therapy to prevent postangioplasty dialysis access restenosis: a feasibility study. *Cardiovascular Radiation Medicine* 1: 36-41; 1999.
15. Robinson K, Cui J, Stiles T, Marjjanowski MM, et al: High dose external irradiation prevents neointimal formation after coronary balloon injury. *Circulation* (abstract) 98(suppl): 3427; 1998.
16. Sarac TP, Riggs PN, Williams JP, et al: The effects of low-dose radiation on neointimal hyperplasia in rats after arterial injury. *J Vasc Surg* 22: 17-24; 1995.
17. Shimotakahara S, Mayberg MR: Gamma irradiation inhibits neointimal hyperplasia in rats after arterial injury. *Stroke* 25: 424-428; 1994.
18. Schaefer U, Micke O, Dorszewski A, Breithardt G, Willich N: External beam irradiation inhibits neointimal hyperplasia after injury-induced arterial smooth cell proliferation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 617-622; 1998.
19. Schaefer U, Micke O, Dorszewski A, Breithardt G, Willich N: Single and fractionated dose external beam irradiation in preventing restenosis after external crush angioplasty. *Radiother Oncol* (abstract) S146; 1998.
20. Schwartz RS, Koval TM, Edwards WD, et al: Effect of the external beam irradiation on neointimal experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol* 19: 1106-1113; 1992.
21. Schwartz RS, Koval TM, Jeong MH, et al: External beam irradiation, stent injury and neointimal hyperplasia: results in a porcine model. *In Vascular Brachytherapy* (Waksman R, editor) 2nd edition, Futura Publishing, New York pp: 207-221; 1999.
22. Soares CG, Halpern DG, Wang CK: Calibration and characterization of beta-particle sources for intravascular brachytherapy. *Medical Physics* 25 339-346; 1998.
23. Waksman R: Intracoronary radiation therapy for restenosis prevention: status of the clinical trials. *Cardiovascular Radiation Medicine* 1: 20-29; 1999.
24. Williams JP, Rubin P, Soni A, Hernady E, et al: Comparability of the external vs internal radiation in inhibiting neointimal hyperplasia. *Cardiovascular Radiation Medicine* 1: 55-63; 1999.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗ

N. Παπαμιχαήλ

Ιατρός, Επιστημονικός Συνεργάτης
Καρδιολογικής Κλινικής ΠεΠΑΓΝΙ

Η επαναστένωση παραμένει η αχίλλειος πτέρνα της αγγειοπλαστικής. Σύμφωνα με υπάρχουσες μελέτες η συχνότητα της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική κυμαίνεται από 15% έως 35%. Για την αποφυγή εμφάνισης της επαναστένωσης έχουν δοκιμαστεί πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες καθώς και ποικίλες επεμβατικές τεχνικές (επικαλυμμένα stents, αθηρεκτομή κλπ), χωρίς όμως να γίνει δυνατή η μείωση της συχνότητάς της. Η βραχυθεραπεία αποτελεί νέα μέθοδο για την αντιμετώπιση της επαναστένωσης που κερδίζει έδαφος στην κλινική πράξη.

Τι είναι η βραχυθεραπεία και πώς δρα. Βραχυθεραπεία είναι η εκ του σύνεγγυς εφαρμογή ακτινοβολίας (στην προκειμένη περίπτωση των στεφανιαίων αγγείων). Πραγματοποιείται με εισαγωγή κατάλληλου καθετήρα και ακτινοβολήση της βλάβης. Η εφαρμογή ακτινοβολίας στο τοίχωμα του στεφανιαίου αγγείου μπορεί να επιφέρει μια σειρά δομικών, βιοχημικών, λειτουργικών και γενετικών αλλαγών στα κύτταρα του ενδοθηλίου και στα κύτταρα που απαρτίζουν το συνολικό τοίχωμα του αγγείου. Μια δόση γύρω στα 18-20 Gray (1Gray [Gy] είναι η μονάδα απορροφούμενης ακτινοβολίας από συγκεκριμένο ιστό), μπορεί να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του έσω, μέσου και έξω χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου, γεγονός πολύ σημαντικό για την πρόληψη δημιουργίας επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική^[1]. Κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής το τοίχωμα του αγγείου, και κυρίως το ενδοθήλιο τραυματίζεται. Η επαναστένωση οφείλεται στην δημιουργία νέου ιστού, που επιπροβάλλει στον αυλό του αγγείου και στη συρρίκνωση του συνολικού αγγείου εξαιτίας του τραυματισμού που προκάλεσε η αγγειοπλαστική. Η διαδικασία της επαναστένωσης επομένως ξεκινά τις πρώτες ώρες μετά τον τραυματισμό του αγγείου. Η βραχυθεραπεία προκαλεί αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων (μονοκύτταρα, ινοβλάστες, λεία μυϊκά κύτταρα κ.α.) που συμμετέχουν σ' αυτή την διαδικασία εμποδίζοντας έτσι την εμφάνιση επαναστένωσης^[2].

Υλικά βραχυθεραπείας. Κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, χρησιμοποίησαν ποικίλα ραδιοϊσότοπα με ποικίλους τρόπους εφαρμογής της ακτινοβολίας. Οι μελέτες αυτές χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: εκείνες που χρησιμοποίησαν ραδιοϊσότοπα που εξέπεμπαν γ ακτινοβολία και εκείνες που χρησιμοποίησαν ραδιοϊσότοπα με β ακτινοβολία. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν ραδιοϊσότοπα όπως το ¹⁹²Ir (γ ακτινοβολία), και τα ⁹⁰Sr/Y, ³²P, ¹³³Xe, ¹⁸⁶Re (β-ακτινοβολία)^[3]. Ο κυριότερος τρόπος εφαρμογής γίνεται μέσω ενός καθετήρα που έχει το ένα άκρο κλειστό και στον οποίο εισάγεται το ραδιενεργό υλικό με την μορφή κομβολογίου αποτελούμενου από μικροκάψουλες ραδιοϊσοτόπου εγκλεισμένου σε μεταλλικά



μικροσφαιρίδια. Ο καθετήρας τοποθετείται στην περιοχή της βλάβης, όπου παραμένει για μερικά λεπτά ακτινοβολώντας την^[4]. Εκτός από τον παραπάνω τρόπο εισαγωγής, άλλοι τρόποι είναι η πλήρωση ενός μπαλονιού αγγειοπλαστικής με το ραδιενεργό υλικό σε υγρή (^{186}Re) ή σε αέρια μορφή (^{133}Xe) και παραμονή του στο σημείο της αγγειοπλαστικής για όσο χρόνο απαιτείται για την ακτινοβολήση της περιοχής καθώς και τοποθέτηση μεταλλικών ενδοπροθέσεων (stents) που είναι επικαλυμμένα με ραδιενεργό υλικό^{[5],[6]}.

Κλινικές μελέτες. Στην δεκαετία του 90, κυρίως μετά το 1996, ξεκίνησε μια σειρά μελετών, που οι περισσότερες βρίσκονται σε εξέλιξη, με σκοπό να δείξουν την αποτελεσματικότητα της βραχυθεραπείας στην πρόληψη της επαναστένωσης. Η αρχική ιδέα προήλθε από την θεραπεία του καρκίνου, όπου κατά την εφαρμογή ακτινοβολίας παρατηρείται υποστροφή ορισμένων κυττάρων που αποτελούν τον όγκο. Οι αρχικές κλινικές δοκιμές αφορούσαν τα περιφερικό αγγεία. Οι Liernann και Schorohi ακτινοβόλησαν μηριαίες αρτηρίες 29 ασθενών που παρουσίασαν στένωση μετά από προηγούμενη τοποθέτηση stent. Οι ασθενείς αυτοί αφού υποβλήθηκαν σε αθηροτομή ή απλή διάταση με μπαλόνι, ακτινοβολήθηκαν με ακτινοβολία γ (^{192}Ir) σε δόση 12 Gy. Σε πενταετή παρακολούθηση φάνηκε ότι δεν υπήρξε επαναστένωση των μηριαίων αρτηριών των ασθενών καθώς και καμία επιπλοκή από την ακτινοβολία^[7]. Παρόμοια μελέτη που αφορούσε ιγνυακές αρτηρίες 100 ασθενών πραγματοποιήθηκε στην Βιέννη και έδειξε 50% μείωση της συχνότητας κλινικής και αγγειογραφικής επαναστένωσης (ομάδα ελέγχου vs ακτινοβολίας: 50% vs 25%) στους 6 μήνες^[8]. Η πρώτη φάση της μελέτης PARIS, που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της γ ακτινοβολίας για την αποφυγή επαναστένωσης, νεοεμφανιζόμενων βλαβών (de novo) σε μηριαίες αρτηρίες, μετά από αγγειοπλαστική με μπαλόνι, συμπεριέλαβε 40 ασθενείς και έδειξε ότι γ -ακτινοβολία σε δόση 14 Gy (^{192}Ir) οδήγησε σε μείωση της επαναστένωσης κατά 12%. Η δεύτερη φάση της μελέτης που περιλαμβάνει 300 ασθενείς συνεχίζεται^[9]. Παράλληλα πραγματοποιήθηκαν δύο μικρές μελέτες σε 10 και 12 ασθενείς με αρτηριοφλεβικά shunts, που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλυση, για την αποφυγή στένωσης των shunts, χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία^[10]. Οι παραπάνω μελέτες οδήγησαν τους ερευνητές να εφαρμόσουν τη βραχυθεραπεία στα στεφανιαία αγγεία. Οι μελέτες αυτές χωρίστηκαν σε εκείνες που χρησιμοποίησαν γ και σε εκείνες που χρησιμοποίησαν β ακτινοβολία

Μελέτες με γ ακτινοβολία: Η πρώτη μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Καράκας της Βενεζουέλα από τους Condado et al. Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε σύρμα 0,018 ιντσών από ραδιενεργό ιρίδιο (^{192}Ir). Το σύρμα είχε μήκος 30 mm και εισερχόταν στην περιοχή της βλάβης μέσω ενός απλού καθετήρα 4F με κλειστό άκρο (Angiogad). Η ακτινοβολία εφαρμόστηκε αμέσως μετά από αγγειοπλαστική με μπαλόνι σε 22 βλάβες 21 ασθενών. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν στον έσω χιτώνα του αγγείου κυμαίνονταν από 19 έως 55 Gy, ενώ ο χρόνος παραμονής της πηγής μέσα στο αγγείο κυμάνθηκε από 20 έως 45 λεπτά. Αγγειογραφικά αποτελέσματα στους 6 μήνες έδειξαν μείωση της επαναστένωσης στους ασθενείς που έλαβαν βραχυθεραπεία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (16 vs 54%). Τα ευνοϊκά αποτελέσματα από την εφαρμογή της ακτινοβολίας παρέμειναν και σε αγγειογραφικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε στην τριετία. Σύμφωνα με τους συγγραφείς δεν παρατηρήθηκαν



παρενέργειες λόγω της βραχυθεραπείας. Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα που παρατηρήθηκαν, στη διάρκεια των τριών χρόνων, ήταν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε 1 ασθενή, υποτροπή στηθάγχης σε 7 ασθενείς, ενώ 4 ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν σε νέα αγγειοπλαστική^[11].

Η μελέτη **SCRIPPS** (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting) ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της βραχυθεραπείας σαν συμπληρωματική θεραπεία, σε ασθενείς με επαναστενωτικές βλάβες, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν πρώτιστα με τοποθέτηση stent. Η πηγή που χρησιμοποιήθηκε ήταν μια κομβολογοειδής κορδέλα 0,030 ιντσών, μήκους 19-35mm, που αποτελούνταν από «σπόρους» ραδιενεργού ιριδίου (¹⁹²Ir) (Best Medical), που έφτανε στην περιοχή της βλάβης μέσα σε ένα απλό καθετήρα 4,5F με κλειστό το ένα άκρο (Navius). Στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν 55 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Μια ομάδα ασθενών ακτινοβολήθηκε με ¹⁹²Ir μέσω του καθετήρα στο σημείο της βλάβης, ενώ η άλλη μέσω άλλου καθετήρα που περιείχε παρόμοια κομβολογοειδή κορδέλα έλαβε placebo. Η δόση υπολογίστηκε με τη βοήθεια ενδοστεφανιαίου υπερήχου (IVUS) και κυμάνθηκε από 8 έως 30 Gy στην εσωτερική ελαστική μεμβράνη. Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μείωση της επαναστένωσης, (που εκτιμήθηκε αγγειογραφικά και με IVUS), κατά 77% στους 6 μήνες στην ομάδα που έλαβε ¹⁹²Ir. Η αγγειογραφική επαναστένωση στους 6 μήνες στο stent και στα όρια του ήταν 53,6% vs 16,7%, ενώ μόνο μέσα στο stent ήταν 35,7% vs 8,3% μεταξύ των ασθενών της ομάδας ελέγχου και εκείνης με ¹⁹²Ir αντίστοιχα. Τα κλινικά πλεονεκτήματα παρέμειναν στην ομάδα με ¹⁹²Ir και μετά από δύο χρόνια. Η ανάλυση μιας υποομάδας 35 ασθενών, της παρούσας μελέτης, με επαναστένωση μετά από προηγούμενη αγγειοπλαστική που είχε τοποθετηθεί stent (in-stent restenosis), έδειξε ότι η συχνότητα επαναστένωσης στην ομάδα αυτή ήταν 14%, σε σύγκριση με 70% στη ομάδα ελέγχου. Σε παρακολούθηση δύο ετών, οι συγγραφείς δεν αναφέρουν καμιά παρενέργεια σχετιζόμενη με τη βραχυθεραπεία^[12].

Η μελέτη **WRIST** (Washington Radiation for In Stent Restenosis) ήταν μια προοπτική, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε γ ακτινοβολία. Το ισότοπο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ¹⁹²Ir. Η βραχυθεραπεία εφαρμόστηκε μέσω μιας «κορδέλας» από nylon, 0,030 ιντσών, που περιείχε «σπόρους» ισότοπου (Best Medical). Αφού πρώτα προηγούνταν rotablation στην περιοχή της in-stent restenosis, κατόπιν, η πηγή έφτανε στην περιοχή της βλάβης χειροκίνητα μέσα σε ένα απλό καθετήρα 5F (Medtronic). Στη μελέτη πήραν μέρος 130 ασθενείς με in-stent restenosis. Οι 100 ασθενείς είχαν βλάβες σε γηγενή στεφανιαία αγγεία και οι 30 σε φλεβικά μοσχεύματα. Τα μεγέθη των βλαβών δεν υπερέβαιναν τα 47mm. Η δόση της ακτινοβολίας ήταν 15 Gy στα 2mm από την πηγή. Τα κύρια endpoints της μελέτης (ποσοστό επαναστένωσης, ανάγκη για επαναιμάτωση, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα) αξιολογήθηκαν κλινικά, με αγγειογραφία και με IVUS. Κλινικό και αγγειογραφικό follow up, στους 6 μήνες έδειξε ελάττωση της επαναστένωσης στους ασθενείς που έλαβαν ακτινοβολία (19%), έναντι της ομάδας ελέγχου (58%). Επίσης υπήρξε μείωση των επεμβάσεων επαναιμάτωσης κατά 79% και μείωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 63%, ενώ ανάλυση με την βοήθεια IVUS έδειξε μείωση της ανάπτυξης νεο-ιστού στο 53% των αρτηριών που ακτινοβολήθηκαν. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και τικλοπιδίνη) για ένα μήνα. Μετά από παρακολούθηση 30 ημερών κανείς ασθενής δεν παρουσίασε θρόμβωση

στην περιοχή που ακτινοβολήθηκε. Σε εξάμηνη παρακολούθηση όμως, 5 ασθενείς (7,7%) από την ομάδα που ακτινοβολήθηκε, παρουσίασαν καθυστερημένη θρόμβωση, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου, όπου μόνο 3 ασθενείς (4,6%) ανέπτυξαν καθυστερημένη θρόμβωση στο σημείο τη βλάβης. Τα θετικά αγγειογραφικά αποτελέσματα παρέμειναν και στους 12 μήνες μετά την βραχυθεραπεία, χωρίς την εμφάνιση επιπρόσθετου αριθμού ασθενών με καθυστερημένη θρόμβωση^[13]. Παρόμοιες με την μελέτη WRIST, είναι η μελέτη LONG WRIST, που εξετάζει την αποτελεσματικότητα της βραχυθεραπείας σε 120 ασθενείς με in-stent restenosis, των οποίων οι βλάβες έχουν μήκος 36-80mm, και τα αποτελέσματά της αναμένονται, καθώς και η SVG WRIST με 120 ασθενείς, που θα αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της βραχυθεραπείας σε in-stent restenosis σε φλεβικά μοσχεύματα.

Η μελέτη GAMMA-1, είναι διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική, πολυκεντρική, μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε γ ακτινοβολία, για την αντιμετώπιση ασθενών με in-stent restenosis. Η πηγή που χρησιμοποιήθηκε ήταν μια «κορδέλα» 0,030 ιντσών, από nylon, που περιείχε «σπόρους» ¹⁹²Ir (Best Medical). Η πηγή έφτανε χειροκίνητα στην περιοχή της βλάβης μέσα σε ένα απλό καθετήρα 4F με κλειστό άκρο (Cordis). Στη μελέτη έλαβαν μέρος 250 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες και οι μισοί έλαβαν ακτινοβολία-γ (¹⁹²Ir), της οποίας προηγούνταν rotablation στην περιοχή της βλάβης, ενώ στους άλλους μισούς μετά την rotablation εφαρμόστηκε καθετήρας που περιείχε πηγή με «σπόρους» placebo. Οι ακτινοβοληθέντες ασθενείς έλαβαν δόσεις που κυμάνθηκαν από 8 έως 30 Gy, στον μέσο χιτώνα του αγγείου. Η δόση αυτή καθορίστηκε με την βοήθεια IVUS. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με αγγειογραφία και με IVUS. Τα αγγειογραφικά αποτελέσματα μετά από παρακολούθηση 6 μηνών έδειξαν μείωση της επαναστένωσης (21,6% έναντι 52% της ομάδας ελέγχου), ενώ παράλληλα ανάλυση των αποτελεσμάτων, με βάση το μήκος της βλάβης, έδειξε μείωση κατά 70% της επαναστένωσης σε βλάβες <30mm, έναντι 48% σε βλάβες 30-45mm. Οι ασθενείς έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 μήνα (κλοπιδογρέλη 150mg), χωρίς την εμφάνιση καθυστερημένης θρόμβωσης σε παρακολούθηση 30 ημερών, ενώ σε παρακολούθηση 6 μηνών οι συγγραφείς δεν έχουν δώσει ακόμη σχετικό στοιχείο^[14]. Μεγάλες μελέτες όπως η ARTISTIC (Angiorad Radiation Technology for In Stent restenosis Trial In native Coronaries) με 300 ασθενείς, που θα μελετήσει την εφαρμογή γ ακτινοβολίας σε ασθενείς με in-stent restenosis, καθώς και η ARREST (Angiorad Radiation for Restenosis Trial) μελέτη με 25 ασθενείς με νεοεμφανιζόμενες (de novo) ή επαναστενωτικές βλάβες βρίσκονται σε εξέλιξη^{[15],[16]}.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ Β ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ: Η πρώτη μεγάλη μελέτη που χρησιμοποίησε β ακτινοβολία ήταν η μελέτη BERT (Beta Energy Restenosis Trial), που πραγματοποιήθηκε σε 2 κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, σε 1 κέντρο στον Καναδά και σε 1 κέντρο στην Ευρώπη, συμπεριέλαβε συνολικά 84 ασθενείς με νέες (de novo) βλάβες, οι οποίοι υποβάλλονταν πρώτα σε αγγειοπλαστική και μετά σε βραχυθεραπεία. Η πηγή της β ακτινοβολίας ήταν μια σειρά 12 «σπόρων» από ⁹⁰Sr/Y, συνολικού μήκους 30mm, που έφτανε στην περιοχή της βλάβης με τη βοήθεια ενός χειροκίνητου υδραυλικού συστήματος μέσα σε ένα απλό καθετήρα 5F (Novoste). Οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 12, 14, 16 Gy, σε διαφορετικές υποομάδες



ασθενών, ενώ η εφαρμογή της ακτινοβολίας δεν ξεπερνούσε τα 3 λεπτά. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με αγγειογραφία και IVUS. Το ποσοστό αγγειογραφικής επαναστένωσης στους 6 μήνες ήταν 15%, ενώ ανάλυση με IVUS έδειξε ότι περισσότερο από το 50% των ασθενών είχαν μεγαλύτερη ελάχιστη διάμετρο αυλού αγγείου (MLD: minimal luminal diameter), σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου και επιπρόσθετα παρατηρήθηκε θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου (positive remodelling) στην ακτινοβοληθείσα περιοχή του αγγείου. Σε παρακολούθηση 30 ημερών δεν εμφανίστηκε φαινόμενο καθυστερημένης θρόμβωσης σε κανένα ασθενή. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την μελέτη με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη) δια βίου. Κατά την εξάμηνη παρακολούθηση διαπιστώθηκε ότι 1 ασθενής υπέστη έμφραγμα σε αγγείο διαφορετικό από εκείνο που ακτινοβολήθηκε, ενώ άλλος ένας παρουσίασε καθυστερημένη θρόμβωση του ακτινοβοληθέντος αγγείου^[17].

Η μελέτη **PREVENT** (Proliferation REduction with Vascular ENergy Trial) ήταν μια προοπτική, τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, για την αξιολόγηση της β ακτινοβολίας, όσον αφορά την πρόληψη της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική τόσο σε νέες (de novo), όσο και σε επαναστενωτικές βλάβες. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν η εξής: Αμέσως μετά από απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, ανάλογα με την κρίση του επεμβατικού καρδιολόγου, πηγή ακτινοβολίας ραδιενεργού φωσφόρου (³²P), με μορφή κομβολογοειδούς "κορδέλας" 0.018 ιντσών, μήκους 27mm, που εφαρμόστηκε στο αγγείο μέσω καθετήρα με σπειροειδές μπαλόνι, που εξασφάλιζε την τοποθέτηση της πηγής στο κέντρο του αυλού του αγγείου και διατήρηση της αιματικής ροής. Η πηγή έφτανε στο σημείο της βλάβης με τη βοήθεια αυτόματου συστήματος (Nucletron). Οι δόσεις στη μελέτη αυτή, ήταν 16, 20 και 24 Gy στο 1mm από την πηγή και εφαρμόστηκαν σε 105 ασθενείς, που πήραν μέρος στη μελέτη. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε IVUS και αγγειογραφία. Τα συνολικά αποτελέσματα στους 6 μήνες έδειξαν ανάγκη για επαναγγείωση στην περιοχή των βλαβών σε ποσοστό 4% στην ομάδα της ακτινοβολίας έναντι 18% της ομάδας ελέγχου. Όμως, λόγω της εμφάνισης νέων βλαβών σε γειτονικά σημεία πέραν του σημείου ακτινοβολίας, τελικά τα ποσοστά επαναγγείωσης στην περιοχή βλάβης ήταν παρόμοια με εκείνα της ομάδας ελέγχου (24% έναντι 29%). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη δια βίου, ενώ σε εκείνους που τοποθετήθηκε stent, χορηγήθηκε και τικλοπιδίνη (250 mg) για 1 μήνα. Επτά ασθενείς από την ομάδα που έλαβε βραχυθεραπεία, (χωρίς τοποθέτηση stent και λήψη τικλοπιδίνης), υπέστησαν έμφραγμα μέσα στους 12 μήνες από τη θεραπεία. Αυτό δεν συνέβη σε κανένα από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, κάτι που επιβεβαιώνει την όψιμη θρομβογόνο δράση της ακτινοβολίας^[18].

Η μελέτη **BETA WRIST**, πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της β ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση ασθενών με in-stent restenosis. Η πηγή της ακτινοβολίας ήταν ένα σύρμα 0,014 ιντσών από ⁹⁰Y, μήκους 29mm, το οποίο τοποθετούνταν στο κέντρο του αυλού του αγγείου, μέσα σε ένα καθετήρα, με τη βοήθεια δακτυλιοειδών αλληλοσυνδεόμενων μπαλονιών. Της ακτινοβολίας προηγούνταν αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Η πηγή έφτανε στο σημείο της βλάβης με τη βοήθεια αυτόματου συστήματος (Schneider-Europe AG). Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς με in-stent restenosis και η δόση της ακτινοβολίας



ήταν 20,6 Gy 1mm από το σύρμα. Σαν ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε η ομάδα ελέγχου της **WRIST**. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με IVUS και αγγειογραφία στους 6 μήνες. Το ποσοστό επαναστένωσης στην ομάδα που ακτινοβολήθηκε ήταν 34%, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που είχε ποσοστό επαναστένωσης 72%. Από τα παραπάνω αποτελέσματα δείχθηκε η αποτελεσματικότητα της β ακτινοβολίας καθώς τα ποσοστά επαναστένωσης ήταν παρόμοια με εκείνα της WRIST, με μικρή υπεροχή της γ ακτινοβολίας. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς έλαβαν 75 mg κλοπιδογρέλης ή 500 mg τικλοπιδίνης για 1 μήνα, χωρίς θρομβωτικά φαινόμενα τις πρώτες 30 ημέρες. Παρουσιάστηκαν όμως 5 περιπτώσεις ασθενών με καθυστερημένη θρόμβωση (2-6 μήνες), η οποία εκδηλώθηκε με non-Q έμφραγμα σε 2 ασθενείς και ασταθή στηθάγχη σε άλλους δύο. Ένας ασθενής δεν παρουσίασε συμπτώματα^[19].

Η Dose Finding European Study ήταν μια μελέτη που χρησιμοποίησε β ακτινοβολία (⁹⁰Y), σε ασθενείς με νεοεμφανιζόμενες βλάβες (de novo), οι οποίοι υποβάλλονταν πρώτα σε αγγειοπλαστική με μπαλόνι και κατόπιν μέσα σε ένα κεντραρισμένο μπαλόνι η πηγή, που ήταν ένα σύρμα 0,014 ιντσών και μήκους 29 mm (Schneider), έφτανε στο σημείο της βλάβης, όπου εφαρμοζόταν δόσεις 9, 18, 32 Gy (στην επιφάνεια του μπαλονιού). Η μελέτη συμπεριέλαβε 160 ασθενείς. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με αγγειογραφία και IVUS και στους 6 μήνες έδειξε ότι η ελάχιστη διάμετρος του αγγείου (MLD : minimal luminal diameter) βρισκόταν σε διαφορετικό σημείο, στο ίδιο αγγείο, από εκείνο που ανευρίσκονταν πριν από τη βραχυθεραπεία (relocation). Αυτό μάλιστα γινόταν συχνότερα σε ασθενείς των οποίων τα αγγεία ακτινοβολήθηκαν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (78 έναντι 26% αντίστοιχα. Γεγονός που ανέδειξε τα προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν στην ανάλυση αποτελεσμάτων των μελετών που χρησιμοποιείται βραχυθεραπεία^[20].

Μια σειρά παρόμοιων μελετών, που χρησιμοποιούν β ακτινοβολία, όπως οι **BRIE**, **MARS**, **CURE**, **INHIBIT**, **START**, και **BETACATH**, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Μελέτες με ραδιενεργά stents. Μετά την εφαρμογή της ενδοστεφανιαίας βραχυθεραπείας, γεννήθηκε η ιδέα να τοποθετηθούν ραδιενεργά stents σε επαναστενωτικές βλάβες. Ο κυριότερος αντιπρόσωπος των μελετών αυτών είναι η IRIS (Isostent for Restenosis Intervention Study), η οποία πραγματοποιήθηκε σε 30 ασθενείς με de novo ή επαναστενωτικές βλάβες γηγενών αγγείων και χρησιμοποίησε ραδιενεργό stent (³²P), μήκους 15 mm (Palmaz-Schatz). Η ακτινοβολία που εφαρμόστηκε κυμαινόταν μεταξύ 0,5 και 1,0μCi με μια μέση ακτινοβολία 0,69μCi. Δεν υπήρξαν θρομβωτικές παρενέργειες μετά από 30 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς βρισκόταν υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 μήνα. Στους 6 μήνες παρατηρήθηκε αγγειογραφική επαναστένωση σε 31% των ασθενών και ανάγκη για επανααγγείωση σε 21%^[21].

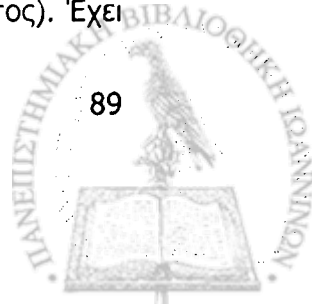
Σε άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Μιλάνο, χρησιμοποιήθηκαν stents υψηλότερης ενέργειας (Palmaz-Schatz 15 mm coronary stent). Η ακτινοβολία έφτανε στα 12 μCi και έδειξε μεγάλη μείωση της συχνότητας επαναστένωσης (επαναστένωση <4%), αλλά παράλληλα υψηλό ποσοστό επαναστένωσης στα άκρα του stent (μεγαλύτερη του 30%). Οι ερευνητές προσπάθησαν να λύσουν το πρόβλημα χρησιμοποιώντας stents υψηλότερης ενέργειας (21 μCi), χωρίς ιδιαίτερη



επιτυχία, αφού το ποσοστό επαναστένωσης στα άκρα του stent αυτή τη φορά ήταν 26%. Δύο διαφορετικοί τρόποι προσέγγισης του προβλήματος βρίσκονται υπό έρευνα: Είτε α) επέκταση του ραδιενεργού stent, με τοποθέτηση στα άκρα του μη ραδιενεργών stents (cold-end stents), είτε επέκταση της ακτινοβοληθείσας περιοχής του αγγείου πέρα από το σημείο τραυματισμού που προκαλεί το μπαλόνι της αγγειοπλαστικής, με τη χρήση stents που θα έχουν μεγαλύτερη ενέργεια στα άκρα τους (hot-end stents). Η παραπάνω μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη^[22].

Προβλήματα που ανακύπτουν από τη χρήση της βραχυθεραπείας. Η χρησιμοποίηση της ενδοστεφανιαίας βραχυθεραπείας έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της επαναστένωσης. Παρά ταύτα η χρήση της ανέδειξε προβλήματα που σχετίζονται με τις τεχνικές εφαρμογής της, το είδος της εκπνεύμενης ακτινοβολίας, το μέγεθος της δόσολογίας, την αντιμετώπιση της καθυστερημένης θρόμβωσης, τις ενδείξεις και το είδος της επεμβατικής στρατηγικής που επιβάλλει η χρησιμοποίησή της. Ο τύπος της ακτινοβολίας εξακολουθεί να προβληματίζει καθώς η γ ακτινοβολία φαίνεται να είναι ελαφρώς δραστικότερη δημιουργεί όμως μεγαλύτερα προβλήματα ακτινοπροστασίας σε σχέση με την β. Σημαντικό πρόβλημα επίσης αποτελεί η έκταση του ιστού που τελικά θα ακτινοβοληθεί. Έχει παρατηρηθεί ότι στα άκρα της περιοχής που ακτινοβολήθηκε προκαλούνται στενώσεις (edge effect, candy wrapper effect). Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται συχνότερα κατά την χρήση β ακτινοβολίας και αποδίδεται στο ότι δεν γίνεται πλήρης, κάλυψη της περιοχής που τραυματίστηκε κατά την αγγειοπλαστική από την ραδιενεργή πηγή, με αποτέλεσμα να προκαλείται επαναστένωση στο σημείο που έλαβε μικρές δόσεις ακτινοβολίας (συνήθως στο άκρο της βλάβης). Κατά τις κλινικές μελέτες επίσης διαπιστώθηκε ότι η βραχυθεραπεία δεν συνδυάζεται ικανοποιητικά με τα stents. Η παρατήρηση αυτή έχει δύο παραμέτρους. Καταρχήν ότι κατά την θεραπεία επαναστενωτικών βλαβών μετά από αγγειοπλαστική με stent (in stent restenosis) η χρησιμοποίηση stent και βραχυθεραπείας έχει πολύ υψηλά ποσοστά καθυστερημένης θρόμβωσης και επομένως αντενδείκνυται και δεύτερον ότι κατά την θεραπεία νέων (de novo) βλαβών τα αποτελέσματα της βραχυθεραπείας είναι πολύ καλλίτερα όταν προηγηθεί απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι (POBA) παρά συνδυασμός αγγειοπλαστικής με stent. Το τελευταίο εξηγείται από το γεγονός ότι η βραχυθεραπεία, αντίθετα από ότι αρχικά πιστευόταν, φαίνεται ότι η κύρια δράση της δεν οφείλεται στην μείωση δημιουργίας νεοϊστού αλλά στην πρόκληση θετικής αναδιαμόρφωσης (positive remodelling) του αγγείου. Δεν είναι γνωστό πως αυτές οι παρατηρήσεις θα διαμορφώσουν την πρακτική της καθημερινής αγγειοπλαστικής. Πάντως μολονότι με την χρήση της βραχυθεραπείας η ιδανική στρατηγική κατά την αγγειοπλαστική είναι η χρήση μόνο μπαλονιών δεν φαίνεται ότι είναι δυνατόν να σταματήσει η χρήση stents κατά την καθημερινή κλινική πράξη. Άρα πρέπει να αναζητηθούν τρόποι που θα συνδυάσουν τα θετικά αποτελέσματα της βραχυθεραπείας με εκείνα των stents. Η χρήση stents που θα συνεχίσουν να εκτείνονται μετά την τοποθέτησή τους πιθανόν να αποτελεί απάντηση στο πρόβλημα^[23].

Παράλληλα, ένα επιπλέον θέμα που εξακολουθεί να απασχολεί τους ερευνητές είναι η ασφάλεια της χρήσης της βραχυθεραπείας, καθώς πολλοί τη συσχετίζουν με αύξηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου (π.χ. αγγειοσαρκώματος). Έχει



υπολογιστεί ότι βραχυθεραπεία με ^{192}Ir αντιστοιχεί σε δόση 10mSv (1mSv=unit Sievert: αντιστοιχεί στην λεγόμενη δραστική δόση, τη δόση που είναι ικανή να οδηγήσει σε ανάπτυξη όγκου ή γενετικών βλαβών). Αυτή η δόση αντιστοιχεί σε πιθανότητα 1/2000 εμφάνισης καρκίνου τα επόμενα 10-20 χρόνια. Η δόση είναι υποπολλαπλάσια με άλλα ισότοπα. Αν όμως, αναλογιστεί κανείς ότι η δραστική δόση που αντιστοιχεί στην αγγειοπλαστική είναι 1-30 mSv και στην στεφανιογραφία 1-15 mSv, τότε μπορούμε να πούμε ότι η βραχυθεραπεία αποτελεί μικρής ή μέσης βαρύτητας κίνδυνο για καρκινογένεση. Αν συνυπολογιστεί επίσης, η συνήθως μεγάλη ηλικία των ασθενών που υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου περιορίζεται ακόμη περισσότερο. Η εφαρμογή βραχυθεραπείας λοιπόν σε ασθενείς άνω των 50 χρόνων, μπορεί να λύσει το πρόβλημα της καρκινογένεσης, αφού η αυξημένη ηλικία των ασθενών περιορίζει ακόμη περισσότερο το κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας^[24].

Η σημαντικότερη όμως επιπλοκή της βραχυθεραπείας αποτελεί η εμφάνιση καθυστερημένης θρόμβωσης (late thrombosis). Μια μελέτη που συγκέντρωσε ασθενείς με in-stent restenosis, που πήραν μέρος σε διάφορα πρωτόκολλα βραχυθεραπείας, έδειξε ότι σε σύνολο 473 ασθενών, 28 ασθενείς (9,1%), που έλαβαν βραχυθεραπεία εμφάνισαν καθυστερημένη θρόμβωση, σε αντίθεση με τους ασθενείς που ανήκαν στις ομάδες ελέγχου των διαφόρων μελετών και που μόλις 2 (1,2%) εμφάνισαν καθυστερημένη θρόμβωση^[25]. Προσπαθώντας να εξηγήσουν το φαινόμενο αυτό, οι ερευνητές έδωσαν διάφορες ερμηνείες. Συνοψίζοντας τις ερμηνείες αυτές καταλήγουμε σε 5 κύρια σημεία, που πιθανόν να ερμηνεύουν την εμφάνιση της late thrombosis: α) στη καθυστερημένη επαναστενωσηποίηση (η ακτινοβολία φαίνεται να αναστέλλει την φυσιολογική διαδικασία επούλωσης του ενδοθηλίου), β) στη συσσώρευση ινικής και αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης, γ) στην θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου που οδηγεί τελικά σε κακή έκπτυξη των stents, δ) στην διάβρωση του ιστού στα άκρα του stent και ε) στον τυχόν υπάρχοντα διαχωρισμό, που λόγω της ακτινοβολίας αναστέλλεται η επούλωσή του. Η προτεινόμενη αντιμετώπιση είναι η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη, τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη), για 6 μήνες ή και περισσότερο^[26].

Μελλοντικές προοπτικές. Σήμερα βρισκόμαστε στο μέσον της διερεύνησης των μηχανισμών μέσω των οποίων η βραχυθεραπεία εμποδίζει την επαναστένωση. Επιπροσθέτως αναζητείται το ιδανικό ισότοπο και η ιδανική μέθοδος εφαρμογής της ακτινοβολίας που αυτό θα εκπέμπει. Παρ'όλα αυτά τα θετικά αποτελέσματα, που αναδεικνύονται από τις συνεχιζόμενες μελέτες, δίνουν σταδιακά στη μέθοδο αυτή ένα μόνιμο ρόλο στον ευαίσθητο τομέα της πρόληψης της επαναστένωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Artix FH, Poesch WC, Tochilin E. Radiation Dosimetry. 2nd edition, New York: Academic Press, 1996
2. Waksman R, Rodriguez JC, Robson KA, et al. Effect of Intravascular radiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodelling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. Circulation 96:1944-52; 1997.



3. Soares CG. Radiation: The Basics. Vascular Brachytherapy: State of the Art. Remedica Publishing 1998.
4. Wijns W, Piessens M. Sealed sources for Intracoronary Radiation Therapy. Vascular Brachytherapy: State of the Art. Remedica Publishing 1998.
5. Weinberger J. Radioactive Liquid Delivery. Vascular Brachytherapy: State of the Art. Remedica Publishing 1998.
6. Colombo A. Experience with Beta -emitting BX stent. Vascular Brachytherapy: State of the Art. Remedica Publishing 1998.
7. Shoppel D, Liermann LJ, Pohlit R, et al. 192-Ir endovascular brachytherapy for avoidance of intimal hyperplasia after percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation in peripheral vessels: years of experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:835-40; 1996.
8. Minar E, Pohrajac B, Ahmadi R, et al. Brachytherapy for prophylaxis of restenosis after long-segment femoropopliteal angioplasty: pilot study. Advances in Cardiovascular Radiation Therapy III, Washington, DC, 17-19 Feb. 1999 (Abstr).
9. Waksman R, Loird JR, Benenati J, et al. Intravascular radiation for prevention of restenosis after angioplasty of narrowed femoral-popliteal arteries. Preliminary six-month results of a feasibility study. Circulation 98:17, I-66:331; 1998.
10. Nori K. External radiation for AV-dialysis fistulas: results from pilot studies. Abstract. Advances in Cardiovascular Radiation Therapy III, Washington, DC, 17-19 Feb. 1999 (Abstr).
11. Condado JA, Waksman R, Gurdiel O et al. Long-term angiographic and clinical outcome after intracoronary 192-iridium in humans. Circulation 96:I-220; 1997.
12. Terstein PS, Massulo V, Jani S, et al. Two-year follow up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. Circulation 99:243-7; 1999.
13. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary γ -Radiation Therapy after Angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. Circulation 101:2165-71; 2000.
14. Leon MB, Terstein PS, Lansky AJ, et al. Intracoronary gamma radiation to reduce in-stent restenosis: the multicenter GAMMA I randomized clinical trial. Abstract. J Am Coll Cardiol 36:56A; 1999.
15. Waksman R, Rozzaro MS, Chang RC, et al. Results of the ARTISTIC feasibility study of 192-iridium gamma radiation to prevent recurrence of in-stent restenosis. Circulation 98:17, I-442:2327; 1998.
16. Faxon DP, Buchbinder M, Clema W, et al. Intracoronary radiation to prevent restenosis in native coronary lesion: The results of the pilot phase of the ARREST trial. Abstract. J Am Coll Cardiol 38:19A; 1999.
17. Waksman R. Intracoronary Radiation Therapy for Restenosis. Vascular Brachytherapy, 2nd edition. New York: Futura Publishing Company Inc.
18. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with β -emitting Radiotherapy: Report of the Proliferation reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). Circulation 102:951-58; 2000.
19. Waksman R, Bhargava B, White L, et al. Intracoronary β -Radiation Therapy Inhibits Recurrence of in-stent Restenosis. Circulation 101:1895-98; 2000.



20. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, et al. Methodological and clinical implications of relocation of the minimal luminal diameter after intracoronary radiation therapy. Dose Findings Study Group. *J Am Coll Cardiol* 36(5):1536-41; 2000.
21. Moses J. US IRIS trial low-activity 32P stent. *Advances in Cardiovascular Radiation Therapy III*, Washington, DC, 17-19 Feb. 1999 (Abstr).
22. Alberto R, Colombo A. European high-activity (32)P radioactive stent experience. *J Invasive Cardiol* 12(8):416-21; 2000.
23. Serruys PW, Garlie SG. Foreword. *Vascular Brachytherapy: State of the Art*. Remedica Publishing 1998.
24. Leminger et al. MIRD formalism. *J Nuc. Med* 9(Suppl 1):7-14.
25. Waksman R, Bhargava B, Mintz CS, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *Circulation* 100:789-92; 1999.
26. Waksman R. Late thrombosis after radiation. Sitting on a time bomb. *Circulation* 100:780-82; 1999.



ΑΜΕΣΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΠΡΟΣΘΕΣΕΩΝ (STENTS)

Γ. Τριάντης

Καρδιολόγος, Επιμελητής
Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου 1^{ου} ΙΚΑ Αθηνών

Ιστορική αναδρομή

Η αρχική ιδέα της χρήσης ενδοαυλικών varthikwn, prodromwn των ενδοστεφανιαίων προσθέσεων (stents) στην ιατρική, ευρίσκεται σε γραπτά του γνωστού ιατροφιλόσοφου και συγγραφέως Alexis Carrell. Η πρώτη εφαρμογή σε πειραματικό επίπεδο έγινε από τον διακεκριμένο ακτινολόγο Dotter το 1964 ενώ η πρώτη εμφύτευση σε στεφανιαία αρτηρία ανθρώπου έγινε το 1987 από τους U. Sigwart και J. Puel¹. Στη δεκαετία του '90 η χρήση των stents στα στεφανιαία και περιφερικά αγγεία αυξάνεται εντυπωσιακά και παράλληλα με τη χρήση διαδερμικών τεχνικών για την αντιμετώπιση προβλημάτων που παραδοσιακά αποτελούσαν αντικείμενο των χειρουργών.

Πως εξηγείται η ευρεία χρήση των

Η εμφύτευση stents καταλαμβάνει το 60-80% του συνόλου των επεμβατικών τεχνικών επαναγγείωσης στα στεφανιαία αγγεία (PCI). Η επικράτησή τους έναντι της συμβατικής αγγειοπλαστικής αλλά και των εναλλακτικών τεχνικών (rotablator, DCA κλπ) οφείλεται σε συγκεκριμένες αιτίες. Οι πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες Benestent II² και Stress³ έδειξαν την υπεροχή των stents έναντι της συμβατικής αγγειοπλαστικής, ενώ σε «δύσκολες» βλάβες όπως οι ολικές αποφράξεις (TOSCA),⁴ τα μοσχεύματα⁵ αλλά και άλλες σύμπλοκες υψηλού κινδύνου βλάβες (Epistent),⁶ η χρησιμοποίηση stents υπερτερεί κάθε άλλης τεχνικής. Τα αποτελέσματα επίσης της περιστροφικής (Rotablator) ή κατευθυνόμενης αθηρεκτομής (DCA) βελτιώνονται σημαντικά όταν μετά την εφαρμογή τους ακολουθεί εμφύτευση stent. Τέλος το γεγονός ότι δεν απαιτείται ειδική εκπαίδευση, πέραν της γνώσεως της απλής αγγειοπλαστικής για την χρήση των stents καθώς και η αντικατάσταση των αντιπηκτικών από την τικλοπιδίνη⁷, ενίσχυσαν την ευρύτητα της εφαρμογής τους.

Είναι φυσικό η έρευνα στον τομέα των stents να έχει προχωρήσει σημαντικά τόσο στον καθαρά τεχνικό τομέα όσο και στον τομέα της εφαρμογής τους. Σήμερα ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων stents υπερβαίνει τα τριανταπέντε (χωρίς τούτο κατ' ανάγκη να σημαίνει αντίστοιχους διαφορετικούς τύπους αφού ορισμένα διαφέρουν μόνο κατ' όνομα) ενώ πάνω από το 50% των κατ' έτος δημοσιευμένων μελετών στο χώρο της επεμβατικής καρδιολογίας αφορά τα stents. Βελτιώσεις που προέκυψαν από την έρευνα είχαν ως αποτέλεσμα να κατασκευάζονται stents με μικρότερο profile, με μεγαλύτερη ευελιξία και προωθητικότητα, και με δυνατότητα στερρής πρόσφυσης σε αξιόπιστα μπαλόνια υψηλών ατμοσφαιρών. Συνέπεια των παραπάνω είναι η επιτυχία εμφύτευσης των stents να είναι μεγαλύτερη του 95% και να αφορά ένα ευρύ φάσμα βλαβών (επιμήκεις βλάβες, μικρά αγγεία, βλάβες σε



διχασμό). Είναι μάλιστα δυνατή η τοποθέτηση stents μέσω καθετήρων 6F που έχουν σημείο εισαγωγής είτε τη μηριαία είτε την κερκιδική αρτηρία.

Άμεση τοποθέτηση

Η χωρίς προδιαστολή τοποθέτηση stent (άμεση τοποθέτηση stent - Direct stenting- DS) προέκυψε σαν φυσικό επακόλουθο των παραπάνω βελτιώσεων. Η κλασσική ως γνωστόν διαδικασία περιλαμβάνει προδιαστολή της βλάβης με ένα μπαλόνι συνήθως μικρότερου μεγέθους του αγγείου αναφοράς, ακολούθως τοποθέτηση του stent και πολλές φορές υπερδιάταση με άλλο μπαλόνι. Τα οφέλη από την άμεση τοποθέτηση είναι εμφανή: μείωση του συνολικού χρόνου της επέμβασης, του χρόνου ακτινοβολίας, της ποσότητας του σκιαγραφικού και φυσικά του κόστους, αφού χρησιμοποιείται τουλάχιστον ένα μπαλόνι και μερικές φορές δύο λιγότερα. Από την περιορισμένη μέχρι τώρα βιβλιογραφία προκύπτει ότι η μέθοδος μπορεί να εφαρμοσθεί στο 30-40% του συνόλου των περιστατικών προγραμματισμένης εμφύτευσης (primary stenting).^{8,9,10,11,12} Οι περισσότερες των μελετών είναι αναδρομικές και είναι μελέτες παρατήρησης (observational studies). Διερευνούν την άμεση ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου καθώς και τα κλινικά αποτελέσματα τον πρώτο μήνα. Από όλες προκύπτει ότι η μέθοδος είναι ασφαλής και επιτυχής σε ποσοστό >95% και τα μείζονα στεφανιαία αγγειακά συμβάματα (MACE) τον πρώτο μήνα δεν διαφέρουν από αυτό άλλων μελετών όπου η εμφύτευση έγινε με προδιαστολή. Υπάρχουν επίσης δυο μικρές προοπτικές μελέτες στις οποίες εξετάζεται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αποκλειστικά δυο συγκεκριμένων τύπων stents καθώς και τα MACE στους έξι και εννέα μήνες μετά. Εκ των ως άνω μελετών άξια να αναφερθεί είναι η προερχόμενη από τη Mayo Clinic¹³ λόγω του μεγάλου αριθμού και του συγκριτικού της περιεχομένου: Αναλύθηκαν 777 ασθενείς στους οποίους έγινε άμεση τοποθέτηση συγκριτικά με 3.716 που της εμφύτευσης υπήρξε προδιαστολή. Δεν υπήρξαν διαφορές στα άμεσα αλλά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μεταξύ των δυο ομάδων. Στην «άμεση» ομάδα χρησιμοποιήθηκαν σαφώς λιγότερα σύρματα, μπαλόνια και σκιαγραφικό ενώ σε πέντε εκ των ασθενών της χρειάστηκε μεταφορά (cross over) στην άλλη ομάδα. Η υπόθεση ότι πιθανόν στην περίπτωση του DS θα είχαμε μείωση της επαναστένωσης δεν επαληθεύτηκε σε καμία μέχρι τώρα μελέτη. Η υπόθεση αυτή στηριζόταν στη θεωρητική άποψη ότι η προδιαστολή μετατρέπει μια σταθερή πλάκα, όταν αυτή είναι σταθερή, σε ασταθή, εξαιτίας της ρήξης και σχάσης που προκαλεί. Αυτό έχει σαν επακόλουθο την έκθεση θρομβογενών στοιχείων στην κυκλοφορία γεγονός που αποτελεί τον πρωταρχικό πυρήνα της υποξείας θρόμβωσης αλλά και απία επαναστένωσης. Αρκετές φορές μετά την προδιαστολή προκαλείται τόσο βαθύς διαχωρισμός που οδηγεί σε οξεία απόφραξη πράγμα που απαιτεί επείγουσα τοποθέτηση stent (bailout). Στο DS έχουμε ελεγχόμενη κατά κάποιο τρόπο εμφύτευση χωρίς διαχωρισμό της αθηρωματικής πλάκας, αλλά άμεσο «ενταφιασμό» αυτής και χωρίς περαιτέρω βλάβη του ήδη βεβλαμένου ενδοθηλίου.

Η δική μας αρχική εμπειρία συμφωνεί με την αντίστοιχη διεθνή¹⁴. Στα πενήντα πρώτα διαδοχικά περιστατικά που αναλογούσαν στο 1/3 περίπου του συνόλου των προγραμματισμένων εμφυτεύσεων stents στο διάστημα αυτό, αποτυχία παρατηρήθηκε στο 4% ενώ αύξηση του CPK τρεις φορές πάνω τη βασική τιμή μόνο σε μία περίπτωση. Με τη συσσώρευση εμπειρίας επιχειρούμε DS και σε πλέον



σύμπλοκες βλάβες όπως είναι οι τύπου C με αποτέλεσμα αυτή τη στιγμή να εφαρμόζουμε τη μέθοδο σε πάνω από το 50% των περιπτώσεων. Για να είναι ασφαλής αλλά και αποτελεσματική η μέθοδος απαιτείται προσοχή στην επιλογή των βλαβών και υλικών.

Οδηγός καθετήρας

Επιλέγεται ο καθετήρας με τη μέγιστη υποστήριξη (back up) αλλά και ικανή εσωτερική διάμετρο ώστε σε περίπτωση αποτυχίας πρόσβασης να αποσυρθεί το stent ανέπαφο στο εσωτερικό του. Η χρήση οδηγού καθετήρα 6F έχει τα γνωστά τοπικά πλεονεκτήματα επί πλέον δε στην παρούσα περίπτωση και λόγω της μικρής εξωτερικής διαμέτρου του προσφέρεται για βαθιά διασωλήνωση του στομίου (deep intubation) πράγμα που αυξάνει τις πιθανότητες εμφύτευσης σε δύσκολες περιπτώσεις. Από την άλλη πλευρά σε περίπτωση αποτυχίας, λόγω της μικρής σχετικά εσωτερικής διαμέτρου του αυξάνει η πιθανότητα αποσύνδεσης του stent από το μπαλόνι και απώλειας αυτού. Το αντίθετο συμβαίνει με τους καθετήρες 8F. Στο εργαστήριό μας χρησιμοποιούμε στην πλειονότητα καθετήρες 7F, ακολουθώντας την «Σολομώντειο» οδό.

Όσον αφορά τον τύπο του καθετήρα, μεγαλύτερος προβληματισμός υπάρχει σε βλάβες που εντοπίζονται στην περισπωμένη ιδίως όταν εκφύεται υπό μεγάλη γωνία από το στέλεχος. Κατάλληλη επιλογή αποδεικνύεται ο AL2, ο EBU ή ο Voda. Για δύσκολες βλάβες στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία βοήθεια προσφέρει ο AL2. Επίσης σε περίπτωση κατιούσας έκφυσης της ως άνω αρτηρίας (shallow take off), χρησιμοποιείται ο Multipurpose 6F ο οποίος με ασφάλεια μπορεί να βυθισθεί αρκετά, προσφέροντας εξαιρετική υποστήριξη.

Οδηγιά σύρματα

Σε περιπτώσεις που προηγείται της στένωσης σοβαρή ελίκωση, ή η στένωση ευρίσκεται σε υπό γωνία τμήμα του αγγείου, η χρησιμοποίηση συρμάτων εξαιρετικής υποστηρίξεως (extra support) είναι επιβεβλημένη, ώστε να επιτευχθεί ευθειασμός. Το μειονέκτημα των συρμάτων αυτών είναι ότι λόγω της σκληρότητάς των αποβαίνουν τραυματικά και δύσχρηστα ως προς την κατευθυντικότητα. Για το λόγο αυτό μια ασφαλής τακτική είναι η προσπέλαση της βλάβης να γίνεται με ένα μαλακό σύρμα και εάν μέσω αυτού η «μεταφορά» του stent είναι ανέφικτη, να χρησιμοποιείται το σκληρό. Τέλος νεώτεροι τύποι (όπως το ATW της Cordis) συνδυάζουν περίπου τα ως άνω πλεονεκτήματα, έχοντας μαλακό άκρο και σκληρή συνέχεια.

Stents

Το ιδανικό stent για την περίπτωση του DS είναι αυτό με το μικρότερο profile, με την καλύτερη πρόσφυση πάνω στο μπαλόνι, το οποίο με τη σειρά του πρέπει να είναι υψηλών ατμοσφαιρών και με την βέλτιστη προωθητικότητα. Συγκριτικές μελέτες για το ποιο είναι το πλέον κατάλληλο δεν υπάρχουν. Στις δυο προαναφερθείσες μικρές μελέτες με τον ίδιο τύπο, χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία το Jostent¹⁵ (Jomed) και το Multilink¹⁶ (ACS). Στο εργαστήριό μας έχουμε χρησιμοποιήσει πολλούς τύπους, κατά κύριο όμως λόγο το AVE (Medtronic-AVE) και το Bx Velocity (J & J).

Επιλογή βλαβών

Σε όλες ανεξαιρέτως τις μελέτες τονίζεται ότι οι βλάβες στις οποίες επιχειρείται DS είναι προσεκτικά επιλεγμένες. Τα κριτήρια επιλογής ή αποκλεισμού συνήθως δεν περιγράφονται λεπτομερώς. Υπάρχει πάντως η τάση να αποκλείονται επιμήκεις βλάβες εντοπιζόμενες περιφερικά, εξαιρετικά γωνιωμένες και βλάβες των οποίων προηγείται σημαντική ελίκωση. Δεν συμπεριλαμβάνονται επίσης βλάβες λίαν ασβεστωμένες, ολικές αποφράξεις και γενικότερα αποκλείονται οι βλάβες τύπου B2 και C χωρίς βέβαια να αποκλείονται. Σε μικρά αγγεία, δηλαδή με διάμετρο αναφοράς μικρότερη του 2,7mm, η άμεση εμφύτευση είναι προβληματική αφού σημαντική βλάβη σημαίνει ελαχίστη διάμετρο αυλού (Minimal Lumen Diameter-MLD), μικρότερη του 1mm. Σε πρόσφατες ολικές ή υπολικές αποφράξεις, ως επί OEM,¹⁷ ασταθούς στηθάγχης ή υπενδοκαρδίου E.M η άμεση εμφύτευση δεν συνιστά αντένδειξη. Αντίθετα και εφ' όσον είναι εφικτή, συνιστάται με το σκεπτικό ότι αποκλείεται η διάσπαση του θρόμβου που συνήθως υπάρχει στα ασταθή σύνδρομα και προκαλείται από την προδιαστολή. Για να είναι όμως εφικτή θα πρέπει μετά τη διέλευση του οδηγού σύρματος και τη χορήγηση νιτρώδους να σκιαγραφηθεί η συνέχεια του αγγείου τουλάχιστον με ροή TIMI I.

Στο ίδιο πλαίσιο κινείται και το σκεπτικό εφαρμογής της μεθόδου σε μοσχεύματα, όπου ο κίνδυνος περιφερικών εμβολών ιδίως επί εκφυλισμένων, μοσχευμάτων είναι μεγάλος. Τέλος επαναστενωτικές βλάβες φαίνεται να είναι λίαν δεκτικές στη μέθοδο, γνωστού όντως ότι συγκροτούνται από μαλακό και ευπίεστο υλικό.

Άλλα προβλήματα κατά την εμφύτευση

Αναφερόμαστε σε προβλήματα που σπάνια υφίστανται και αφορούν στην ακριβή και πλήρη έκπτυξη του stent. Αδυναμία διάτασης του μπαλονιού και επομένως έστω και μερικής απόθεσης του stent, σχετίζεται είτε με μειονεκτικό από την κατασκευή του μπαλόνι πράγμα που είναι ανεξάρτητο της προδιαστολής, είτε ύπαρξη εξαιρετικά σκληρής και ασβεστωμένης βλάβης. Στην τελευταία περίπτωση το μπαλόνι πιθανόν να σπάσει κατά τη δίοδο του από τη σκληρή βλάβη ή λόγω της σκληρότητας η διάταση να είναι ανέφικτη. Από τη βιβλιογραφία και την εμπειρία μας σε πάνω από 200 περιπτώσεις DS δεν περιγράφεται περίπτωση αποτυχίας λόγω αδυναμίας διάτασης. Στο ως άνω υλικό έχουμε να παρατηρήσουμε πέντε περιπτώσεις σχετικά πρώιμης ρήξης του μπαλονιού κάτω από 10 atm ενώ σε ποσοστό 10% χρειάσθηκε υπερδιάταση με άλλο μπαλόνι. Τα ποσοστά αυτά δεν διαφέρουν από τη μέθοδο με προδιαστολή. Ένα άλλο όχι συχνό αλλά υπαρκτό πρόβλημα σχετίζεται με την ακριβή τοποθέτηση. Συμβαίνει όταν η ελαχίστη διάμετρος της στένωσης (MLD) είναι περίπου ίση με το profil του stent, πράγμα που συνεπάγεται μη σκιαγράφιση της συνέχειας του αγγείου και εξ αυτού δυσχέρεια στην πλήρη κάλυψη της βλάβης. Αντιμετωπίζεται με ενδοστεφανιαία χορήγηση ικανής ποσότητας νιτρώδους, την επισήμανση σημείων αναφοράς (πλευρικός κλάδος, καμπή του αγγείου, ασβέστωση κλπ) και τέλος χρησιμοποίηση μεγαλύτερου ως προς το μήκος stent. Αυτό βέβαια δεν οδηγεί στη συστηματική χρησιμοποίηση επιμηκέστερων stents, αφού γνωρίζουμε ότι συχνά με την προδιαστολή διατείνουμε σημεία πέραν της στένωσης που πολλές φορές αναγκαζόμαστε να τα καλύψουμε.



Αλγόριθμος παραμέτρων αποτυχίας

Όπως έχει προαναφερθεί οι περισσότερες εργασίες ασχολούνται με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε προσεκτικά επιλεγμένες βλάβες. Η επιλογή αυτή έχει σαφώς εμπειρικό χαρακτήρα και διαφέρει μεταξύ των ερευνητών. Είναι φυσικό όσο πιο σύμπλοκες βλάβες (B2,C) περιλαμβάνουμε, τόσο μικρότερο συνολικό ποσοστό με DS να επιτυγχάνουμε. Ταυτόχρονα όμως αυξάνουμε τον αριθμό των αποτυχιών αλλά και των πιθανών επιπλοκών. Η εμπειρία βεβαίως του χειριστού αποτελεί σημαντικό παράγοντα, τόσο στην επιλογή των βλαβών όσο και στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Αυτό όμως που μπορεί να διερευνηθεί είναι η ύπαρξη κλινικών και αγγειογραφικών παραμέτρων που όταν υφίστανται μόνες τους ή σε συνδυασμό προβλέπουν την πιθανότητα επιτυχίας της εμφύτευσης με άμεσο τρόπο. Προς την κατεύθυνση αυτή στοχεύει μελέτη η οποία ευρίσκεται σε εξέλιξη υπό την καθοδήγηση της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Συγκεκριμένα, σε βλάβες όπου έχουμε αποφασίσει εμφύτευση stent, αυτό επιχειρείται άμεσα σε όλες, χωρίς δηλαδή προεπιλογή. Εξαιρούνται μόνο οι χρόνιες ολικές αποφράξεις. Οι παράμετροι που καταγράφονται είναι: ο τύπος της βλάβης κατά ACC/AHA, η θέση κατά GUSTO, η γωνίωση, η ελίκωση, η ασβέστωση, η MLD, το μήκος, η διάμετρος αναφοράς, το μήκος και η διάμετρος του stent και η ροή κατά TIMI. Σκοπός λοιπόν της μελέτης είναι η δημιουργία αλγορίθμου εκ των ως άνω παραμέτρων, ο οποίος θα προβλέπει την πιθανότητα επιτυχούς άμεσης τοποθέτησης. Πέραν τούτου και στα πλαίσια υπομελέτης σε ένα ποσοστό η έκπτυξη των άμεσα τοποθετηθέντων stents ελέγχεται με ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS). Με το μέσο αυτό που είναι πιο ευαίσθητο της αγγειογραφίας (QCA), ελέγχεται η επιτυχής τοποθέτηση σε σχέση με την ομάδα με προδιαστολή. Από πρώιμη ανάλυση μικρού δείγματος προκύπτει ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων¹⁸. (Ανακοίνωση στο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Hilton Αθήνα, Νοέμβριος 2000).

Οικονομική θεώρηση

Το αυξανόμενο κόστος των ιατρικών υπηρεσιών σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού και την εξ αυτών αδυναμία των ταμείων να ανταποκριθούν, κατέστησε αναγκαίο όπως η εφαρμογή κάθε νέας διαγνωστικής ή θεραπευτικής μεθόδου να τίθεται και υπό οικονομικό έλεγχο. Να εξετάζεται δηλαδή το μέσο ετήσιο κόστος της για κάθε ασθενή ελεύθερο συμπτωμάτων (cost effectiveness ratio) και να συγκρίνεται με τον αντίστοιχο της παλαιότερης μεθόδου. Στην προκειμένη περίπτωση η μείωση του κόστους (cost saving) είναι προφανής. Το ζητούμενο είναι να αποδειχθεί με μεγάλες σειρές, ότι η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της άμεσης τοποθέτησης δεν διαφέρει αυτής με προδιαστολή και να προσδιορισθεί το ποσοστό αλλά και τα χαρακτηριστικά των βλαβών επί των οποίων η εφαρμογή της μεθόδου είναι επιτυχής και ασφαλής. Ελπίζουμε ότι η μελέτη μας θα συμβάλλει στην επίτευξη του στόχου αυτού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sigward U, Puel J, Mirkovitch V, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 316: 701-6; 1987.



2. Serruys P, Jaegare P, Kiemeneki F, et all. A comparison off balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 331: 489-95; 1994.
3. Fischman D, Leon M, Baim D, et all. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 331: 495-501; 1994.
4. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzan C, et all. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 100: 236-42; 1999.
5. Savage M, Douglas J, Fisman D, et all, for the Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 337: 740-747; 1997.
6. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, et all. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa results from a multicenter randomized trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for stenting. *Lancet* 354: 2019-24; 1999.
7. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et all. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 91: 1676-88; 1995.
8. Briguori C, Sheiban I, De Grigorio J, Anzuni A, Di Mario C, Colombo A. Direct coronary stenting without predilatation. *J Am Coll Cardiol* 34: 1910-15; 1999.
9. Chan AW, Carere RG, Solankhi N, Dodek A, Webb JG,. Coronary stenting without predilatation in a broad spectrum of clinical and angiographical situations. *J Invasive Cardiol*, 12:2 75-9; 2000.
10. Herz I, Assali A, Solodky A, Simcha Brandes NS, Buto N, Teplizky I, Menkes H, Rechavia E, Hasdai D, Ben-Gal T, Adler Y. Coronary stenting without predilatation (SWOP): applicable technique in everyday practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 49(4): 384-8; 2000.
11. Hamon M, Richardeau Y, Licluse E, Sabatier R, Agostini D, Filmont JE, Grollier G, Potier JC. Direct coronary stenting without predilatation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 138: Pt 1,55-9; 1999.
12. Bolte J, Diefenach C, von Olshausen K. Coronary stent implantation without preliminary dilatation. *Z Kardiol* 87(9): 707-14; 1998.
13. Wilson SH, Berger PB, Mathew V, Bell MR, Garrat KN, Rihal CS, Bresnahan JF, Grill DE, Melby S, Holmes DR Jr. Immediate and late outcome after direct stent implantation without balloon predilatation. *J Am Coll Cardiol* 35(4): 937-43; 2000.
14. Triantis G, Sionis D, Stefanidis J, Sassalos K, Achtypis D, Papanikolaou K. Direct stenting-Single center experience. *Interventional Cardiovascular Therapeutics Athens 2000*, May 27-7, Athens Greece (Abstracts).
15. Oemrawsingh PV; Scalij MJ, Srimahachota S, Jukema JW, Bruschke AV. Clinical and angiographic outcome of stent of stent implantation without predilatation using the Jostent Flex stent. *J Invasive Cardiol*, 4: 187-93; 2000.
16. Pentousis D, Guerin Y, Funck F, Zheng H, Toussaint M, Corcos T, Favereau X. Direct stent implantation without predilatation using Multilink stent. *Am J Cardiol* 82: 1437-1440; 1998.



17. Herz I, Assali A, Solodky A, Shor N, Ben-Gal T, Adler Y, Birnbaum Y. Coronary stent deployment without predilatation in acute myocardial infarction: a feasible, safe, and effective technique. *Angiology* 50 (11):901-8; 1999.
18. Τριάντης Γ, Σιώνης Δ, Στεφανίδης Ι, Αχτύπης Δ, Σάσσαλος Κ, Παπανικολάου Κ. Επηρεάζεται η έκπτυξη των ενδοαυλικών προσθέσεων από τη έλλειψη προδιαστολής; Ανακοίνωση στο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Νοέμβριος 2000.

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΙΣ ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΕΣ ΠΡΟΣΘΕΣΕΙΣ

Ι. Στεφανίδης

Καρδιολόγος, Επιμελητής Αιμοδυναμικού Τμήματος
1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Αθηνών

Γενικά

Οι Dotter και συν.¹ πρώτοι το 1964 χρησιμοποίησαν τον όρο **stent** για την περιγραφή συρμάτινων σωληνοειδών εμφυτευμάτων που θα μπορούσαν να τοποθετηθούν σε μηριαίες αρτηρίες πειραματόζων με μη χειρουργικές τεχνικές. Οι πρώτες αναφορές για την τοποθέτηση ενδαγγειακών προθέσεων, έγιναν πολύ αργότερα το 1983, από τους Dotter και συν.¹ και Gragg και συν.² οι οποίοι τοποθέτησαν με τη βοήθεια καθετήρα, ένα συρμάτινο ελατήριο από Nitinol σε αρτηρίες σκυλιών. Οι αναφορές αυτές ήταν ο καταλύτης για πειραματικές έρευνες τέτοιων καινοτόμων εργαλείων. Το 1985 οι Gianturgo και συν.² εξέδωσαν τα συμπεράσματά τους από την εμφύτευση αυτοεκτεινομένων συρμάτινων stents σε πειραματόζωα. Τον ίδιο χρόνο οι Palmaz και συν.^{3,4} εισήγαγαν την ιδέα να μεταφέρεται το stent σε μη εκπτυγμένο μπαλόνι και να τοποθετείται ακριβώς στη θέση της βλάβης. Το 1987 οι Roussau, Roubin και Schatz⁴ ανέφεραν στις σειρές τους τοποθετήσεις διαφόρων stents σε πειραματόζωα. Κοινή διαπίστωση όλων των ερευνητών, ήταν το μεγάλο πρόβλημα της **οξείας και υποξείας θρόμβωσης** παρά την έντονη αντιπηκτική αγωγή. Οι ανακοινώσεις αυτές σε καρδιολογικά περιοδικά και όχι ακτινολογικά σήμαιναν τον προσανατολισμό της τεχνικής των stents από το πεδίο της αγγειακής ραδιολογίας στον τομέα της επεμβατικής καρδιολογίας. Το 1986 έγινε η πρώτη εμφύτευση σε άνθρωπο από τον Jacques Puel⁴ (Toulouse France) και αμέσως μετά ο Ulrich Sigwart⁴ ανακοίνωσε την εμφύτευση 24 αυτοεκτεινομένων stents τύπου πλέγματος σε 19 αρρώστους. Οι αρχικές ενδείξεις τοποθέτησης stent ήταν: α) επαναστένωση προηγούμενης αγγειοπλαστικής, β) στένωση αορτοστεφανιαίων μοσχευμάτων και γ) οξεία απόφραξη αρτηρίας, λόγω διαχωρισμού στη διάρκεια απλής αγγειοπλαστικής. Τα πρώτα καλά αποτελέσματα ήρθαν από ένα νέο stent το Giantourgo-Roubin⁴. Το 1991 ο Schatz⁵ ανακοίνωσε τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης όπου τοποθετήθηκαν 229 stents σε 230 βλάβες, 213 ασθενών, χρησιμοποιώντας ένα νέο stent το Palmaz-Schatz. Η υποξεία θρόμβωση έφτανε το 14% και επαναστένωση στους 6 μήνες το 40%, προσεγγίζοντας τα ποσοστά της απλής αγγειοπλαστικής, παρά τη χρησιμοποίηση έντονης αντιπηκτικής αγωγής που προκαλούσε αιμορραγικές διαταραχές και παρατενόμενη παραμονή στο νοσοκομείο. Τα μεγάλα ποσοστά θρόμβωσης είχαν πείσει τους καρδιολόγους ότι τα stents ως ξένα σώματα είχαν μεγάλη θρομβογεννητικότητα. Ο Antonio Colombo^{4,16} χρησιμοποιώντας μπαλόνια υψηλών πιέσεων, πέτυχε την καλύτερη και συμμετρικότερη έκπτυξη του stent, βελτιώνοντας τη ροή του αίματος μέσω αυτού. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά θρομβώσεων και μείωση της αντιπηκτικής αγωγής.



Με τη χρήση έντονης **αντισταμοπεταλικής αγωγής**⁴ και χωρίς τη χρήση αντιπηκτικών έχει σήμερα περιορισθεί η οξεία και υποξεία θρόμβωση σε αποδεκτά επίπεδα. Οι μελέτες BENESTENT και STRESS καθιέρωσαν το "stenting" σαν μέθοδο που μειώνει τα ποσοστά επαναστένωσης τουλάχιστον σε μία κατηγορία βλαβών και επέτρεψαν να στραφεί το ενδιαφέρον του κόσμου στη βελτίωση των χαρακτηριστικών των stents και της συνοδού φαρμακευτικής αγωγής ούτως ώστε να περιορισθούν περαιτέρω οι επιπλοκές που συνεπάγεται η χρησιμοποίησή τους. Τα προβλήματα της θρόμβωσης και επαναστένωσης και ακόμη οι τεχνικές δυσκολίες για την επιτυχή εναπόθεση των stents, βοήθησαν με τον καιρό να προσδιοριστούν τα χαρακτηριστικά του ιδεώδους stent που σήμερα συνοψίζονται στο να είναι ευέλικτο, να προωθείται εύκολα, να έχει χαμηλό προφίλ, να είναι ακτινοσκοπικό, θρομβοανθιστάμενο, ιστοσυμβατό, εύκολα εκπτυσσόμενο και με ικανή δύναμη στήριξης.

Χαρακτηριστικά των stents

Τα stents που διατίθενται σήμερα στο εμπόριο είναι πάνω από 80 και το καθένα έχει τα δικά του ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Κατασκευάζονται συνήθως από ανοξείδωτο ατσάλι και ανάλογα με τον τρόπο κατασκευής τους διακρίνονται⁵ σε:

1. **Σωληνώδους μορφής** (V Flex, V Flex plus, Biodiv-Ysio, Be stent, Jo stent Flex, Jo stent plus, Multi Link κ.λ.π.)
2. **Σπειροειδούς πλέξης** από μεταλλικό σύρμα (Freedom, Wiktor, Crossflex, GR II, κ.λ.π.)
3. **Επαναληπτικών δακτυλίων** (AVE, XT Bard κ. λ. π.)
4. **Πολλαπλού σχεδιασμού** (Nir stent)
5. **Μορφής πλέγματος** (Wallstent)

Επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική με stent

Ως **επαναστένωση** ορίζεται η ελάττωση της διαμέτρου του αυλού του αγγείου κατά 50% στη θέση που εφαρμόστηκε αγγειοπλαστική συμβατική ή με stent. Παρά το γεγονός ότι με τα stents επιτυγχάνεται μεγαλύτερος αυλός και εμποδίζεται η ελαστική επαναφορά του αγγείου, η παρουσία του stent ως ξένου σώματος, διεγείρει ακόμη περισσότερο το μηχανισμό της επαναστένωσης, ώστε η υπερπλασία του έσω χιτώνα να είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτήν που προκαλείται στη απλή αγγειοπλαστική. Η επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική με stent οφείλεται: α) στον τραυματισμό της έσω ελαστικής μεμβράνης, β) την έκκριση μιτωτικών ουσιών και αυξητικών παραγόντων, γ) την παρατεταμένη και διαρκή τάση του stent, δ) την ύπαρξη ξένου σώματος (χρόνιος ερεθισμός). Αυτός ο σύνθετος μηχανισμός της επαναστένωσης σε κάθε φάση διερευνάται, ώστε να μειωθεί η επίπτωση της θρόμβωσης (οξείας ή υποξείας) και της επαναστένωσης. Οι ερευνητές σήμερα προσπαθούν να επινοήσουν νέα stents⁵ με ιδιαίτερες ιδιότητες έναντι της επαναστένωσης, πέραν της αρχικής στήριξης του αγγείου. Τέτοια stent είναι: 1. Τα **επικαλυμμένα** με διάφορες ουσίες 2) τα **βιοαποδομήσιμα**, 3) αυτά που **αποδεσμεύουν** φαρμακευτικές ουσίες, 4) τα **ραδιενεργά** και 5) αυτά που παρασκευάζονται από **βιολογικά** υλικά.



Επικεκαλυμένα stents

Για την αντιμετώπιση της επαναστένωσης έχουν δοκιμασθεί πολλές φαρμακευτικές ουσίες είτε συστηματικά, είτε τοπικά με χρήση ειδικών καθετήρων (local drug delivery). Η τοπική χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης ή άλλων στεροειδών, ολιγονουκλεοτιδίων, ηπαρίνης και άλλων ουσιών, δεν απέδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα στη μείωση της επαναστένωσης. Με τη λογική ότι τα stents βρίσκονται σε μόνιμη επαφή με το αγγειακό τοίχωμα έχει επιχειρηθεί η μεταφορά ουσιών από το stent στο αγγειακό τοίχωμα, που αναστέλλουν τη θρόμβωση και μειώνουν την επαναστένωση. Για να μεταφερθούν οι δραστικές φαρμακευτικές ουσίες από τα stents πρέπει αυτά να περιβληθούν με κατάλληλες πολυμερείς ουσίες που απελευθερώνουν βραδώς την περιεχομένη φαρμακευτική ουσία. Οι πολυμερείς αυτές ουσίες μπορεί να είναι αυτοαποδομήσιμες ή μη. Το πλεονέκτημα ενός αυτοαποδομήσιμου πολυμερούς είναι ότι, εξαφανίζεται μετά την απόδοση της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας. Από την άλλη μεριά, τα ίδια τα πολυμερή προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση με αποτέλεσμα να συνεισφέρουν στην επαναστένωση. Γι' αυτό πολλές προσπάθειες γίνονται για την ανακάλυψη του ιδανικού πολυμερούς.

Η πρώτη προσπάθεια έγινε στη μελέτη BENESTENT II^{4,12,16}. Χρησιμοποιήθηκαν stents Palmaz-Schatz καλυμμένα με ηπαρίνη προκειμένου να μειώσουν τη θρομβογεννητικότητα της μεταλλικής επιφάνειας του stent. Σήμερα μετά τη βελτίωση της πολυμερούς ουσίας που καλύπτει τα διάφορα είδη stents, σε πολυκεντρικές μελέτες που χρησιμοποιούνται ηπαρινισμένες ενδοστεφανιαίες προσθέσεις (BENESTENT II φάση IV, PAMI stent, TOSCA) η υποξεία, θρόμβωση αγγίζει το 0%. Σήμερα διατίθενται στο εμπόριο τα παρακάτω ηπαρινισμένα stents: α) Το CBAS^{4,16} (J και J), β) το BX Velocity (J and J), το Wiktor-HEPAMED (Medtronic) και το Jostent (Jomed). Σήμερα γίνονται κλινικές μελέτες για την εφαρμογή των ηπαρινισμένων stents σε επιμήκεις στενώσεις και μικρής διαμέτρου αγγεία (<2.5 mm).

Αδρανείς και φιλικές ουσίες στους ιστούς που δεν προκαλούν συσσώρευση αιμοπεταλίων και φλεγμονώδεις αντιδράσεις και ως εκ τούτου δεν πυροδοτούν την επαναστένωση, έχουν χρησιμοποιηθεί για την κάλυψη της μεταλλικής επιφάνειας των stents. Ο αδρανής άνθρακας^{5,10} (Carbostent), ο χρυσός (Goldstent^{5,15}), ψήγματα διαμαντιών (Phitis), έχουν χρησιμοποιηθεί για την κάλυψη της επιφάνειας των διαφόρων μεταλλικών stents και έχουν δοκιμασθεί στην κλινική πράξη με καλά σχετικά αποτελέσματα. Η κάλυψη της μεταλλικής επιφάνειας του stent με **φωσφατιδυλοχολίνη**^{5,16}, φυσικού συστατικού της κυτταρικής μεμβράνης, έδωσε ένα νέο stent το BiodiVysio. Η φωσφατοδυλοχολίνη είναι το κύριο φωσφολιπίδιο της βιολογικής κυτταρικής μεμβράνης και ως εκ τούτου το υδρόφιλο περιβάλλον που προκαλεί, αναστέλλει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και κατ' ακολουθία την υποξεία θρόμβωση επηρεάζοντας μακροχρονίως και τη χρόνια επαναστένωση. Υπάρχουν κλινικές μελέτες (CE Mark Study, OPENS Registry, DINSTICT Trial) που προσδιορίζουν την υποξεία στένωση σε <1% και την επαναστένωση σε <20% με την χρήση του BiodiVysio. Οι νέοι ερευνητικοί ορίζοντες της φωσφατιδυλοχολίνης βασίζονται στη δυνατότητα της ουσίας αυτής να δρα ως πολυμερές, να προσλαμβάνει δηλαδή και να αποδεσμεύει φαρμακευτικές ουσίες στη θέση της αγγειοπλαστικής για την αντιμετώπιση της επαναστένωσης.



Στη Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, οι Στεφανάδης και συν.^{6,13,16} επινόησαν ένα stent που οι μεταλλικές του επιφάνειες καλύπτονται με **αυτόλογο φλεβικό** (κεφαλική φλέβα) ή **αρτηριακό** (κερκιδική αρτηρία) **μόσχευμα**. Οι ενδείξεις της συνδυασμένης αυτής χειρουργικής και υποδόριας τεχνικής για την τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προσθέσεων, είναι η ρήξη του αγγείου στη διάρκεια αγγειοπλαστικής, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στενώσεις κοντά στις εκφύσεις των στεφανιαίων αρτηριών και τα φλεβικά μόσχευματα. Τα ποσοστά της ενδονοσοκομειακής θρόμβωσης, εμφράγματος ή θανάτου με τη μέθοδο αυτή ήταν 0%. Το 87% των ασθενών αυτών δεν υπεβλήθησαν σε κάποια τεχνική επαναγγείωσης (PTCA ή CABG) στα επόμενα δύο χρόνια και η επαναστένωση ήταν περίπου 13.3%. Κάτι ανάλογο είναι το Jostent Coronary Stent Graft. Σ' αυτό μια λεπτή μεμβράνη από **συνθετικό PTFE**^{6,16} βρίσκεται ανάμεσα σε δύο stents (τεχνική sandwich). Έχουν τοποθετηθεί με καλά αποτελέσματα σε ανευρύσματα των στεφανιαίων αρτηριών, σε φλεβικά μόσχευματα προκειμένου να αποτρέψουν την απόσπαση και την εμβολή θρόμβων και σε διατρήσεις στεφανιαίων αγγείων κατά την διάρκεια αγγειοπλαστικής. Από τις εμπειρίες αρκετών κέντρων και από την French Registry φαίνεται να έχουν θέση για τις πιο πάνω ενδείξεις, σε αγγεία διαμέτρου >3 mm. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όμως πρέπει να παρατείνεται πέραν των 3 μηνών, λόγω των μεγάλων ποσοστών οξείας ή υποξείας θρόμβωσης.

Βιοαποδομήσιμα stents

Οι δύο κύριες αιτίες τοποθέτησης stents είναι ο διαχωρισμός του αγγείου και η πρόληψη της επαναστένωσης. Η διαδικασία επούλωσης του διαχωρισμού διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες. Έτσι η παρουσία της μόνιμης ενδαγγειακής πρόσθεσης φαίνεται να είναι περιττή πέραν του χρονικού αυτού διαστήματος. Οι Kimura και συν.^{4,16,17} διαπίστωσαν ότι σε αγγειογραφικό επανέλεγχο 3 χρόνια μετά την αγγειοπλαστική, η παρουσία των ενδοστεφανιαίων προσθέσεων δεν συσχετιζόνταν με την πρόοδο της βλάβης και την επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης γενικότερα. Ακόμη από την επέκταση του επανελέγχου της BENESTENT I στα 5 χρόνια φαίνεται ότι η παρουσία του stent προκαλεί παρατεταμένη βελτίωση του αγγειογραφικού αποτελέσματος. Μολονότι δεν παρουσιάζονται σαφή μειονεκτήματα από τη μακροχρόνια παρουσία των stents στα αγγειακά τοίχωμα υπάρχουν σαφή πλεονεκτήματα από την απουσία τους (δυνατότητα αναδιαμόρφωσης του αγγείου σε περίπτωση καινούργιας βλάβης, δυνατότητα χειρουργικής επαναιμάτωσης σε επιμήκεις βλάβες όπου είχαν τοποθετηθεί πολλές και επιμήκεις ενδοστεφανιαίες προσθέσεις). Τα πρώτα **βιοαποδομήσιμα**¹⁷ stents κατασκευάστηκαν από τους Stack και συν. στο Πανεπιστήμιο Duke, από Πολυ-L-λακτάση. Παρόμοια stents κατασκευάστηκαν στην συνέχεια από τη συνεργασία των Πανεπιστημίων Cliveland, Mayo Clinic και Thorax Center. Για την κατασκευή τους χρησιμοποιήθηκαν πολυμερή D και L-λακτάση, Πολυκαπρολακτόνη, Πολυορθοεστέρας. Προκαλούσαν όμως όλα τους μέτρια φλεγμονώδη αντίδραση και θρομβωτική δράση καθώς και υπολογίσιμη υπερπλασία του έσω χιτώνα στα πειραματικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν. Ο Lincoff και συν. επινόησαν ένα βιοαποδομήσιμο stent από Πολυ-L-λακτάση, το PLLA. Το stent αυτό το εμπλούτισαν με φαρμακευτικές ουσίες που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα και παρήγαγαν το PLLA Igaki-Tamai stent. Αυτό είναι το πρώτο stent που έτυχε κλινικής εφαρμογής. Οι



Ταμαί και συν. μέτρησαν τη σκοπιμότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από την τοποθέτηση σε 15 ασθενείς 25 τέτοιων stent σε 19 συνολικά στενώσεις. Δεν υπήρχε θρόμβωση, θάνατος ή έμφραγμα τις πρώτες 30 ημέρες ούτε ελαστική επαναφορά του αγγείου το πρώτο 24ωρο, τους πρώτους τρεις μήνες και το πρώτο εξάμηνο όπως αποδείχθηκε με το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα. Η αγγειογραφική επαναστένωση έφθανε το 30%.

Ραδιενεργά stents

Έχει αποδειχθεί ότι χαμηλή δόση ραδιενεργού ακτινοβολίας^{4,7,16} είναι αποτελεσματική στη θεραπεία εκπλαστικών πληθυσμών κυττάρων αναστέλλοντας ή επιβραδύνοντας τον πολλαπλασιασμό τους. Η γνώση αυτή έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι μικρές δόσεις ακτινοβολίας θα μπορούσαν να προκαλέσουν μείωση της υπερπλασίας του έσω χιτώνα και κατ' επέκταση της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική. Μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της πρώτης τυχαιοποιημένης μελέτης για την εφαρμογή της ραδιενεργού ακτινοβολίας σε ασθενείς με stent και επαναστένωση (SCRIPPS Trial), οι Herlein και συν.^{4,7,16} τοποθέτησαν **ραδιενεργό stent** σε πειραματόζωα. Ήταν ένα stent από αστάλι "βομβαρδισμένο" σε κυκλοτρόνιο από ιόντα Co, Mg, Fe και εξέπεμπε γ και β ακτινοβολία. Τα stent που χρησιμοποιήθηκαν είχαν την δυνατότητα να εκπέμπουν διάφορες δόσεις ακτινοβολίας (από 0,15 έως 23 μCurie). Παρατηρήθηκε με την χρήση του παραπάνω stent μείωση της υπερπλασίας του έσω χιτώνα για δόσεις μικρές και μεγάλες. Οι ενδιάμεσες δόσεις προκαλούσαν αύξηση της υπερπλασίας, διαπιστώνοντας πόσο σύμπλοκη είναι η απάντηση του αγγειακού τοιχώματος στην ακτινοβολία. Πάντως διαπιστώθηκε ότι παρά την παρατεταμένη έκθεση στην ακτινοβολία ήταν δυνατή η αναγέννηση του ενδοθηλίου έστω και καθυστερημένα. Για την εκτίμηση της ασφάλειας, της σκοπιμότητας και της αποτελεσματικότητας από την εμφύτευση ραδιενεργού stent Palmaz-Schatz (Fischell ISO) με P32 σε ανθρώπους, σχεδιάστηκε και εκτελέστηκε η μελέτη IRIS. Σε αγγειογραφικό επανέλεγχο έξι μηνών η επαναστένωση ήταν 31% ενώ η ανάγκη για νέα επαναγγείωση 21%. Τα παραπάνω αποτελέσματα κρίθηκαν όχι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Η ευρωπαϊκή εμπειρία προέρχεται από μια πολυκεντρική μελέτη του Μιλάνου, της Βιέννης και του Ρότερνταμ, όπου χρησιμοποιήθηκαν stents με P32 και με μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας (24 μCurie). Η επαναστένωση μέσα στα όρια του stent ήταν 4%, αλλά στις άκρες του > 30% (Edge effect). Άλλα ραδιενεργά stent είναι το Inflow stent (0.2-20 gray), Act One (1.5-10 μCurie). Γενικά με την εφαρμογή της ακτινοβολίας, είτε με την μορφή της βραχυθεραπείας είτε με τη μορφή των ραδιενεργών stents υπάρχουν άλυτα προβλήματα. Δεν έχουν προσδιορισθεί ακριβώς τα θεραπευτικά και τα τοξικά όρια και δεν είναι ξεκάθαρα τα καθυστερημένα αποτελέσματα της ιονίζουσας ακτινοβολίας, ενώ η επαναστένωση στα άκρα της ακτινοβοληθείσας περιοχής παραμένει ιδιαίτερο πρόβλημα.

Stents που απελευθερώνουν φαρμακευτικές ουσίες

Το μέλλον φαίνεται να ανήκει στα stents με συνδυασμένες ιδιότητες στήριξης και απελευθέρωσης φαρμάκων, με γενετικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες που σκοπό έχουν να περιορίσουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση, να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών ινών του μέσου χιτώνα και να προάγουν την ταχεία αναγέννηση του ενδοθηλίου. Πολλά υπόσχεται το TAXOL



(Paclitaxel) ένα **αντινεοπλασματικό**^{9,10,11,18} φάρμακο με δόσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα. Το QuaDs-Qr2 είναι ένα stent που απελευθερώνει τέτοιο φάρμακο και υπάρχουν πολύ ενθαρρυντικά δεδομένα από μια πρώτη κλινική μελέτη την QUANUM phase 1 ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη πολυκεντρικές μελέτες [SCORES Trial και ELUTES Trial (V-Flex +Paclitaxel)]. Ανάλογο αντικαρκινικό φάρμακο είναι η RAPAMYCIN^{10,18} (Serolimus) για το οποίο υπάρχουν μικρές κλινικές μελέτες όπου η θρόμβωση και η επαναστένωση στους 6 μήνες ήταν 0% και βρίσκεται σε εξέλιξη η πολυκεντρική μελέτη RAVEL (Sirolimus Coated Bx-Velocity). Έχουν ακόμα δοκιμασθεί stents που απελευθερώνουν **NO**, που με τη σειρά του προάγει την αναγέννηση του ενδοθηλίου.

Συμπερασματικά: Τα επικεκαλυμμένα με διάφορες ουσίες stents είναι πεδίο εντατικής έρευνας, όπως επίσης και η ανακάλυψη πολυμερών ουσιών με περισσότερο ιστοσυμβατές και βιοαποδομήσιμες ιδιότητες που να χρησιμοποιούνται για την κάλυψή τους. Οι αντιμιτωτικές ουσίες που αποδίδονται στα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος και η μεταφορά γενετικού υλικού σκοπό έχουν τον περιορισμό και την εξάλειψη της επαναστένωσης. Τα μηνύματα για την παραγωγή ενδοαγγειακών προσθέσεων με συνδυασμένες ιδιότητες άριστης στήριξης σε μικρά και μεγάλα αγγεία είναι αισιόδοξα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keane D. Coronary Stenting, Netherlands Health Foundation, 1995.
2. Kutryk MJB, Serruys PW. Current State of Coronary Stenting, Martin Dunitz, 1997.
3. Colombo A, Tobis J. Techniques in Coronary Artery Stenting, Martin Dunitz, 2000.
4. Kutryk MJB, Serruys PW. Coronary Stenting. Current Perspectives, Martin Dunitz, 1999.
5. Serruys P W, Kutryk M JB. Handbook of Coronary Stents, Martin Dunitz, 1999.
6. Τσάμης Ε. Από τη Θεραπεία της Επαναστένωσης των Στεφανιαίων Αρτηριών. Καρδιολογικά Θέματα (Πανεπιστημιακής Κλινικής Ιπποκράτειου Νοσοκομείου), 1999.
7. Alberio R, Colombo A. European High Activity P32 Radioactive Stent Experience. J Invas Cardiol 8: 416-421; 2000.
8. Feldman MD. Stent-based gene therapy. J Long Term Eff Med Implants 10:47-68; 2000.
9. Keelan PC, Schwartz RS. Modification of Molecular Events in Coronary Restenosis Using Coated Stents. The Mayo Clinic Approach. Semin Interv. Cardiology 4:211-215; 1998.
10. Alt E, Seliger C. Antithrombotic Stent Coatings: Hirudin/Iloprost combination. Semin Interv. Cardiology 4:177-183; 1998.
11. Hamon M, Potier JC. Pharmacological Approaches to the Prevention of Restenosis after Coronary Angioplasty. Drug Aging 4:291-301; 1988.
12. Vrolix MC, Colombo A, Bracham J. Heparin Coated Palmaz-Schatz in Human Coronary Arteries. Circulation 93:412-422; 1996.



13. Stefanadis C, Toutouzas P. Implantation of Stents Covered by Autologous Arterial Grafts in Human Coronary Arteries: a new technique. *J Invas Cardiol* 12: 7-12; 2000.
14. Antoniucci D, Galli S. Clinical and Angiographic Outcome after Stenting with the Carbostent. *Am J Cardiol* 85:821-825; 2000.
15. Kastrati A, Neumann FJ. Gold-coated Stent: Results of a Randomised Trial Comparing Gold Coated with Uncoated Steel Stents in patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 101:2478-2483; 2000.
16. Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in Interventional Cardiology. *Circulation* 98:1802-1820; 1998.
17. Colombo A, Karvouni E. Biodegradable Stents. *Circulation* 25:271-73; 2000.
18. New Stent Designs and Techniques. 12th Annual Symposium TCT. *Am J Cardiol (ABSTRACTS)*, p: 111-116; 2000.

SECRET

1. The purpose of this document is to provide information regarding the activities of the [redacted] in the [redacted] area. This information is being provided for your information and is not to be distributed outside of your office.

2. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

3. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

4. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

5. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

6. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.



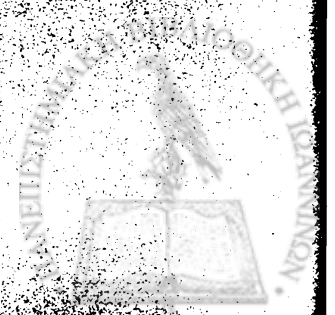
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Επεμβατικές Θεραπείες Προηγμένης Τεχνολογίας



KEOVIAIO 3

Enghairret @eounret lbooditnuc Texvayajrud



ΧΡΟΝΙΕΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΔΙΑΥΛΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Δ.Γ. Σιώνης

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α'
Αιμοδυναμικού Τμήματος 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ

Χρόνια ολική απόφραξη (ΧΟΑ) στεφανιαίας αρτηρίας χαρακτηρίζεται η απόφραξη που χρονολογείται από ενός μηνός κατά τους περισσότερους ερευνητές ή από 15 ημερών κατ' άλλους. Στον όρο περιλαμβάνονται οι ολικές αποφράξεις με ροή κατά TIMI 0 αλλά και οι με ροή TIMI 1, οι λεγόμενες "λειτουργικές αποφράξεις", που αντιστοιχούν σε διακοπή του αυλού παρά την παρουσία μερικής πρόσω σκιαγράφησης του αγγείου.

Αποτελούν το 5-15% του συνολικού αριθμού περιπτώσεων αγγειοπλαστικής ενός Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου και το ποσοστό αυτό εξαρτάται κύρια από την επιλογή των ασθενών. Παραμένουν ακόμη και σήμερα, περίπου 20 χρόνια μετά την πρώτη διενέργεια αγγειοπλαστικής, τεχνική πρόκληση για κάθε επεμβατικό καρδιολόγο. Ο σημαντικότερος περιορισμός επιτυχούς διάνοιξης των είναι η αποτυχία διόδου δια μέσου της βλάβης οδηγού σύρματος.

Στοιχεία παθολογοανατομίας. Το αποφραχθέν τμήμα του αγγειακού αυλού περιλαμβάνει δύο τύπους ιστικών στοιχείων: αθηρωματική πλάκα και παλαιό θρόμβο. Η σχετική πυκνότητα του κάθε στοιχείου εξαρτάται κύρια από το μηχανισμό της ολικής απόφραξης. Δύο αιτιοπαθογενετικά φαινόμενα ενοχοποιούνται: α) όψιμη οργάνωση και εξέλιξη μιας οξείας απόφραξης (με μεγάλη ποσότητα παλαιού θρόμβου), απότοκος ρήξης αθηρωματικής πλάκας, που ανευρίσκεται συνήθως μακρύτερα του σημείου ελάχιστης διαμέτρου του αυλού και β) προοδευτική απόφραξη μιας από μακρού υφιστάμενης υψηλού βαθμού στένωσης (με μεγάλη ποσότητα αθηροσκληρυντικής πλάκας και πολλές φορές επιπροστιθέμενα στρώματα επιφανειακού θρόμβου). Η σύσταση της αποφρακτικής μάζας περιλαμβάνει κατά πλειοψηφία ινώδη και μικτά στοιχεία με μικρή ποσότητα χοληστερόλης, που ελαττώνεται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου και αντικαθίσταται από πυκνό κολλαγόνο και εναποθέσεις ασβεστίου. Συνήθως η ινώδης κάψα της πλάκας εντοπίζεται στα δύο άκρα της απόφραξης. Αρνητική αναδιαμόρφωση (συρρίκνωση) της αρτηρίας συνοδεύει τις περισσότερες φορές την ενδαυλική διεργασία και εμφανίζεται κυρίως σε χρόνιες αποφράξεις άνω των 3 μηνών. Η διαδικασία της αρνητικής αναδιαμόρφωσης συνδέεται με την αντικατάσταση των μαλακών στοιχείων της πλάκας με ινώδη στο μέσον της απόφραξης. Η σημασία της αντικατάστασης των στοιχείων αυτών είναι μεγαλύτερη σε ολικές αποφράξεις μικρού μήκους. Σε μεγάλου μήκους αποφράξεις, η οργάνωση του θρόμβου είναι υπεύθυνη για την ανεύρεση μαλακών συστατικών στο κέντρο της, που αποτελούν και το ευένδοτο σημείο της κατά την προσπάθεια διαυλικής διάτρησής της. Η αγγειογραφική μορφολογία της αποφρακτικής βλάβης μπορεί να απότομη, μπορεί να παρουσιάζει προοδευτική



ελάττωση του εύρους του αυλού ή να περιλαμβάνει νεοαγγεία με μέση διάμετρο 200μ. Η συχνότητα ανεύρεσης των νεοαγγείων αυξάνει με την ηλικία της απόφραξης (μέχρι 85% των αποφράξεων ηλικίας άνω του έτους). Η ανάπτυξη νεοαγγείων δεν επηρεάζεται από το μήκος της απόφραξης, ενώ υφίστανται αντικρουόμενες απόψεις για την ύπαρξη συνδέσεων μεταξύ των. Κάποιες δημοσιεύσεις αναφέρουν σύνδεση μεταξύ των νεοαγγείων και σχηματισμό νεοαγγειακού αυλού, η ύπαρξη του οποίου συμβάλλει θετικά σε περιπτώσεις προσπάθειας διαυλικής επαναστηράγωσης ενώ άλλες αναφέρουν ύπαρξη συνδέσεων μεταξύ των νεοαγγείων και των vasa vasorum του έξω χιτώνα, που επιδρούν αρνητικά στην προσπάθεια προώθησης σύρματος δια μέσου της απόφραξης. Πιθανότατα, στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπάρχουν και οι δύο τύποι συνδέσεων.

Κλινική εμφάνιση ασθενών με χρόνια ολική απόφραξη στεφανιαίων αρτηριών. Η κλινική συμπτωματολογία των ασθενών μπορεί να περιλαμβάνει όλους τους τύπους της στηθάγχης: α) στηθάγχη που προκαλείται κατά την πρώτη προσπάθεια της ημέρας, ενώ οι υπόλοιπες δραστηριότητες εκτελούνται χωρίς πόνο, β) στηθάγχη κατά την έναρξη σωματικής κόπωσης που βελτιώνεται παρά τη συνέχιση της προσπάθειας και γ) ελάττωση της ανοχής στην κόπωση που συνδέεται με σιωπηλή ισχαιμία (ιδιαίτερα σε νέα, δραστήρια άτομα).

Διαυλική αγγειοπλαστική των χρόνιων ολικών αποφράξεων. Η στεφανιαία αγγειοπλαστική των ΧΟΑ παρουσιάζει ειδικούς περιορισμούς. Η αρχική επιτυχία, όπως είναι φυσικό, υπολείπεται ενώ το κόστος της επέμβασης (ποσότητα των χρησιμοποιούμενων υλικών και σκιαγραφικού) καθώς και ο χρόνος ακτινοβολήσης του ασθενούς αλλά και του διενεργούντος την πράξη ιατρού αυξάνει, σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική των μη ολικών αποφράξεων.⁽¹⁻³⁾ Τις περισσότερες φορές η αποτυχία οφείλεται σε μη προώθηση του οδηγού σύρματος και σπανιότερα σε μη δίοδο του μπαλονιού δια της απόφραξης. Ακόμη και σε περιπτώσεις αρχικής διάνοιξης του αγγείου, η ύπαρξη τοπικού θρόμβου μπορεί να οδηγήσει σε περιφερικό εμβολισμό θρομβωτικού υλικού ή ακόμη και συντριμμάτων της πλάκας οδηγώντας σε εμφάνιση συνδρόμου αργής ή μη επαναρροής του αγγείου. Η ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας, προ της διάνοιξης, μπορεί να προκαλέσει αργή ροή λόγω ανταγωνιστικής παράπλευρης προς το περιφερικό τμήμα.⁽⁴⁾ Επιπρόσθετα, οι ΧΟΑ που διανοίγονται επιτυχώς παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό αγγειογραφικής επαναστένωσης, παρά την τεχνολογική πρόοδο και την αύξηση της εμπειρίας των χειριστών.^(3,5,6) Η φύση λοιπόν της βλάβης και τα χρησιμοποιούμενα "πλέον τραυματικά" υλικά, όπως και το υπόστρωμα του στεφανιαίου δικτύου στο οποίο χρησιμοποιούνται σχετίζονται με τη μειωμένη, σχετικά με την αγγειοπλαστική μη ολικών αποφράξεων, αρχική επιτυχία. Η επιλογή των ασθενών λοιπόν και του κατάλληλου υλικού καθίσταται κυρίαρχος καθοριστικός παράγων ασφαλούς ολοκλήρωσης της επέμβασης με επιτυχία.

Κλινικές ενδείξεις αγγειοπλαστικής ΧΟΑ. Γενικά είναι παραδεκτό, ότι για την επαρκή αιτιολόγηση προσπάθειας διάνοιξης ΧΟΑ στεφανιαίας αρτηρίας πρέπει να υφίστανται οι ακόλουθες συνθήκες : α) παρουσία σοβαρής στηθάγχης παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, β) ελπίδα ότι η επαναιμάτωση του χειμάζοντος



μυοκαρδίου μπορεί να βελτιώσει την τμηματική και τη συνολική κινητικότητα της αριστερής κοιλίας, περιορίζοντας επίσης την αναδιαμόρφωσή της, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κακής κλινικής έκβασης (open artery hypothesis) και γ) προσδοκία ότι η αποκατάσταση της βατότητας του αποφραγμένου αγγείου μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη και παροχή παράπλευρης κυκλοφορίας προς την αντίπλευρη αρτηρία, σε περίπτωση όψιμης απόφραξης της.

Σε ασθενείς με μονοαγγειακή νόσο, η ένδειξη διάνοιξης αποτελεί συνδυασμό αφ'ενός της λειτουργικής σημασίας της στην πρόκληση σημαντικής ισχαιμίας και περιορισμού της φυσικής δραστηριότητας του ασθενούς υπό πλήρη φαρμακευτική αγωγή και αφ'ετέρου της παρουσίας ευμενών αγγειογραφικών χαρακτηριστικών. Η απουσία των τελευταίων δεν αποτελεί απόλυτο απαγορευτικό κριτήριο σε περιπτώσεις σοβαρής λειτουργικής επιβάρυνσης του ασθενούς παρά τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή. Σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο, η διάνοιξη ΧΟΑ σπάνια αποτελεί τη βλάβη στόχο, αλλά συμμετέχει στις θέσεις επέμβασης πλήρους επαναγγείωσης. Στις περιπτώσεις αυτές, η αδυναμία διάνοιξης ή η ύπαρξη δυσμενών αγγειογραφικών χαρακτηριστικών αποτελούν τους κύριους λόγους επιλογής της χειρουργικής θεραπείας. Η στρατηγική αυτή βέβαια μεταβάλλεται σαφώς εάν δεν κρίνεται αναγκαία η πλήρης επαναιμάτωση του ασθενούς.

Κλινικοί παράγοντες επιτυχίας. Ο μόνος καλά τεκμηριωμένος κλινικός παράγων είναι η ηλικία της απόφραξης.^(7,11) Τις περισσότερες φορές ο καθορισμός του χρόνου απόφραξης είναι εμπειρικός σε ασθενείς με μονοαγγειακή νόσο, ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης στηθάγχης ή παρατεταμένου θωρακικού πόνου. Το ίδιο δεν μπορεί να γίνει σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο και μακρό ιστορικό στηθάγχης. Ο ακριβέστερος τρόπος καθορισμού της ηλικίας είναι η ύπαρξη προηγούμενης αγγειογραφίας, με συνέπεια σε 25% τουλάχιστον των περιπτώσεων να μην είναι δυνατό να καθορισθεί ακριβώς. Η πιθανότητα μη επιτυχούς διάνοιξης ΧΟΑ αυξάνει (>50%) όταν χρονολογείται από τριμήνου και πλέον. Το γεγονός αυτό σχετίζεται με ιστολογικές μεταβολές που παρατηρούνται όπως: συσσώρευση ινώδους ιστού, εναπόθεση ασβεστίου, σχηματισμό νεοαγγείων, αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου. Εν τούτοις, φαίνεται ότι μια πολύ παλαιά ολική απόφραξη (ορισμένων ετών) δεν διαφέρει όσον αφορά τη συμπεριφορά της από μια άλλη ηλικίας 3-12 μηνών.

Αγγειογραφικοί παράγοντες επιτυχίας. Στις περιπτώσεις αγγειοπλαστικής ΧΟΑ ισχύουν σαφώς οι γνωστοί περιορισμοί επιτυχίας της μεθόδου: εντόπιση στην περισπωμένη αρτηρία ή τα απομακρυσμένα τμήματα των στεφανιαίων, ύπαρξη εκσεσημασμένης ελίκωσης και καμπών στην αρτηρία στόχο καθώς και ασβέστωσης εγγύτερα ή επί της βλάβης. Υπάρχουν όμως επιπλέον ειδικοί παράγοντες που καθορίζουν την πιθανότητα επιτυχούς διάνοιξης των:^(3,7-10)

- Η έκφυση πλευρικού κλάδου από το σημείο της απόφραξης αποτελεί σημαντικό δυσμενή παράγοντα (επιτυχία 32% έναντι 83% επί απουσίας). Απαραίτητη η ελάχιστη απόσταση 2mm της έκφυσης από τη θέση της απόφραξης.
- Η παρουσία γεφυρικών παράπλευρων προς το άπω τμήμα χαρακτηρίζει τις αποφράξεις τουλάχιστον 2 μηνών (όψιμη αγγειογένεση) και αποτελεί δυσμενή παράγοντα επιτυχίας αλλά και διάτρησης του αγγείου. Η ανάπτυξη νεοαγγείων

μυο μορφή "κεφαλής μέδουσας" αποτελεί σχεδόν πάντοτε σημείο μη διατάσιμης ολικής απόφραξης.

Η αγγειογραφική εικόνα του κολοβώματος έχει προγνωστικό χαρακτήρα. Ιδιαίτερα ευνοϊκή μορφολογία αποτελεί η προοδευτικά ελαττούμενη διάμετρος, ενώ αντίθετα δυσμενής αυτή με αποστρογγυλεμένα όρια. Ακόμη η κεντρική πορεία του κολοβώματος είναι ευνοϊκή.

Το μήκος της απόφραξης αποτελεί κύριο καθοριστικό παράγοντα και όσο αρκετούς ερευνητές μήκος 15mm αποτελεί κρίσιμο όριο επιτυχίας, ιδιαίτερα αν συμμετέχει καμψη.

Ο τύπος της απόφραξης (πλήρης ή λειτουργική) αποτελεί αμφιλεγόμενο παράγοντα. Η λειτουργική απόφραξη μπορεί να οφείλεται σε ύπαρξη εξαιρετικά μικρής διαμέτρου και σόρατο αγγειογραφικά αυλό, με υψηλότερη πιθανότητα επιτυχίας ή να αντιστοιχεί σε ανάπτυξη νεοαγγείων, ενδεικτικών παλαιάς και καλά οργανωμένης ΧΟΑ.

Προετοιμασία των ασθενών. Είναι παρόμοια με αυτή της συνήθους αγγειοπλαστικής. Απαραίτητη η προχορήγηση πικλοπιδίνης ή κλοπιδογρέλης με ασπιρίνη λόγω ανάγκης εμφύτευσης stents. Δεύτερη αρτηριακή οδός χρησιμοποιείται όταν απαιτείται διπλή στεφανιαία έγχυση για τον έλεγχο της αντίπλευρης αρτηρίας που χορηγεί παράπλευρη κυκλοφορία. Η χορήγηση ηπαρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη δόση 3.000 IU πριν τη διέοδο του σύρματος. Η χορήγηση αναστολέων Gr IIb/IIIa πρέπει να αποφεύγεται και οι παράγοντες αυτοί να χορηγούνται μετά την επιτυχή διέοδο του σύρματος δια μέσου της απόφραξης.

Διεπεμβατική τακτική και χειρισμοί. Η αγγειοπλαστική ΧΟΑ περιλαμβάνει τους εξής επιμέρους στόχους: 1) διατήρηση της ολικής απόφραξης με το οδηγό σύρμα και προώθησή του στο περιφερικό τμήμα του αγγείου, 2) διάσπαση της υπόκειμένης βλάβης ή αφαίρεση του απόφρακτικού υλικού και 3) διατήρηση της βατότητας του διανοιχθέντος αγγείου με εμφύτευση ενδοστεφανιαίων προσθέσεων (stents).

1) Διατήρηση απόφραξης. Επίλογη υλικού - συσκευών.

Το βήμα αυτό αποτελεί το κρίσιμότερο της αγγειοπλαστικής των ΧΟΑ, μια που η αδυναμία διατήρησης τους με το οδηγό σύρμα είναι και η κύρια αιτία (>50%) αποτυχίας της επέμβασης^(3,12,13). Σε περιπτώσεις αγγειοπλαστικής μη ολικών αποφράξεων, η προώθηση ενός μαλακού σύρματος δια της βλάβης είναι συνήθως εύκολη και μη χρονοβόρα. Κατά την προσπάθεια διάνοιξης ΧΟΑ, το σύρμα πρέπει να διεισδύσει στο αρχικό συνήθως σκληρό και ινώδους σύστασης τμήμα της βλάβης να προωθηθεί στον κεντρικό πυρήνα της απόφραξης που αποτελείται από ποικίλης σκληρότητας στοιχεία, αποφεύγοντας την υπενδοθηλιακή πορεία και τελικά να διατηρήσει το τελικό άκρο της, που αποτελείται συνήθως από σκληρά ινώδη στοιχεία. Έτσι, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που καθορίζουν την επιλογή του οδηγού σύρματος είναι: η σκληρότητα του, η δυνατότητά κατεύθυνσής του εντός της απόφραξης, η δυνατότητα ασφαλούς διατήρησής με αποφυγή υπενδοθηλιακής πορείας και τα χαρακτηριστικά ελαττωμένης τριβής στο περιφερικό άκρο του. Σήμερα είναι διαθέσιμοι αρκετοί τύποι οδηγών σύρματων για αγγειοπλαστική ΧΟΑ: ποικίλης διαμέτρου, μήκους και μορφολογίας του τελικού άκρου τους, επικάλυψής με ειδικά



πολυμερή που αυξάνουν τη δυνατότητα ολίσθησης και την κατευθυντικότητα εντός της απόφραξης. Γεγονός πάντως είναι ότι, λόγω των διαφορετικών χαρακτηριστικών των βλαβών, που δεν είναι εκ των προτέρων εμφανή, πολλές φορές είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση πολλαπλών συρμάτων για την επιτυχή ολοκλήρωση της επέμβασης.

Η ηλικία και το μήκος της απόφραξης αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα επιτυχίας.⁽¹¹⁾ Στις πρώτες ιστορικές σειρές αγγειοπλαστικής ΧΟΑ που περιλάμβαναν μικτό πληθυσμό με αποφράξεις μέσης ηλικίας 1-4 μηνών, αναφέρεται επιτυχής διάνοιξη σε ποσοστό 42% έως 63%.⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ Το ποσοστό αυτό βαίνει μειούμενο με την αύξηση του χρόνου απόφραξης και σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ ηλικίας >6 μηνών αναφέρεται από 11%⁽¹⁷⁾ έως 55%.⁽¹⁸⁾ Νεότερες δημοσιεύσεις αναφέρουν, παρά την τεχνολογική βελτίωση των υλικών, επιμένουσα χαμηλή αρχική επιτυχία της μεθόδου σε περιπτώσεις ΧΟΑ με δυσμενή χαρακτηριστικά (39% έως 56%).⁽²⁰⁻²⁴⁾ Σοβαρές ερευνητικές προσπάθειες σχεδιασμού νέων συρμάτων ή τεχνικών δεν οδήγησαν σε ιδιαίτερη βελτίωση των αποτελεσμάτων, ενώ αύξησαν το κόστος και το ποσοστό περιεπεμβατικών επιπλοκών,^(22,23,25) με συνέπεια η χρήση ιδιαίτερα των συρμάτων laser να εγκαταλειφθεί από την κλινική πρακτική. Μια ιδιαίτερα ελκυστική νέα τεχνική αγγειοπλαστικής ΧΟΑ με αυξημένη επιτυχία αναπτύχθηκε από τους Λ.Κ. Μιχάλη και συν.^(24,26,27) με την ονομασία αγγειοπλαστική «δονούμενων συρμάτων». Κατ'αυτήν, το εγγύς άκρο ενός κοινού οδηγού σύρματος εντός καθετήρα τύπου «over the wire», συνδέεται με φορητή συσκευή ηλεκτροκινητήρα ενεργοποιούμενου από συσσωρευτή. Η ενεργοποίηση του προκαλεί μικρού εύρους κινήσεις κατά τον επιμήκη και εγκάρσιο άξονα του σύρματος με συχνότητα 16-100 Hz. Η κίνηση του σύρματος μεταδίδεται δια μέσου του καθετήρα και προκαλεί σύμπλοκη κίνηση του άπω άκρου του σύρματος στους ίδιους άξονες. Ο βαθμός και το εύρος κίνησης του άπω άκρου εξαρτάται από τη συχνότητα ανταπόκρισης και το μήκος του σύρματος που προβάλλει από το άκρο του καθετήρα αγγειοπλαστικής. Με την τεχνική αυτή γίνεται δυνατή η προώθηση του σύρματος εντός της απόφραξης δια μέσου των πλέον ευένδοτων περιοχών, ενώ διασφαλίζεται η εντός του αυλού πορεία του. Οι ερευνητές αναφέρουν επιτυχή διάνοιξη και τελική επιτυχή αγγειοπλαστική ΧΟΑ σε ποσοστό 85.9% και 75.6% αντίστοιχα σε υλικό ασθενών με ιδιαίτερα δυσμενή χαρακτηριστικά, όπως χρόνιες βλάβες (ηλικία > 6 μηνών σε >80% των ασθενών), ύπαρξη γεφυρικών παράπλευρων σε 42% και απόφραξη μήκους > 15 mm σε 69.2%, με μικρό ποσοστό σοβαρών περιεπεμβατικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων.⁽²⁴⁾ Φαίνεται ότι, η τεχνική αγγειοπλαστικής ΧΟΑ με δονούμενα σύρματα αποτελεί καινοτόμο, εύκολη και μικρού κόστους μέθοδο ασφαλούς διάνοιξης και διαστολής των βλαβών αυτών, που μπορεί να εφαρμοσθεί από τους περισσότερους έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους.

2) Διαστολή της υποκείμενης βλάβης.

Το τμήμα αυτό της επέμβασης έχει συνήθως μικρές δυσκολίες, ιδιαίτερα αν υπάρχει ικανοποιητική υποστήριξη από τον οδηγό καθετήρα και το σύρμα. Χρησιμοποιούνται μικρής διαμέτρου και χαμηλού προφίλ μπαλόνια για την αρχική διάνοιξη του αυλού και μεγαλύτερα όταν αποκατασταθεί η βατότητά του. Δυνατόν να χρησιμοποιηθούν και μακρά μπαλόνια, όταν υφίσταται μεγάλου μήκους απόφραξη. Απαραίτητη είναι η ενδοστεφανιαία έγχυση μεγάλων σχετικά ποσοτήτων νιτρωδών, για τη λειτουργική αποκατάσταση του επανασηραγγωμένου περιφερικού τμήματος.

του αγγείου. Σύνδρομο μη επαναρροής του αγγείου αντιμετωπίζεται με ενδοστεφανιαία χορήγηση αγγειοδιασταλτικών ή/και αναστολέων Gr IIb/IIIa. Σε περίπτωση αποτυχίας προώθησης του μπαλονιού, συνιστάται χρησιμοποίηση καθετήρα βελτιωμένης υποστήριξης ή/και οδηγού σύρματος. Σε ιδιαίτερα δυσχερείς περιπτώσεις εφαρμόζονται τεχνικές αφαίρεσης ενδαυλικού υλικού, όπως Rotablator ή Excimer Laser αγγειοπλαστικής. Η χρήση μικρού εύρους καθετήρων Rotablator ή Laser είναι αρκετή ώστε να δημιουργήσει ικανό αρχικό αυλό και να τροποποιήσει την ενδοτικότητα της αποφρακτικής πλάκας.

3) Διατήρηση της βατότητας του διανοιχθέντος αγγείου.

Η αγγειοπλαστική ΧΟΑ συνδέεται, όπως αναφέρθηκε, με αυξημένη συχνότητα επαναστένωσης και επαναπόφραξης των αγγείων.^(3,5,6) Μελέτες απέδειξαν τη συμβολή της εμφύτευσης stents στη διατήρηση του αποτελέσματος και μείωση της επαναστένωσης. Έτσι, στη μελέτη SICCO⁽²⁸⁾ η επαναστένωση ΧΟΑ στις οποίες εμφυτεύθηκαν stents βρέθηκε σαφώς μειωμένη συγκριτικά με αυτών που αντιμετωπίστηκαν με απλή αγγειοπλαστική (32% έναντι 74% αντίστοιχα), με συνέπεια νέο επαναγγείωση να απαιτηθεί σε μικρότερο ποσοστό (24% έναντι 53%). Ακόμη στη μελέτη GISSOC⁽⁴⁾ αναφέρθηκαν παρόμοια αποτελέσματα μειωμένης επαναστένωσης (32% έναντι 68% αντίστοιχα), επαναπόφραξης των αγγείων (8% έναντι 34%), υποτροπής ισχαιμίας (14% έναντι 46%) και ανάγκης νέας επαναγγείωσης (5.3% έναντι 22%). Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι μετά επιτυχή αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι απαραίτητη η εμφύτευση stent για τη βελτιστοποίηση του άμεσου αποτελέσματος και τη διατήρηση της απώτερης βατότητας. Προτιμάται η πλήρης κάλυψη του μήκους της απόφραξης με ένα stent και σε ιδιαίτερο μακρές αποφράξεις εμφύτευση μόνο στο δυσμενέστερο αγγειογραφικό τμήμα με παράλληλη χορήγηση αναστολέων Gr IIb/IIIa.

Επιπλοκές. Δύο ιδιαίτεροι τύποι επιπλοκών χαρακτηρίζουν την αγγειοπλαστική ΧΟΑ: η επιβάρυνση ή κατάρρευση της παράπλευρης κυκλοφορίας και η διάτρηση του αγγείου. Οι μηχανισμοί πρόκλησης βλάβης στην παράπλευρη κυκλοφορία είναι πολλοί: περιφερική εμβολή υλικού της πλάκας, εκτεταμένος διαχωρισμός, βλάβη των νεοαγγείων που συνδέονται με τα vasa vasorum του έξω χιτώνα. Στις περιπτώσεις αυτές διακόπτεται η προσπάθεια και ο ασθενής αντιμετωπίζεται συντηρητικά ή ακόμη και με άμεση χειρουργική επέμβαση ανάλογα με την έκταση της προκαλούμενης ισχαιμίας και την αιμοδυναμική επιβάρυνση. Η διάτρηση του αγγείου οφείλεται σε ενδοτοιχωματική πορεία του σύρματος ή του μπαλονιού, διαστολή του μπαλονιού ενδοτοιχωματικά ή σε άνω μικρό πλευρικό κλάδο ή σοβαρή βλάβη – ρήξη των νεοαγγείων. Αντιμετωπίζεται με αποφρακτική διαστολή μπαλονιού εγγύτερα της ρήξης, εμφύτευση καλυμμένου stent, αναστολή της χορηγηθείσας ηπαρίνης με θειική ηρωταμίνη και ταχεία περικαρδιοκέντηση εάν εμφανισθούν φαινόμενα επιπωματισμού. Σπάνια είναι δυνατό να απαιτηθεί επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση.

Απώτερη πορεία των ασθενών μετά αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Σε μεγάλη μετανάλυση μελετών με συνολικό αριθμό 4400 περιπτώσεων, οι Freed και συν. αναφέρουν μακροχρόνια επιτυχία 69% (περιορισμός ισχαιμίας, βελτίωση



λειτουργικότητας αριστερής κοιλίας, υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβαμάτων) με συχνότητα μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων 2%. Η πλειονότητα (80%) των αποτυχιών ήταν ανεπιπλεκτες και οφείλονταν σε αδυναμία διάτρησης της απόφραξης με το οδηγό σύρμα, γεγονός που τονίζει τη σημασία επιλογής του υλικού και τα δυνητικά πλεονεκτήματα της τεχνικής των δονούμενων συρμάτων. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα φαίνεται ότι επιμένουν ιδιαίτερα με την εμφύτευση stents, όπως έδειξε η μελέτη SICCO, στην οποία η συχνότητα μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε παρακολούθηση 3 ετών βρέθηκε 24% σε ασθενείς με stent έναντι 59% ασθενών με απλή αγγειοπλαστική.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ. Πιθανώς δύο νέες τεχνικές, εάν εξελιχθούν σημαντικά, να προσφέρουν ουσιαστικά στη βελτίωση της αρχικής επιτυχίας διάνοιξης των ΧΟΑ. Αυτές είναι η πρόσω εφαρμοζόμενη ενέργεια laser και η δι'υπερήχων λύση της πλάκας στην περιοχή της απόφραξης. Και οι δύο όμως βρίσκονται ακόμη στα πρώτα πειραματικά στάδια εφαρμογής.

Συμπερασματικά

Η επιτυχής αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί ακόμη και σήμερα τεχνική πρόκληση και σχετίζεται απόλυτα με την εμπειρία του ιατρού. Παρά την επιτευχθείσα πρόοδο, τα αποτελέσματα εξαρτώνται άμεσα από τον χειριστή, την επιλογή ασθενών και του διατιθέμενου υλικού, με συνέπεια η σύγκριση των μεθόδων διάνοιξης των να απαιτεί την ύπαρξη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών. Νέα είδη συρμάτων και επεμβατικών τεχνικών προσφέρουν στην αύξηση της επιτυχίας προκαλώντας είτε επαναδιάνοιξη του υφιστάμενου αυλού ή δημιουργώντας νέο, παράλληλο εντός της απόφραξης αυλό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stone GW, Rutherford BD, Mc Conahay DR, et al: Procedural outcome of angioplasty for total coronary occlusion: an analysis of 971 lesions in 905 patients. J Am Coll Cardiol 15: 849-56; 1990.
2. Ivanhoe RJ, Weintraub WC, Douglas JS Jr, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions: primary success, restenosis and long-term clinical follow-up. Circulation 85: 106-15 ; 1992.
3. Puma JA, Sketch MH Jr, Tcheng JE, et al: Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. J Am Coll Cardiol 26: 1-11; 1995.
4. 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 32: 90-6; 1998.
5. Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions: a quantitative angiographic analysis. Circulation 91: 2140-50 ; 1995.
6. Berger PB, Holmes DR Jr, Ohman EM, et al: Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries: results from the Multicenter American Research



- Trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR). *J Am Coll Cardiol* 27: 1-7; 1996.
7. Laveau et al: Predictors of success in percutaneous transluminal angioplasty of chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 64: 1264-9; 1989.
 8. Vallbracht C, et al: Chronic coronary occlusions: age, morphology and chance of reopening. *J R Soc Med* 90: 209-11; 1997.
 9. Kinoshita I, et al: Coronary angioplasty of chronic total occlusions with bridging collateral vessels: Immediate and follow-up outcome from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 26: 409-15; 1995.
 10. Noguchi T, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions: determinants of primary success and long-term clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 49: 258-64; 2000.
 11. Meier B: Chronic total occlusion. In: Topol EJ. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, pp: 318-38; 1994.
 12. Warren RJ, Black AJ, Valentine PA, et al: Coronary angioplasty for chronic total occlusion reduces the need for subsequent coronary bypass surgery. *Am Heart J* 120: 270-4; 1990.
 13. Bell MR, Berger QB, Bresnahan JF, et al: Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions. *Circulation* 85: 1003-11; 1992.
 14. Dervan JP, Baim DS, Cherniles J, Grossman W: Transluminal angioplasty of occluded coronary arteries: use of a movable guide wire system. *Circulation* 68: 776-84; 1983.
 15. Holmes DRJr, Vliestra RE: Angioplasty in total coronary arterial occlusions. *Herz* 10: 292-7; 1985.
 16. Serruys PW, Umans V, Heyndrickx GR, et al : Elective PTCA of totally occluded coronary arteries not associated with acute myocardial infarction: short-term and long-term results. *Eur Heart J* 6: 2-12; 1985.
 17. Melchior JP, Meier B, Urban P, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty for total coronary arterial occlusions. *Am J Cardiol* 59: 535-8; 1987.
 18. Safian R, McCabe CH, Sipperly ME, et al: Initial success and long-term follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenoses. *Am J Cardiol* 61: 23G-28G; 1988.
 19. Di Sciascio G, Vetovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC. Early and late outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty of subacute and chronic total coronary occlusions. *Am Heart J* 111: 833-9; 1986.
 20. Hamm CW, Kupper W, Kuck KH, et al: Recanalization of chronic totally occluded arteries by new angioplasty systems. *Am J Cardiol* 66:1459-63; 1990.
 21. Pande AK, Meier B, Urban P, et al: Magnum/Magnarail versus conventional systems for recanalization of chronic total occlusions: A randomized comparison. *Am Heart J* 123: 1182-6; 1992.
 22. Gray DF, Sivanathan UM, Verma SP, et al : Balloon angioplasty of totally and subtotally occluded coronary arteries: Results using the hydrophilic Terumo Radifocus Guidewire M (Glidewire). *Cathet Cardiovasc Diagn* 30: 293-9; 1993.



23. TOTAL Investigators. Recanalization of chronic total coronary occlusions using the PRIMA 0.018 laser guide wire: The European Multicenter Surveillance Study. *Eur. Heart J* 16: P2792; 1995.
24. Michalis LK, Rees MR, Davis JAS, et al: Use of vibrational angioplasty for the treatment of chronic total coronary occlusions: preliminary results. *Cathet Cardiovasc Interventions* 46: 98-104; 1999.
25. Kaltenbach M, Vallbracht C: Low speed rotational angioplasty – applicability to chronic coronary artery occlusions (abstr). *Circulation* 78(suppl II): II-83; 1988.
26. Rees MR, Michalis LK: Activated – guidewire technique for treating chronic coronary artery occlusions. *Lancet* 346: 943-4; 1995.
27. Tiwari P, Michalis LK, Wright G, Rees MR: Vibrational angioplasty: An in vitro study looking at the movements of the tip of a vibrating guidewire and the potential in crossing difficult lesions. *J Invas Cardiol* 7: 16A; 1995.
28. Sirnes 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* 32: 305-10, 1998.

The first part of the report deals with the general situation of the country. It is a very interesting and informative study of the country's development. The second part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The third part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The fourth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The fifth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The sixth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The seventh part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The eighth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The ninth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The tenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The eleventh part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The twelfth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The thirteenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The fourteenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The fifteenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The sixteenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The seventeenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The eighteenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The nineteenth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The twentieth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The twenty-first part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The twenty-second part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The twenty-third part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The twenty-fourth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The twenty-fifth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The twenty-sixth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The twenty-seventh part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The twenty-eighth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The twenty-ninth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The thirtieth part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The thirty-first part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.

The thirty-second part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development. The thirty-third part of the report deals with the specific details of the country's development. It is a very detailed and thorough study of the country's development.



ΜΗΡΟΙΓΝΥΑΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ- ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΕΣ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Δ.Κ. Τσέτης

Λέκτορας Ακτινολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Σε αντίθεση με τα στεφανιαία αγγεία όπου οι στενώσεις υπερτερούν των αποφράξεων, στον μηροϊγνυακό αρτηριακό άξονα συμβαίνει το αντίστροφο: οι αποφράξεις είναι συχνότερες από τις στενώσεις και μάλιστα σε αναλογία 3:1.

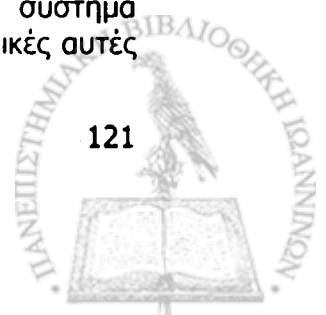
Οι διαδερμικές ενδοαυλικές τεχνικές αντιπροσωπεύουν μία αξιόπιστη εναλλακτική επιλογή στην κλασική αγγειοχειρουργική αντιμετώπιση. Οι κυριότερες τεχνικές που έχουν καταξιωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι η διαδερμική αγγειοπλαστική με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδοαυλικού νάρθηκα (stent) και η τοπική θρομβόλυση.

Διαδερμική Αγγειοπλαστική

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Καρδιοαγγειακής και Επεμβατικής Ακτινολογίας (SCVIR) οι οποίες έχουν υιοθετηθεί από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία η διαδερμική ενδοαυλική αποκατάσταση έχει καλά μακροχρόνια αποτελέσματα και ενδείκνυται σε μονήρεις αποφράξεις του μηροϊγνυακού άξονα μήκους μέχρι 10 εκ. χωρίς προσβολή της περιφερικής ιγνυακής αρτηρίας ή σε πολλαπλές αποφράξεις που η καθεμία δεν υπερβαίνει σε μήκος τα 3 εκ. Δυστυχώς τέτοιου τύπου βλάβες αποτελούν μόνο το 20% του συνόλου των μηροϊγνυακών αποφράξεων. Σε ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου η αγγειοπλαστική μπορεί να εφαρμοσθεί και σε αλλοιώσεις μεγαλύτερου μήκους ή με βαριά ασβέστωση.

Η προσπάθεια των μηροϊγνυακών αποφράξεων γίνεται συνήθως με διαδερμική ορθόδρομη παρακέντηση της σύστοιχης κοινής μηριαίας αρτηρίας κάτω από άσηπτες συνθήκες και με τοπική αναισθησία. Η τοποθέτηση θηκαριού θεωρείται απαραίτητη τόσο για την διευκόλυνση της εισόδου των διαφόρων ενδοαυλικών μέσων αποκατάστασης όσο και για τον συνεχή έλεγχο της επέμβασης με μικρές εγχύσεις σκιαγραφικού από τον πλάγιο βραχίονα του θηκαριού.

Σύμφωνα με την κλασική τεχνική, ένας ισχυρός καθετήρας από Teflon τύπου van Andel τοποθετείται 4-5 εκ. άνωθεν της απόφραξης και η βλάβη καθετηριάζεται προσεκτικά με ευθύ σύρμα με μαλακό άκρο τύπου Bentson ή Newton. Το μειονέκτημα του ανωτέρω συστήματος είναι η αδυναμία κατεύθυνσης του πέρα από την ευθύγραμμη πορεία και για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε καθετήρες με κυρτό άκρο όπως οι τύπου multipurpose, femorovisceral, και vertebral. Σε περίπτωση έκφυσης παράπλευρου κλάδου στην αρχή της απόφραξης που έχει σαν συνέπεια την είσοδο του οδηγού σύρματος σ' αυτό, ο καθετήρας van Andel χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οδηγό σύρμα τύπου Rosen έτσι ώστε το σκληρό άκρο του σε σχήμα J μόλις να προηίπται από την άκρη του καθετήρα και στη συνέχεια το σύστημα προωθείται σαν ένα σώμα κατά μήκος της απόφραξης. Με βάση τις κλασσικές αυτές



μεθόδους επανασηράγγωσης η τεχνική επιτυχία της διαδερμικής αγγειοπλαστικής στις χρόνιες μηροϊγνυακές αποφράξεις κυμαίνεται από 26 σε 91% ανάλογα με το μήκος της απόφραξης και με καλύτερα αποτελέσματα σε βλάβες μήκους κάτω των 3 εκ. Η χρησιμοποίηση υδρόφιλων οδηγών συρμάτων έχει βελτιώσει την τεχνική επιτυχία της επανασηράγγωσης στο 98% συμπεριλαμβανομένων και βλαβών μήκους >20 εκ. Σύμφωνα με την εμπειρία μας η χρήση υδρόφιλου οδηγού σύρματος τύπου Terumo 0,035" σε συνδυασμό με καθετήρα 5F με ευθύ ή με κυρτό άκρο καθιστά εφικτή την επανασηράγγωση αποφράξεων μήκους μέχρι 10 εκ. σε πάνω από 95% των περιπτώσεων.

Η συχνότερη αιτία τεχνικής αποτυχίας είναι η αδυναμία διέλευσης του οδηγού σύρματος δια μέσου της βλάβης. Πολύ συχνά το σύρμα εκτρέπεται της πορείας του από την αθηρωματική πλάκα και ακολουθεί οδό ελάχιστης αντίστασης μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα που έτσι διαχωρίζεται, γεγανός που προδιαθέτει σε αποτυχία της επέμβασης. Την οδό ελάχιστης αντίστασης εκμεταλλεύονται οι Bolia και Bell για να εφαρμόσουν την τεχνική της υπενδοθηλιακής (subintimal) αγγειοπλαστικής για επανασηράγγωση μεγάλου μήκους μηροϊγνυακών αποφράξεων. Σύμφωνα με αυτή ο συνδυασμός καθετήρα-οδηγού σύρματος εισέρχεται στο αρτηριακό τοίχωμα υπενδοθηλιακά αποφεύγοντας τους μεγάλους παράπλευρους κλάδους. Όταν η κορυφή του καθετήρα βρίσκεται 2-3 εκ κεντρικότερα από το άκρο της απόφραξης, ο καθετήρας έλκεται προς τα πίσω και με διάφορους χειρισμούς το σύρμα σχηματίζει μια μεγάλη αγκύλη η οποία προωθούμενη περιφερικότερα εισέρχεται στον πραγματικό αυλό της αρτηρίας περιφερικότερα της απόφραξης, οπότε και η αντίσταση κατά την προώθηση του σύρματος υποχωρεί. Η τεχνική επιτυχία της μεθόδου είναι 80% αλλά υπάρχει ο κίνδυνος να καταστραφούν σημαντικά παράπλευρα αγγεία με συνέπεια η χειρουργική αποκατάσταση να είναι δυσκολότερη σε περίπτωση αποτυχίας της μεθόδου.

Τα lasers έχουν χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτική μέθοδος επανασηράγγωσης μηροϊγνυακών αποφράξεων, αλλά δεν έχουν αποδειχθεί ότι προσφέρουν κάτι περισσότερο από τις συμβατικές τεχνικές. Σε ορισμένες αποφράξεις η χρησιμοποίηση excimer laser διευκολύνει σημαντικά την ολοκλήρωση της επανασηράγγωσης.

Πρόσφατα η ομάδα μας σε συνεργασία με την ομάδα Επεμβατικής Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων εφάρμοσε για πρώτη φορά διεθνώς την μέθοδο της αγγειοπλαστικής με τη βοήθεια δονούμενου οδηγού-σύρματος (Vibrational Angioplasty) για την διάνοιξη χρόνιων μηροϊγνυακών αρτηριακών αποφράξεων. Η μέθοδος έχει ήδη εφαρμοσθεί με επιτυχία σε δύσκολες και ανθεκτικές χρόνιες αποφράξεις των στεφανιαίων αγγείων από τους Μιχάλη και συν. Σύμφωνα με αυτή, η ειδική συσκευή παραγωγής των δονήσεων την οποία ο επεμβατικός ιατρός κρατά και ενεργοποιεί με το χέρι, συνδέεται με το σύστημα καθετήρα αγγειοπλαστικής / οδηγού σύρματος. Το οδηγό σύρμα έχει μέγεθος 0,014" και προπίπτει από την άκρη του καθετήρα κατά 1-5 χιλ. Η συσκευή ενεργοποιείται κατά διαστήματα στη διάρκεια της αγγειοπλαστικής δημιουργώντας στην άκρη του σύρματος μια σύνθετη κίνηση αποτελούμενη από παλινδρόμηση στον προσθιοπίσθιο άξονα και ταυτόχρονη κίνηση σε πλάγια κατεύθυνση. Με την παλινδρομική κίνηση το σύρμα διαπερνά το σκληρό μέτωπο της απόφραξης, ενώ με την προς τα πλάγια



κίνηση αναζητά την οδό της μικρότερης αντίστασης. Μετά από την επιτυχή διέλευση διαμέσου της βλάβης ακολουθεί αγγειοπλαστική με τον συμβατικό τρόπο.

Σε περιπτώσεις εκτεταμένου διαχωρισμού η ελαστικής επαναφοράς του αρτηριακού τοιχώματος μετά αγγειοπλαστική ενδείκνυται η τοποθέτηση ενδοαυλικού μεταλλικού νάρθηκα (stent). Σε γενικές γραμμές τα άμεσα και πρώιμα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά και πολλές περιπτώσεις αποτυχίας της αγγειοπλαστικής έχουν μετατραπεί σε επιτυχημένες επεμβάσεις χάρις στην βοήθεια των stents. Δυστυχώς η επαναστένωση εξαιτίας της υπερπλασίας του έσω χιτώνα στο τμήμα της αρτηρίας όπου έχει εμφυτευθεί το stent είναι πολύ συχνή τους πρώτους 3-9 μήνες μετά την τοποθέτηση και δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το κατά πόσο το stent είναι αυτοδιατεινόμενο (self-expandable) ή διατεινόμενο με μπαλόνι (balloon-expandable). Αναφορικά με το υλικό κατασκευής του stent, φαίνεται ότι το ανοξείδωτο ατσάλι και το ταντάλιο υφίστανται εξωτερική πλαστική παραμόρφωση, ενώ τα stents από nitinol είναι πιο ελαστικά. Τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμασθεί τα επικαλυμμένα stents για την μείωση ή πρόληψη της επαναστένωσης, κάτι που από τις μέχρι σήμερα μελέτες δεν έχει αποδειχθεί. Ένα άλλο μειονέκτημα των μηροϊγνυακών stents είναι η αυξημένη συχνότητα απρόβλεπτης υποξείας θρόμβωσης τους, γεγονός που καθιστά επιτακτική την σωστή αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά την τοποθέτησή τους.

Τοπική Θρομβόλυση

Σε περίπτωση οξείας εμβολικής ή θρομβωτικής απόφραξης αρτηρίας η παρακαμπτήριο μοσχεύματος διάρκειας 0- 14 ημερών και εφόσον αυτή κρίνεται ως αναστρέψιμη, ενδείκνυται η τοπική θρομβόλυση. Αυτή επιτυγχάνεται με διαδερμικά εισαγόμενο καθετήρα, η κορυφή του οποίου με τις τρύπες έγχυσης θα πρέπει να εισαχθεί μέσα στον θρόμβο. Οι καθετήρες που χρησιμοποιούνται στην θρομβόλυση φέρουν πολλαπλές οπές στο τελικό τμήμα τους σε μήκος 10 και πλέον εκατοστών. Επίσης χρησιμοποιείται το σύστημα των δύο καθετήρων του ενός μέσα στο άλλο, έτσι ώστε η έγχυση μέρους του φαρμάκου να γίνεται από πλάγιες τρύπες του ελεύθερου άκρου του εσωτερικού και του υπολοίπου από το τελικό τμήμα του εξωτερικού καθετήρα.

Οι θρομβολυτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική είναι η ουροκινάση και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (r-TPA). Αν και δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των δύο παραγόντων, το ποσοστό λύσης του θρόμβου κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών της θρομβόλυσης είναι υψηλότερο με το r-TPA, και για τον λόγο αυτό το προτιμούμε στο τμήμα μας.

Αναφορικά με την μέθοδο χορήγησης του θρομβολυτικού παράγοντα, φαίνεται ότι μια αρχική bolus έγχυση υψηλής δόσης του φαρμάκου ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση, μειώνει σημαντικά την διάρκεια της θρομβόλυσης με συνέπεια λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές. Στο τμήμα μας χορηγούμε αρχικά τρεις bolus δόσεις r-TPA των 5mg η καθεμία σε μεσοδιαστήματα των 5 λεπτών, και στην συνέχεια χορηγούμε τον παράγοντα μέσω αντλίας με ρυθμό έγχυσης 2-2,5 mg ανά ώρα. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση του θρόμβου στις εγχύσεις bolus θεωρούμε μάταιο να προχωρήσουμε στην έγχυση με αντλία και η θρομβόλυση διακόπτεται.



Κατά την διάρκεια της θρομβόλυσης υπάρχει ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβου γύρω από τον καθετήρα έγχυσης, γεγονός που μπορεί να αποβεί καταστροφικό για την πορεία της επέμβασης. Οι κυριότεροι λόγοι που συμβαίνει αυτό είναι η αργή ροή στην περιοχή της λύσης, η θρομβογεννητικότητα του καθετήρα έγχυσης ιδιαίτερα όταν αυτός αποφράσσει τη ροή καθώς και η θρομβογεννητικότητα του υπολειπόμενου θρόμβου. Για να αποφύγουμε αυτή την καταστροφική επιπλοκή χορηγούμε πάντοτε ηπαρίνη σε όλη την διάρκεια της θρομβόλυσης κατά το ήμισυ ενδοφλέβια και το υπόλοιπο ενδαρτηριακά από το θηκάρι, συνεχίζουμε δε την χορήγηση ηπαρίνης ενδοφλέβια για 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της θρομβόλυσης. Μολονότι αυτό θεωρητικά αυξάνει τον κίνδυνο της αιμορραγίας δεν έχει σημειωθεί μείζων αιμορραγία στις περιπτώσεις που έχουμε αντιμετωπίσει μέχρι σήμερα.

Μετά την επιτυχή λύση του θρόμβου, στις περισσότερες περιπτώσεις αποκαλύπτεται υποκείμενη αρτηριακή στένωση η οποία συνήθως αντιμετωπίζεται με διαδερμική αγγειοπλαστική με ή χωρίς την εμφύτευση stent και σπανιότερα με κλασσική αγγειοχειρουργική επέμβαση. Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων δεν αναδεικνύεται υποκείμενη αρτηριακή βλάβη και η οξεία ισχαιμία αποδίδεται σε αρτηριακή εμβολή έστω και αν η κλινική και η αγγειογραφική εικόνα δεν είναι τυπικές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty at the abdominal aorta and lower extremity vessels. *Circulation* 89:511-531; 1994.
2. Morgenstern BR, Getrajdman GI, Laffey KJ, et al. Total occlusions of the femoropopliteal artery: high technical success rate of conventional balloon angioplasty. *Radiology* 172:937-940; 1989.
3. Isner JM, Rosenfield K. Redefining the treatment of peripheral artery disease. Role of percutaneous revascularization. *Circulation* 88:1534-1557; 1993.
4. Bolia A, Bell PRF. Femoropopliteal and crural artery recanalization using subintimal angioplasty. *Sem Vasc Surg* 8:253-264; 1995.
5. Michalis LK, Rees MR, Davis JAS et al. Use of vibrational angioplasty for the treatment of chronic total coronary occlusions: preliminary results. *Cathet Cardiovasc Intervent* 46:98-104; 1999.
6. Strecker E, Boos I, Guttman D. Femoropopliteal Artery Stent Placement: Evaluation of Long-term Success. *Radiology* 205:375-383; 1997.
7. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischaemia. Thrombolysis in the management of limb arterial occlusion: Towards a consensus interim report. *J Intern Med* 240:343-355; 1996.



ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ

Σ. Παππάς

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α,
Καρδιολογικής Κλινικής ΠεΠΑΓΝΙ

Η είσοδος καθετήρων διαγνωστικού ή θεραπευτικού καρδιακού καθετηριασμού γίνεται από τρεις αρτηρίες: την βραχιόνιο με αποκάλυψη ή διαδερμικά (μέθοδος Seldinger) και τις κερκιδική και μηριαία αρτηρίες διαδερμικά¹. Η ευρεία χρήση μεθόδων επεμβατικής καρδιολογίας, η χρησιμοποίηση ισχυρών αντιθρομβωτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων και η ανάγκη για επανειλημμένες επεμβάσεις στον ίδιο ασθενή, κατέδειξε τη σπουδαιότητα της σύγκλεισης του αρτηριακού τραύματος με τρόπο που να εξασφαλίζει την αιμόσταση, την επαναληψιμότητα της μεθόδου και την αποφυγή τοπικών επιπλοκών.

Η χρήση της βραχιόνιου και κερκιδικής αρτηρίας με την μέθοδο Seldinger, μειονεκτεί λόγω του εύρους των αρτηριών, (δυνατότητα χρησιμοποίησης καθετήρων μέχρι 8 και 6 French αντίστοιχα) και των προβλημάτων που έχει η αιμόσταση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά (ιδίως η βραχιόνιος αρτηρία)². Η χρήση της βραχιόνιου αρτηρίας με αποκάλυψη, επιβάλλει σύγκλειση του τοιχώματος με συρραφή, που παρέχει μεν ικανοποιητική αιμόσταση, αλλά περιορίζει τη δυνατότητα άμεσης επανάληψης της επέμβασης σε περιπτώσεις οξείας απόφραξης.² Οι παραπάνω περιορισμοί οδήγησαν στη χρήση της βραχιόνιου ή της κερκιδικής μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις αδυναμίας εκτέλεσης του καθετηριασμού από τη μηριαία αρτηρία (Πίνακας 1). Η μηριαία αρτηρία πλεονεκτεί λόγω του εύρους της, που επιτρέπει την χρήση μεγάλου μεγέθους καθετήρων. Η σύγκλεισή της με την κλασική μέθοδο περιλαμβάνει εφαρμογή πίεσης τοπικά με το χέρι και πιεστική περιδέση, που συνοδεύονται από υποχρεωτικό κλινοστατισμό. Η εμφάνιση μείζονων επιπλοκών (αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση και παρατεταμένη παραμονή στο Νοσοκομείο, ψευδοανεύρυσμα, ανάγκη για χειρουργική αντιμετώπιση και λοίμωξη) με την παραπάνω μέθοδο παρατηρείται σε ποσοστό 0,3-1% για τους διαγνωστικούς³ και έως 3% για τους θεραπευτικούς καθετηριασμούς^{4,5}. Οι επιπλοκές, σχετίζονται κυρίως με τη χρήση αντιπηκτικών και θρομβολυτικών και με το μέγεθος του θηκαρίου.⁵ Έχουν δε σαν αποτέλεσμα παράταση της νοσηλείας και αύξηση του κόστους ενώ καθιστούν ενίοτε τον καθετηριασμό «οδυνηρή εμπειρία για τον ασθενή».

Πίνακας 1. Καταστάσεις κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται η βραχιόνιος και η κερκιδική αρτηρίες για τον καρδιακό καθετηριασμό.

1. Διαλείπουσα χωλότητα άμφω
2. Σημαντικού βαθμού περιφερική αγγειοπάθεια άμφω
3. Προηγθείσα αορτομηριαία παράκαμψη άμφω
4. Έντονη ελίκωση λαγονίων αρτηριών και κοιλιακής αορτής
5. Απαίτηση του ασθενούς

Τα τελευταία χρόνια έχουν επινοηθεί ειδικές συσκευές (Πίνακας 2), που επιτρέπουν την άμεση απόσυρση του θηκαριού και την επίτευξη αιμόστασης ακόμη και μετά από επεμβάσεις που έχουν χορηγηθεί ικανές δόσεις αντιπηκτικών, θρομβολυτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, μειώνοντας την διάρκεια του κλινοστατισμού. Η χρήση των συσκευών αυτών συνοδεύεται από επιπλοκές ενώ η επίπτωσή τους στο κόστος είναι συζητήσιμη (μειώνουν την διάρκεια νοσηλείας, έχουν όμως οι ίδιες κάποιο οικονομικό κόστος)⁶⁻¹¹. Ανάλυση στοιχείων που αφορούσε 1605 ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν είτε η κλασσική μέθοδος πίεσης με το χέρι (586 ασθενείς, 36%) είτε τρεις από τις κυκλοφορούσες στο εμπόριο συσκευές σύγκλεισης αρτηριακού τραύματος (Perclose, Angio-Seal, Vaso-Seal, 1019 ασθενείς, 64%) έδειξε σημαντική απόκλιση στην εμφάνιση μείζονων επιπλοκών ανάλογα με την χρησιμοποιηθείσα μέθοδο ($p=0,036$)¹². Οι λιγότερες επιπλοκές παρατηρήθηκαν με το Angio-Seal (3,2%) και ακολουθούσε το Perclose (2,3%), η κλασσική μέθοδο (1%) και το Vaso-Seal (0,6%) (Εικόνα 1). Δεν υπήρχε σημαντική απόκλιση στην επιτυχή εφαρμογή των τριών συσκευών [Angio-Seal: 93% επιτυχία, Perclose: 96% και Vaso-Seal 97% ($p=NS$)]. Πρόσφατα στην καρδιολογική κλινική του πανεπιστημίου Ιωαννίνων, σε 851 συνεχόμενους ασθενείς που υποβλήθηκαν είτε σε διαγνωστικό (705 ασθενείς) είτε σε θεραπευτικό καρδιακό καθετηριασμό (146 ασθενείς), χρησιμοποιήσαμε με τυχαίοποιημένο τρόπο τις συσκευές που είναι διαθέσιμες στην Ελλάδα (Angio-Seal, Vaso-Seal και Duett). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 8 μήνες. Κατά την παραπάνω μελέτη εξετάστηκαν, η δυνατότητα και η ευκολία χρήσης των συσκευών, ο χρόνος που απαιτείται για την εφαρμογή τους, η αποτελεσματικότητα στην αιμόσταση, ο χρόνος που μεσολάβησε για την κινητοποίηση του ασθενούς και οι μείζονες επιπλοκές που παρατηρήθηκαν. Από τους 705 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαγνωστικό καθετηριασμό με θηκάρι 6F, κληρώθηκαν, οι 243 (34,4%) να χρησιμοποιηθεί Angioseal, οι 228 (32,35%) Vasoseal και οι 234 (33,2%) Duett. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επιτυχία τοποθέτησης της συσκευής (93,4%, 89% και 88,5% αντίστοιχα, $p=NS$). Ο χρόνος εφαρμογής της συσκευής ήταν σημαντικά μεγαλύτερος για το Duett $2,6 \pm 1,5$ min, συγκριτικά με το Vasoseal $1,9 \pm 1,5$ min, και το Angioseal $1,6 \pm 1,1$ min, ($p < 0,001$) (Εικόνα 2). Το Angioseal ήταν σημαντικά βραδύτερο ($18,1 \pm 5,8$ min) από τα άλλα δύο στην επίτευξη αιμόστασης (Vasoseal $6,9 \pm 2,9$ min, Duett $7,5 \pm 3,5$ min, $p < 0,0001$) (Εικόνα 3). Το Vasoseal σχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο μέχρι να κινητοποιηθεί ο ασθενής ($166,7 \pm 185,9$ min) συγκριτικά με το Angioseal ($119,2 \pm 93,2$ min, $p < 0,001$), όχι όμως και με το Duett ($155,7 \pm 162,1$ min, $p=NS$). (Εικόνα 3) Ο ρυθμός εμφάνισης μείζονων επιπλοκών ήταν μικρότερος για το Duett (6 ασθενείς 2,9%), δεν έφθασε όμως τα όρια της σημαντικότητας (Angioseal 10 ασθενείς 4,4%, Vasoseal 12 ασθενείς 5,9% και $p < 0,1$) (Εικόνα 4). Από τους 146 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτικό καρδιακό καθετηριασμό, οι 47 (32,2%) κληρώθηκαν να λάβουν Angioseal, οι 52 (35,6%) Vasoseal και οι 47 (32,2%) Duett. Δεν υπήρχε διαφορά στην επιτυχή τοποθέτηση των τριών συσκευών (Angioseal 93,6%, Vasoseal 94,2% και Duett 87,2%, $p=NS$). Το Duett χρειάστηκε περισσότερο χρόνο τοποθέτησης ($2,3 \pm 1,4$ min) από το Angioseal ($1,7 \pm 1,1$ min, $p=0,03$) και το Vasoseal ($1,85 \pm 1,1$ min, $p=0,09$) (Εικόνα 2). Ο χρόνος επίτευξης αιμόστασης ήταν μεγαλύτερος με το Angioseal ($19,8 \pm 7,9$ min) συγκριτικά με τις άλλες δύο συσκευές (Vasoseal $7,81 \pm 3,25$ min και Duett $8,9 \pm 6,8$ min, $p < 0,001$) (Εικόνα 3). Ο χρόνος κινητοποίησης δεν διέφερε σημαντικά (Angioseal

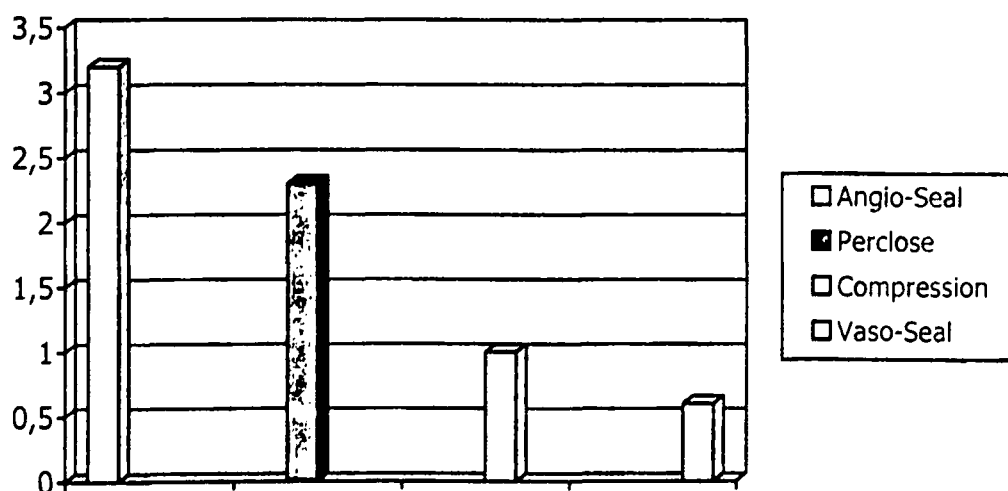


235,8±276 min, Vasoseal 329,4± 381 min και Duett 286,8±332,3 min, $p = NS$) (Εικόνα 4). Το Duett είχε τάση μικρότερου αριθμού επιπλοκών (2 ασθενείς 4,2%) από το Angioseal (3 ασθενείς, 6,3%, $p=0,1$) και το Vasoseal (5 ασθενείς, 9,6% και $p=0,1$) (Εικόνα 4).

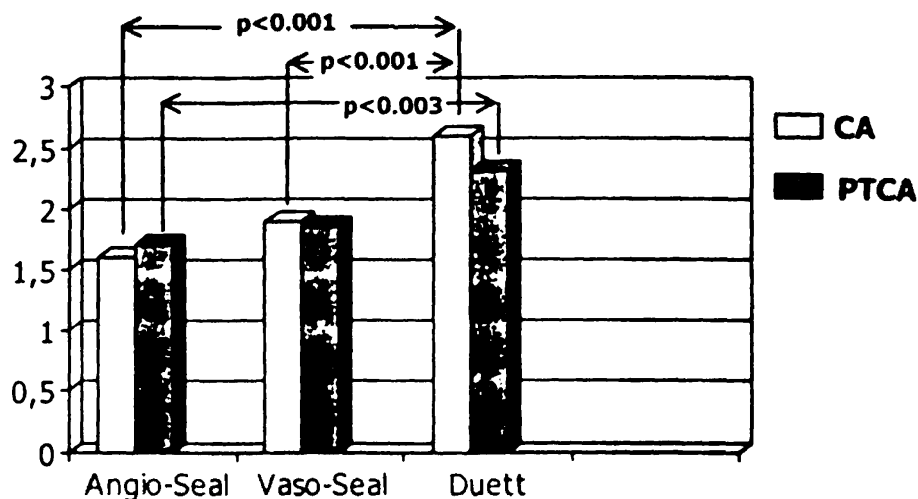
Φαίνεται ότι οι συσκευές σύγκλεισης του αρτηριακού τραύματος μπορούν να βελτιώσουν την αιμόσταση και να μειώσουν την διάρκεια του κλινοστατισμού και της νοσηλείας του ασθενούς. Απαιτείται όμως καλή εκπαίδευση του καθετηριαστή, ώστε να μειωθεί ο αριθμός των επιπλοκών, ενώ η βελτίωση του σχεδιασμού των συσκευών θα διευκολύνει τη χρήση τους και θα μειώσει το χρόνο εφαρμογής τους καθώς και τον χρόνο κινητοποίησης του ασθενούς.

Πίνακας 2. Συσκευές σύγκλεισης αρτηριακού τραύματος.

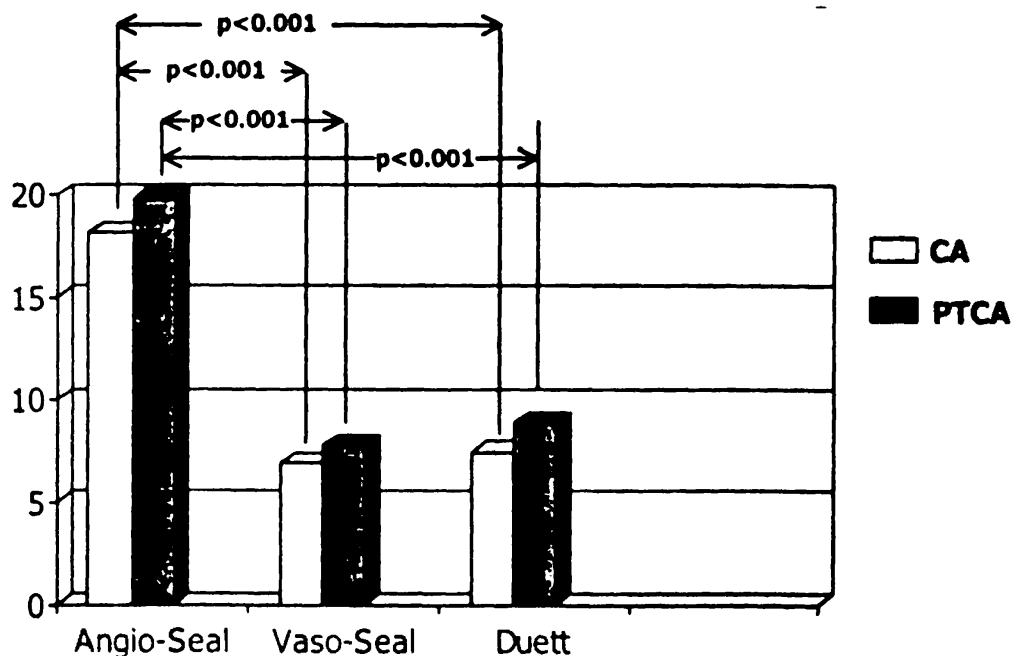
1. Perclose (διαδερμική χειρουργική ραφή)
2. Angio-Seal (πώμα κολαγόνου και άγκυρα πολυμερούς περικλείουν την αρτηριοτομή)
3. Vaso-Seal (πώμα κολαγόνου πάνω από την αρτηριοτομή)
4. Duett (έγχυση κολαγόνου και θρομβίνης πάνω από την αρτηριοτομή)



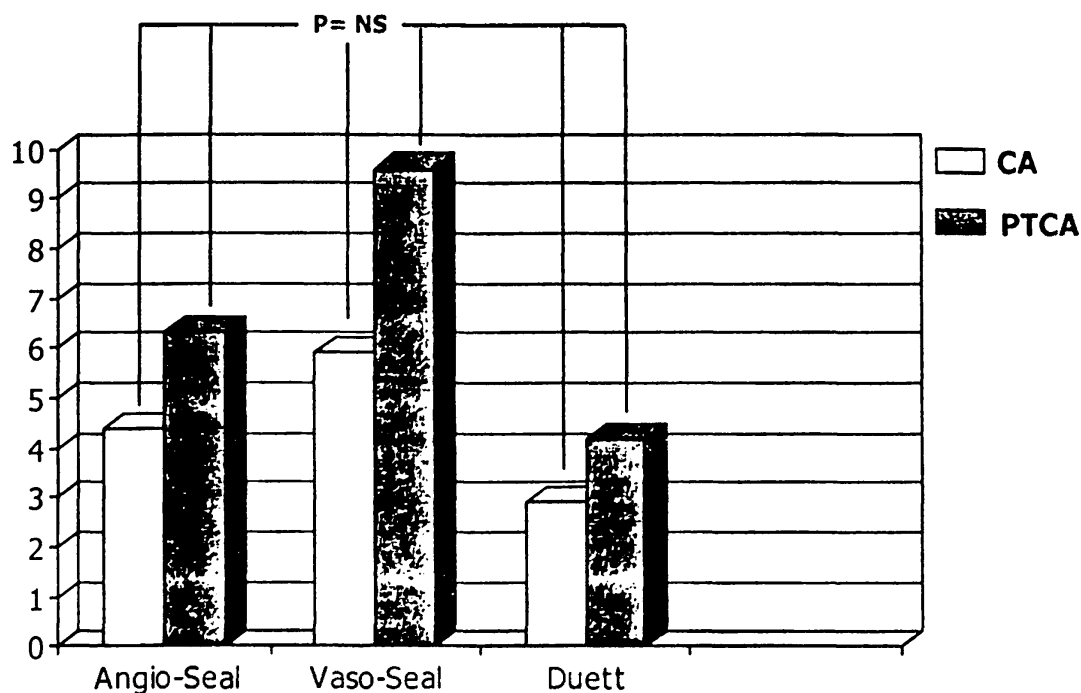
Εικόνα 1. Ποσοστό εμφάνισης μείζονων επιπλοκών.¹²



Εικόνα 2. Απαιτούμενος χρόνος για την εφαρμογή της συσκευής σύγκλεισης αρτηριακού τραύματος σε ασθενείς μετά από διαγνωστικό και θεραπευτικό καρδιακό καθετηριασμό.



Εικόνα 3. Απαιτούμενος χρόνος για επίτευξη αιμόστασης με τη χρήση συσκευής σύγκλεισης μετά από διαγνωστικό και θεραπευτικό καρδιακό καθετηριασμό.



Εικόνα 4. Μείζονες επιπλοκές σχετιζόμενες με τις συσκευές σύγκλεισης αρτηριακού τραύματος μετά από διαγνωστικό και θεραπευτικό καρδιακό καθετηριασμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grossman W, Bain DS. Cardiac catheterization, Angiography and Intervention. Lippincott, Williams and Wilkins, 1995.
2. Kern MJ, Deligonul U: The Interventional Cardiac Catheterization Handbook, Mosby, 1996.
3. Babu SC, Piccorelli GO, Shah PM. Incidence and results of arterial complications among 16,350 patients undergoing cardiac catheterization. J Vasc Surg 10:113-116 ; 1989.
4. Khoury M, Bantra S, Berg R, Rama K, Kozul V. Influence of arterial sites and interventional procedures on vascular complications after cardiac catheterization. Am J Surg 164:205-210; 1992.
5. Muller DW, Shamir KJ, Ellis SG, Topol EJ. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures. Am J Cardiol 69:63-68; 1992.
6. Sanborn TA, Gibbs HH, Brinker JA, Knopf WD, Kosinski EJ, Roubin GS. A multicenter randomized trial comparing a percutaneous collagen hemostasis

- device with conventional manual compression after diagnostic angiography and angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 22: 1273-1279; 1993.
7. Kussmaul WG, Buchbinder M, Whitlow PL, Aker UT, Heuser RR, King SB, Kent KM, Leon MB, Kolansky DM, Sandza JG. Rapid arterial hemostasis and decreased access site complications after cardiac catheterization and angioplasty: results of a randomized trial of a novel hemostatic device. *J Am Coll Cardiol* 25: 1685-1692; 1995.
 8. Aker UT, Kensey KR, Heuser RR, Sandza JG, Kussmaul WG. Immediate arterial hemostasis after cardiac catheterization: initial experience with a new puncture closure device. *Cath Cardiovasc Diagn* 31: 228-232; 1994.
 9. Gerckens U, Cattelaens N, Muller R, Lampe EG, Grube E. Percutaneous vascular suture of femoral access after diagnostic and interventional catheterization procedures-safety and effectivity of a new suture-based closure device. *Herz* 23: 27-34; 1998.
 10. Shrake KL, Zuck VP. Building partnerships with physicians: the VasoSeal experience. *J Card Management* 9: 26-29; 1998.
 11. Shrake KL. Vascular sealing devices, are the advantages sustainable? *J Card Management* 10:16-19; 1999.
 12. Kevin L Shrake. Comparizon of major complication rates associated with four methods of arterial closure. *Am J Cardiol* 85:1024-1025; 2000.



ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΜΕ LASER

Χ. Κατσούρας

Καρδιολόγος, Επιμελητής Β
Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν.Ν. Φιλιππών

Η πλειονότητα των στεφανιαίων ασθενών με στηθάγχη εμμένουσα στην φαρμακευτική αγωγή αντιμετωπίζεται με επεμβάσεις επαναγγείωσης (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις). Όμως, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, λόγω της υποκείμενης ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων (διάχυτη αθηροσκλήρωση καθόλο το μήκος των αγγείων ή ολικά αποφραγμένα αγγεία) δεν επιδέχονται τέτοιες παρεμβάσεις. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συχνά επεισόδια στηθάγχης (σε μικρό έργο), περιορισμένη ικανότητα για άσκηση και κακή ποιότητα ζωής. Η διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση με laser χρησιμοποιήθηκε σαν εναλλακτική μορφή θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Η νέα αυτή μέθοδος μπορεί να γίνει με χειρουργικές μεθόδους (θωρακοτομή και επέμβαση με laser στο επικάρδιο με σκοπό τη δημιουργία οπών από το επικάρδιο προς την αριστερή κοιλία) είτε διαδερμικά (επέμβαση με laser στο ενδοκάρδιο με σκοπό τη δημιουργία οπών ποικίλου βάθους από το ενδοκάρδιο προς το επικάρδιο, αποφεύγοντας όμως την τρώση της αριστερής κοιλίας).

Το laser έχει δύο ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που το διαφοροποιούν από κάθε άλλο είδος φωτός: α) είναι μονοχρωματικό (αποτελούμενο από ένα μόνο χρώμα ή μήκος κύματος) και β) είναι ελάχιστα αποκλίνον (μικρή ακτίνα δράσης, μεγάλη ενέργεια ανά μονάδα επιφάνειας). Δύο είδη laser έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για τη διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση: το CO₂ laser και το holmium:YAG laser (YAG: yttrium-aluminum-garnet). Διαφέρουν ως προς την ενέργεια ανά παλμό, τη δυνατότητα να απελευθερωθούν από εύκαμπτη ίνα και ως προς τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ενδοκαρδιακά.[1]

Η χειρουργική μέθοδος (διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση)

Αν και τα πρώτα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά ως προς τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, το χρόνο άσκησης των ασθενών και τη διάρκεια της βελτίωσης των συμπτωμάτων,[2] προέρχονταν από μη τυχαιοποιημένες μελέτες.[3,4] Υπάρχουν 4 τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τη χειρουργική διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση με τη φαρμακευτική αγωγή σε στεφανιαίους ασθενείς που δεν επιδέχονταν επέμβαση επαναιμάτωσης (χειρουργική ή διαδερμική) [5,6,7,8] και μία που συγκρίνει το συνδυασμό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση προς την αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε συνδυασμό με placebo.[9] Χαρακτηριστικό της τελευταίας μελέτης ήταν ότι η μελέτη αυτή ήταν τυφλή (δηλαδή οι ασθενείς δεν ήξεραν εάν η αορτοστεφανιαία παράκαμψη είχε συνδυασθεί με διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση ή placebo). Σε δύο μελέτες [5,6] το laser που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Holmium YAG (Eclipse / Cardiogenesis) και σε δύο [7,8] το



CO₂ (PLC Systems). Στις μελέτες που συνέκριναν τη χειρουργική διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση με τη φαρμακευτική αγωγή οι δύο ομάδες ασθενών συγκρίθηκαν ως προς την επιβίωση, τα συμπτώματα, αντικειμενικές μεθόδους αιμάτωσης του μυοκαρδίου, ανοχή στην κόπωση, και ποιότητα ζωής. Τα συμπεράσματα των μελετών αυτών παρατίθενται στον Πίνακα 1. Συνοπτικό η επιβίωση στο έτος δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, η στηθάγχη, η ποιότητα ζωής και ο αριθμός επανεισαγωγών όταν ελέγχθηκαν βελτιώνονταν στις ομάδες που υποβλήθηκαν σε laser σε όλες τις μελέτες (το ποσοστό όμως των ασθενών που είχε όφελος είχε μεγάλη διακύμανση, από 25 ως 75%), ενώ η διάρκεια της άσκησης μόνο σε δύο μελέτες. Η περιοχική βελτίωση της αιμάτωσης (ελέγχθηκε με σπινθηρογραφικό έλεγχο) δεν βελτιώθηκε στους ασθενείς τριών μελετών. Οι Frazier και συν [7] ήταν οι μόνοι που ανέφεραν βελτίωση της περιοχικής αιμάτωσης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε laser συγκριτικά με τους μάρτυρες, όμως η βελτίωση αυτή δε σχετιζόταν με βελτίωση των συμπτωμάτων. Η περιεγχειρητική θνητότητα της μεθόδου κυμάνθηκε στις παραπάνω μελέτες από 1% έως 5%.[2-9]

Πίνακας 1. Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής διαμυοκαρδιακής επαναγγείωσης.

Μελέτη	Laser	Αρ ασθ	Βελτίωση στηθάγχης	Διάρκ Άσκ.	Σπινθηρ Μυοκαρ	Ποιότ. ζωής	Μείωση Επανεσ
Allen ⁵	Holmium	275	++	+ *	-	+	+
Burkhoff ⁶	CO ₂	192	++	+	-	+	?
Frazier ⁷	Holmium	182	++	?	+	+	+
Schofield ⁸	CO ₂	188	+	-	-	?	+

Οι Allen και συν [9] έδειξαν ότι ο συνδυασμός αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και διαμυοκαρδιακής επαναγγείωσης (η διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση εφαρμόστηκε στις περιοχές που τοποθέτηση μοσχεύματος κρίθηκε τεχνικά αδύνατη) έχει μικρότερη περιεγχειρητική θνητότητα και μεγαλύτερη συνολική επιβίωση στους 12 μήνες. Αν και ο χρόνος άσκησης βελτιωνόταν σε συγκρίσιμο βαθμό και στις δύο ομάδες, η μη εφαρμογή laser διεγχειρητικά αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο, έμφραγμα ή εμφάνιση στηθάγχης με λειτουργική κλάση III/IV στους 12 μήνες.

Η διαδερμική μέθοδος (διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση)

Η περιεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση έστρεψε το ενδιαφέρον σε λιγότερο επεμβατικές προσεγγίσεις. Τρία ουσιαστικά συστήματα laser χρησιμοποιήθηκαν για τη διαδερμική μυοκαρδιακή επαναγγείωση: α) το Cardiogenesis, β) το Eclipse και γ) το NOGA: Biosence, Cordis. Και τα τρία χρησιμοποιούν laser Holmium YAG αλλά έχουν διαφορετικούς καθετήρες, διαφορετική ποσότητα χορηγούμενης ενέργειας, διαφορετικό βάθος διείσδυσης και διαφορετικό τρόπο απεικόνισης των περιοχών που επιλέγησαν για διαμυοκαρδιακή επαναγγείωσης (το Cardiogenesis και Eclipse είναι ουσιαστικά τα ίδια). Οι αρχικές μελέτες ασφάλειας και ευχρηστίας της διαδερμικής διαμυοκαρδιακής επαναγγείωσης



είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα ανεξάρτητα από το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε. Συγκεκριμένα παρουσιάστηκαν ελάχιστες μείζονες (επιπωματισμός: 1%, θάνατος: 0%) και ελάσσονες επιπλοκές (παροδικός αποκλεισμός σκέλους, κοιλιακή ταχυκαρδία από μηχανική επαφή του καθετήρα και μικρή περικαρδιακή συλλογή). [10, 11,12]

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν 3 τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τη διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση με τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με επιμένουσα στηθάγχη που δεν επιδέχονταν χειρουργική ή επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου.[13,14,15]. Οι πρώτες δύο από τις παραπάνω μελέτες ήταν ανοικτές, ενώ η τρίτη τυφλή. Το laser που χρησιμοποιήθηκε στην [13] ήταν το Holmium YAG / Cardiogenesis, στη [14] το Holmium YAG / Eclipse ενώ στη [15] το Holmium YAG / Biosense. Τα αποτελέσματα καμίας από τις παραπάνω μελέτες δεν έχουν δημοσιευθεί πλήρως. Από τα ανακοινωθέντα αποτελέσματα των δύο πρώτων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών [13,14] οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση έδειξαν σημαντική βελτίωση στη λειτουργική κλάση της στηθάγχης, αύξηση του χρόνου άσκησης σε κυλιόμενο τάπητα, βελτίωση της ποιότητας ζωής, αλλά όχι βελτίωση της αιμάτωσης στις περιοχές-στόχους (σπινθηρογραφικός έλεγχος) σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή στους 6 και 12 μήνες μετά την επέμβαση. Τα αποτελέσματα της τρίτης μελέτης [15] έδειξαν ότι στους πρώτους 6 μήνες η διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση δεν υπερείχε της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής σε κανέναν από τους παράγοντες που ελέγχθηκαν: επιβίωση, λειτουργική κλάση στηθάγχης, ποιότητα ζωής, αποκατάσταση αιμάτωσης στην περιοχή στόχο, ικανότητα για άσκηση. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική επαναγγείωση σε σύγκριση με εκείνους που παρέμειναν σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή είχαν παρόμοια βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση, σε ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής και στη βελτίωση των συμπτωμάτων. [15]

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός με τον οποίο η διαδερμική επαναγγείωση οδηγεί σε κλινική βελτίωση δεν είναι ξεκάθαρος. Οι πιθανές αιτίες είναι η βατότητα των διαύλων που δημιουργούνται, η νεοαγγειογένεση, η απονεύρωση του συμπαθητικού και η δράση placebo.

Στις πιο πολλές πειραματικές μελέτες οι δίαυλοι που δημιουργούνται δεν παραμένουν ανοικτοί αλλά αποφράσσονται από ινώδη ιστό.[15,16] Πρόσφατες πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι μετά από χειρουργική διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση επέρχεται αύξηση της πυκνότητας των τριχοειδών γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί με δημιουργία νεοαγγειογένεσης στις περιοχές στόχους.[17,18] Το εύρημα όμως αυτό δεν είναι σταθερό.[19] Πειραματική μελέτη επίσης έδειξε ότι η διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση προκαλεί απονεύρωση του μυοκαρδίου από συμπαθητικές ίνες σε σκύλους. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την βελτίωση των συμπτωμάτων χωρίς μεταβολές στην αιμάτωση.[20]

Οι Bortone και συν[21] έδειξαν ότι η διαδερμική διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση οδηγεί σε σημαντική αύξηση των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων και προκαλσιτονίνης (δείκτης φλεγμονώδους κυτταρικής αντίδρασης) και συσώρευση των ουδετεροφίλων περί τις περιοχές-στόχους λόγω χημειοτακτικής αντίδρασης.



Αυτή η συστηματική και ενδομυοκαρδιακή αντίδραση μπορεί να είναι ο υποκείμενος μηχανισμός που οδηγεί σε αγγειογένεση.

Τοπική εμπειρία

Από τον Απρίλιο του 2000 ως σήμερα έχει εφαρμοστεί στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων μια αγωγή με το σύστημα Holmium YAG / Eclipse σε 14 ασθενείς. Ο αριθμός και ο χρόνος παρακολούθησης δεν επαρκούν για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Ωστόσο, η εμπειρία που αποκτήθηκε δείχνει ότι: α) τα αποτελέσματα είναι συμβατά με εκείνα της βιβλιογραφίας για το σύστημα (πίνακας 2), β) η εκμάθηση της μεθόδου είναι σχετικά εύκολη για όποιον είναι έμπειρος επεμβατικός καρδιολόγος, γ) η συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, όπως φαίνεται με το κλάσμα εξώθησης δεν μεταβάλλεται σημαντικά στο μικρό δείγμα που εξετάστηκε και δ) τα όψιμα δυναμικά δεν μεταβάλλονται σημαντικά την επομένη για το μικρό δείγμα που εξετάστηκε.

Πίνακας 2. Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου της αποτελεσματικότητας της διαδερμικής διαμυοκαρδιακής επαναγγείωσης.

Μελέτη*	Laser	Αρ ασθ	Βελτίωση στηθάγχης	Διάρκ. Παθ.	Σπινθηρ Μυοκαρ	Ποιότ. ζωής	Μείωση Επεισοδ
Osterle ¹³	Cardiog	221	++	++	-	+	?
Whitlow ¹⁴	Eclipse	335	++	++	-	+	?
Leon ¹⁵	Biosence	300	-	-	-	-	?

* η μελέτη [15] ήταν και τυφλή

Συμπεράσματα

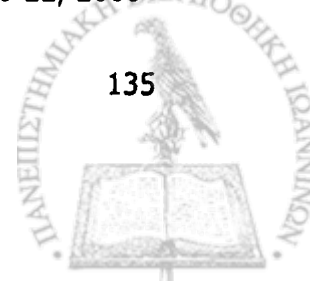
Η διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση με χρήση laser είναι μία σφαιλεγόμενη μέθοδος αντιμετώπισης ασθενών με στηθάγχη ανθεκτική σε οποιοδήποτε θεραπεία. Το γεγονός ότι δεν υπάρχει επαρκής εξήγηση όσον αφορά τον τρόπο δράσης της δημιουργεί ερωτηματικά για την πραγματική αξία της μεθόδου. Τα αποτελέσματα της τελευταίας μελέτης που δείχνουν δράση της μεθόδου παρόμοια με placebo προσθέτουν επιπλέον προβληματισμούς και ερωτηματικά. Τα ερωτηματικά που τίθενται επικεντρώνονται σε 3 σημεία: α) ποιος είναι ο πραγματικός τρόπος δράσης των laser στο ισχαιμούν μυοκάρδιο, β) είναι διαφορετικά τα χειρουργικά από τα επεμβατικά laser και γ) είναι μήπως διαφορετικό και πιθανόν δραστικό το laser της Cardiogenesis / Eclipse. Το βασικό όμως που πρέπει να αποφασισθεί τώρα είναι εάν πρέπει να συνεχισθεί η έρευνα όσον αφορά την χρησιμότητα της μεθόδου ή πρέπει να εγκαταλειφθεί ολωσδιόλου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Treat MR, Oz MC, Bass LS. New technologies and future directions of surgical lasers. The right tool for the right job. Surg Clin North Am 72:705-42; 1992.



2. De Carlo M, Milano AD, Pratali S, et al. Symptomatic improvement after transmyocardial laser revascularization: how long does it last? *Ann Thorac Surg* 70:1130-3; 2000.
3. Horvath K, Cohn LH, Cooley DA, et al. Transmyocardial laser revascularization: results of multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 645-54; 1997.
4. Burns SM, Sharples LD, Tait S, et al. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 20: 31-7; 1999.
5. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 341: 1029-36; 1999.
6. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman ST, et al. (for the ATLANTIC Investigators). Transmyocardial revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. *Lancet* 354:885-90; 1999.
7. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomized controlled trial. *Lancet* 353:519-24; 1999.
8. Frazier OH, March RZ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 341:1021-8; 1999.
9. Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thor Cardiovasc Surg* 119: 540-9; 2000.
10. Oesterle SN, Reifart NJ, Meier B, et al. Initial results of laser-based percutaneous myocardial revascularization for angina pectoris. *Am J Cardiol* 82:659-61; 1998.
11. Lauer B, Junghans U, Stahl F, et al. Catheter-based percutaneous myocardial laser revascularization in patients with end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 34:1663-70; 1999.
12. Kornowski R, Baim DS, Moses JW, et al. Short- and intermediate-term clinical outcomes from direct myocardial laser revascularization guided by biosense left ventricular electromechanical mapping. *Circulation* 102(10):1120-25; 2000.
13. Oesterle SN, Yeung A, Ali N, et al. The Cardiogenesis percutaneous myocardial revascularization randomized trial: initially clinical results. *J Am Coll Cardiol* 34:1-2; 1999.
14. Whitlow PL, DeMario SJ, Perin EC, et al. One year follow-up of patients with refractory angina randomized to percutaneous transmyocardial revascularization versus medical therapy. Presented at the American College of Cardiology 49th Annual Scientific Sessions, March 2000
15. Leon M. The DIRECT trial: A prospective, multicenter randomized trial of direct laser myocardial revascularization with electromechanical map guidance in patients with refractory coronary artery disease. Presented at the 12th Annual Symposium of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, October 16-22, 2000



16. Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, et al. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 41/2 weeks. *Ann Thorac Surg* 61:1532-4; 1996.
17. Krabatch T, Schaper F, Feder C, et al. Histological findings after transmyocardial laser revascularization. *J Cardiac Surg* 11:329-31; 1996.
18. Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman M, et al. Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 66:12-8; 1998.
19. Whittaker P, Rakusan K, Kloner RA. Transmural channels can protect ischemic tissue. Assessment of long-term myocardial response to laser- and needle-made channels. *Circulation* 93:143-52; 1996.
20. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, et al. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:889-90; 1997.
21. Bortone AS, D'Agostino D, Schena S, et al. Inflammatory response and angiogenesis after percutaneous transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 70:1134-8; 2000.



TREATMENT OF LONG PERIPHERAL LESIONS AND OLD TOTAL OCCLUSIONS

A.S. Bortone, MD, PhD, FESC; S. Schena, MD; D. D' Agostino, MD; M. Sciascia, MS;
E. De Cillis, MD; L. de Luca Tupputi Schinosa, MD

Division of Cardiovascular Surgery
Dept of Emergency and Transplantation
University of Bari, ITALY

Abstract

Purpose: Aim of this study is to describe our experience about the percutaneous treatment of peripheral arteries total occlusion by means of PTA and Hemobahn®-Gore prosthesis insertion.

Material and Methods: Three patients (1 M and 2 F) aged respectively 46, 50 and 61, were admitted at our institution with a diagnosis of claudicatio intermittens due to complete occlusion of the iliac arteries in the first two cases and femoro-popliteal axis in the third one. Each patient underwent a non-invasive approach consisting in the insertion of the Hemobahn®-Gore endovascular prosthesis.

Results: All procedures were performed safely and resulted uneventfully. Each patient was discharged in overall good condition after 24 hours.

Conclusions: Hemobahn®-Gore endoprostheses can be reliably and easily used for the treatment of acute and/or chronic peripheral arteries total occlusion by percutaneous approach.

Background

Aorto-ilio-femoral, ilio-femoral and femoro-popliteal atherosclerotic occlusive diseases represent conditions frequently observed in patients exposed to the same risk factors causing multivessel diseases with involvement of coronary and carotid arteries. Among those factors the most relevant are age, smoke, diet, diabetes type II, hypertension, hypercholesterolemia and family history. The coexistence of two or more of these factors strongly contributes to a progressive damage of the endothelium, matrix degeneration and formation of atherosclerotic plaques in several vascular districts. As a consequence, blood flow to inferior limbs is severely impaired with signs and symptoms like claudication, paresthesia and cold legs.

The transitional therapy for chronic atherosclerotic disease involving inferior limbs consists in performing a bypass in order to shunt the blood flow beyond the obstructed portion of the vessel. The bypass is usually achieved with prosthetic materials (PTFE) or venous grafts.

However, the last few years the implantation of endovascular prostheses has become more diffused and reliable with excellent results worldwide.



In our presentation, we briefly describe three clinical scenarios managed with angioplasty (PTA) and percutaneous implantation of Hemobahn®-Gore prostheses.

Case 1

A 46 year old female was referred to our Institution because of claudication intermittens involving the right leg. Clinical diagnosis was rapidly confirmed by echo color-Doppler and angiographic exams that showed a diffuse arterial narrowing with complete occlusion of the right ilio-femoral artery. At the end of angiography, two hydrophilic guide wires were percutaneously introduced. The first was advanced through the occlusion while the second guidewire passed throughout the collateral vessels to get into the left common femoral artery. The obtained subintimal channel was then dilated by means of two power-flex balloons (5.0×20 mm and 8.0×20 mm) in order to deploy a Hemobahn®-Gore endoprosthesis (8.0×100 mm) into the right ilio-femoral artery. The "covered" area ranged from the iliac carrefour to the origin of the common femoral artery. At the end of procedure, a limited dissected tract of intima persisted downstream but was not significantly limiting the blood flow. Thus, it did not necessitate endovascular treatment because of the satisfactory hemodynamic condition.

Case 2

A 61 year-old man was complaining of claudication intermittens despite a recent thromboendarterectomy (TEA) and venous patch treatment for left common iliac artery disease. The preoperative angiographic evaluation revealed an acute total occlusion of the left ilio-femoral arteries and a PTA was performed by means of two powerflex balloons (5.0×40 mm and 7.0×40 mm). Then a 7.0×100 mm Hemobahn®-Gore endoprosthesis was deployed in the ilio-femoral axis dissection persisted. However, it required the positioning of a PS 204M stent at the end of the procedure in order to avoid interferences with the blood flow. A complete resolution of the obstruction was obtained with no significant residual stenosis.

Case 3

A 50 year-old woman with a previous history of dyslipidemia and claudication intermittens due to a total occlusion ranging from the middle portion of the left femoral to the origin of the popliteal artery, was treated with left external femoral artery PTA. Six months later, she was admitted because of the new onset of symptoms. She underwent a new PTA plus insertion of a Hemobahn®-Gore endovascular stent-graft (70×150 mm). The procedure was uneventful and the patient discharged after 24 hours with a short course of ticlopidine.



Conclusions

The endovascular stent-graft treatment of extensive peripheral arterial occlusions appears to be a viable alternative to peripheral surgical bypasses and can be performed under local anesthesia, percutaneously or through a small inguinal incision. The advantages offered by this techniques are evident:

- lack of invasive maneuvers;
- shorter duration of the procedure;
- preservation of the vascular milieu;
- immediate improvement of clinical conditions;
- shorter hospital stay.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Παθοφυσιολογία Στεφανιαίας Κυκλοφορίας



REVISED

THE UNIVERSITY OF CHICAGO



**ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ:
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗ ΥΣΤΕΡΑ ΑΠΟ
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ
ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΡΟΣΘΕΣΗΣ (STENT)**

Z. Κυριακίδης, Μ. Γεωργιάδης

Α' Καρδιολογική Κλινική,
Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

Το 1980 με την παρατήρηση των Furchgott & Zawadzki ότι η παρουσία του ενδοθηλίου ήταν απαραίτητη για τη διασταλτική δράση της ακετυλοχολίνης σε απομονωμένο παρασκεύασμα αορτής κονίκλου, ανακαλύφθηκε η «ενδοθήλιο-εξαρτώμενη» αγγειοδιαστολή, που γίνεται με μεσάζουσα ουσία το EDRF (endothelium derived relaxing factor). Η ουσία αυτή ταυτοποιήθηκε αργότερα και βρέθηκε ότι ήταν το NO (nitric oxide).

Στη συνέχεια παρατηρήθηκε ότι η παρουσία του ενδοθηλίου ήταν απαραίτητη για την αγγειοσύσπαση που προκαλούσαν ουσίες όπως το κάλιο σε υψηλές συγκεντρώσεις.

Βιολογικά πειράματα που ακολούθησαν αποκάλυψαν ότι το ενδοθήλιο εκκρίνει ισχυρούς συσπαστικούς παράγοντες που ονομάστηκαν EDCF (Endothelium Derived Contracturant Factors). Ο παράγοντας αυτός προσδιορίστηκε το 1988 από τον Yanagisawa και ήταν ένα πεπτίδιο από 21 αμινοξέα και το ονόμασε Ενδοθηλίνη, σήμερα γνωστή ως ET-1. Αργότερα ανακαλύφθηκαν δύο ακόμη ισομερείς ενώσεις. Η ET-1 υπάρχει στο ενδοθήλιο, στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στο ενδομήτριο, στο ήπαρ, στους όρχεις, στους μαστούς, στον εγκέφαλο και στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Η ET-2 παράγεται κυρίως στους νεφρούς και στο έντερο, ενώ σε μικρότερες ποσότητες στο μυοκάρδιο, στον πλακούντα και στη μήτρα. Η ET-3 έχει απομονωθεί σε μεγάλες ποσότητες στον εγκέφαλο και μάλλον είναι ρυθμιστής της λειτουργίας των νευρώνων και των αστροκυττάρων. Σε μικρότερες ποσότητες υπάρχει επίσης στους νεφρούς, στους πνεύμονες και στο γαστρεντερικό σωλήνα.

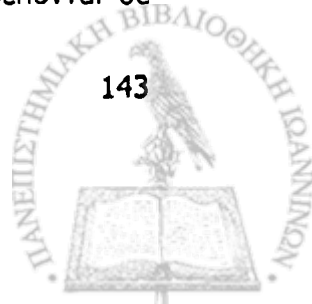
Βιοσύνθεση

Το γονίδιο της ET-1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6, της ET-2 στο χρωμόσωμα 1 και της ET-3 στο χρωμόσωμα 20.

Η έκφραση του γονιδίου επάγεται από διάφορες ουσίες όπως αδρεναλίνη, θρομβίνη, βαζοπρεσσίνη, αγγειοτενσίνη II, ινσουλίνη, κυττοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, κ.α. Η επαγωγή γίνεται από την πρωτεϊνική κινάση C και επηρεάζεται από την ύπαρξη ασβεστίου.

Αντιθέτως, μείωση της έκφρασης του γονιδίου προκαλούν το NO, η προστακυκλίνη, το νατριουρητικό πεπτίδιο και η ηπαρίνη.

Οι ET συντίθενται από πρόδρομα μόρια γνωστά ως προπροενδοθηλίνες (preproET). Αυτές είναι πεπτίδια που αποτελούνται από 160 και 238 αμινοξέα. Αυτά υπόκεινται στην επίδραση ενδοπεπτιδασών τύπου Φουρίνης και μετατρέπονται σε



πεπτιδία 37-41 αμινοξέων που ονομάζονται προενδοθηλίνες ή μεγάλες ενδοθηλίνες (proendothelins or big endothelins). Το τελευταίο βήμα είναι η διαμόρφωση της τελικής μορφής του πεπτιδίου των 21 αμινοξέων των τριών ενδοθηλινών ET-1, ET-2, ET-3, μέσω μιας ενδοπεπτιδάσης: του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης (ECE). Έχουν ανιχνευθεί 2 ισοένζυμα, το ECE-1 που βρίσκεται στην επιφάνεια των λείων μυϊκών κυττάρων και μετατρέπει την big endothelin σε ET-1 και το ECE-2 που είναι υπεύθυνο για τον κύριο όγκο της μετατροπής της proendothelin σε ET-1, αλλά και σε ET-2 και ET-3 και βρίσκεται μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα σωματίδια Golgi. Το τι είδους ενδοθηλίνη θα παραχθεί εξαρτάται από το πρόδρομο μόριο.

Υποδοχείς ενδοθηλίνης

Το «ώριμο» μόριο της ενδοθηλίνης όταν παραχθεί από τα ενδοθηλιακά κύτταρα δρά σαν «τοπική» ορμόνη, έχει δηλαδή παρακρινικό και όχι ενδοκρινικό χαρακτήρα. Δεσμεύεται μέσω υποδοχέων στα παρακείμενα λεία μυϊκά κύτταρα και γρήγορα αποδομείται, από το ένζυμο αποδομής της ενδοθηλίνης EDE (endothelin degradant enzyme).

Έχουν ανακαλυφθεί δύο κύριοι τύποι υποδοχέων, δομής 20-27 αμινοξέων, στα θηλαστικά: ο ET-A υποδοχέας που παρουσιάζει υψηλή δεσμευτική ικανότητα προς την ET-1 και την ET-2 και σαφώς λιγότερη προς την ET-3 (η σχέση είναι: ET-1 > ET-2 >>> ET-3) και εντοπίζεται στα λεία μυϊκά κύτταρα.

Ο δεύτερος υποδοχέας ET-B εντοπίζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αρχικά θεωρήθηκε πως προάγει την αγγειοδιαστολή μέσω παραγωγής NO, όμως νεότερες μελέτες απεκάλυψαν την ύπαρξη ET-B υποδοχέων στη σφαγίτιδα και στη σαφηνή φλέβα κονίκλων, που η ενεργοποίησή τους προκαλούσε αγγειοσύσπαση. Έτσι το 1993 αποδείχτηκε και τυπικά η ύπαρξη δύο τύπων ET-B: ο ET-B₅₁ και ο ET-B₆₂. Ο ET-B₅₁ βρίσκεται στο ενδοθήλιο και όντως προάγει τη χάλαση των αγγείων, ενώ ο ET-B₆₂ εντοπίζεται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλεί σύσπαση. Τελευταία, απομονώθηκε στο βάτραχο *Xenopus laevis* και τρίτος υποδοχέας: ο ET-c, ο οποίος δεν υπάρχει στον άνθρωπο και έχει μεγαλύτερη συγγένεια με την ET-3. Μάλλον προάγει την παραγωγή NO.

Φυσιολογία και μηχανισμοί δράσης της ενδοθηλίνης

Αποδείχθηκε ότι ο υποδοχέας ET-B₅₁, που ανευρίσκεται στο ενδοθήλιο, προάγει την χάλαση των αγγείων ύστερα από την ενεργοποίησή του από την ET-1 με ακόλουθη παραγωγή NO, που δρα στα υποκείμενα λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ όταν η ET-1 υπάρχει σε μεγαλύτερες ποσότητες διαπερνά το ενδοθήλιο ενεργώντας άμεσα στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλεί σύσπαση, μέσω των υποδοχέων ET-A και ET-B₆₂.

Η ET-1 δεσμεύεται με τους υποδοχείς που είναι συνδεδεμένοι με το σύστημα των G πρωτεϊνών και ενεργοποιείται η φωσφολιπόση C (PLC) που υδrolύει την phosphatidilinositol-4,5 biphosphate (PIP₂) σε δύο ενώσεις: την inositol triphosphate (IP₃) και την diacylglycerol (DAG). Αρχικά επιτυγχάνεται αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ με τη γρήγορη κινητοποίηση των ήδη υπάρχοντων αποθεμάτων από το IP₃. Η αύξηση αυτή της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ διατηρείται κατόπιν, από τη διάνοιξη ειδικών διαύλων ασβεστίου, είτε απευθείας από τη σύνδεση της ET-1 με τον υποδοχέα, είτε από το μεταβολίτη



του IP_3 , IP_4 . Η αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου Ca^{++} , προάγει τη σύσπαση του λείου μυϊκού κυττάρου η οποία μπορεί να επηρεάζεται και από τη δράση του DAG που είναι ενεργοποιητής της protein kinase C (PKC).

Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης

Ο πρώτος ανταγωνιστής υποδοχέων ET ήταν ένα πεπτίδιο που ανακαλύφθηκε το 1991, το IRL1038. Το πεπτίδιο αυτό ήταν εκλεκτικός αναστολέας των ET_B υποδοχέων in vivo, ικανός να ανταγωνιστεί τις συσπάσεις προκαλούμενες από τις ET-1 και ET-3 στον ειλεό guinea pigs. Αργότερα ανακαλύφθηκε το BQ123, παράγωγο ενός πεπτιδίου που απομονώθηκε από τα προϊόντα ζύμωσης του *Streptomyces misakiensis*. Το BQ123 εμποδίζει την παραγωγή του IP_3 από την ET-1 στα λεία μυϊκά κύτταρα, σταματώντας τη σύσπαση, αλλά όχι και τις μιτογενετικές επιδράσεις της σ' αυτά.

Στη δεύτερη γενιά ανταγωνιστών υποδοχέων ET ανήκουν οι μη πεπτιδικές ουσίες, όπως το 50-235 (ET_A και το Ro-47-0203, πιο γνωστό ως Bosentan). Το Bosentan μάλλον είναι μη εκλεκτικό με ελαφρώς μεγαλύτερη συγγένεια ως προς τους ET_A υποδοχείς και φαίνεται ότι η συστηματική χορήγησή του σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σοβαρού βαθμού, προκαλεί διαστολή των αγγείων της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας των περιφερικών φλεβών και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία χωρίς αντανεκλαστική ταχυκαρδία.

Παθοφυσιολογία

Στο πλάσμα ασθενών που πάσχουν από σοβαρού βαθμού υπέρταση ή προεκλαμψία έχουν ανιχνευθεί υψηλές συγκεντρώσεις ET-1. Σε ασθενείς με υπέρταση και αιμαγγειοθηλώμα που έχουν αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης πλάσματος, παρατηρήθηκε εξαφάνιση της τελευταίας μετά την αφαίρεση του όγκου. Παρόλα ταύτα, υπάρχουν και ενδείξεις ότι η ET-1 δεν είναι και τόσο σοβαρός παράγοντας για την εγκατάσταση της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Η χορήγηση στα πειραματόζωα ανταγωνιστών των ET_A υποδοχέων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της πρωτεϊνουρίας, περιόριζε την πειραματική βλάβη και προφύλασσε ή βελτίωνε τη νεφρική λειτουργία.

Εντυπωσιακά πράγματι αποτελέσματα με αύξηση της επιβίωσης και μείωση της νεφρικής βλάβης έως και 75%, έδειξαν μελέτες σε αρουραίους με μονήρη νεφρό που τους χορηγήθηκαν ανταγωνιστές των ET_A υποδοχέων πριν, ή κατά τη διάρκεια, ή και μέχρι 24 ώρες μετά από οξεία ισχαιμία 45 λεπτών, σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν.

Αυξημένα επίπεδα ET-1 έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Φαίνεται ότι ο φυσιολογικός πνεύμονας «φιλτράρει» και απομακρύνει από την κυκλοφορία την ET. Η λειτουργία αυτή διαταράσσεται στη δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, ενώ προστίθεται και η αυξημένη παραγωγή ET-1 στη πρωτοπαθή. Μια άλλη ενδιαφέρουσα παρατήρηση, είναι ότι οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δεν παρουσιάζουν όπως τα φυσιολογικά άτομα διπλή άνοδο των επιπέδων της ET-1 στη δοκιμασία ανακλίσεως (tilt test). Τα φυσιολογικά άτομα παρουσιάζουν 2 μέγιστες συγκεντρώσεις της ET-1 στην όρθια θέση, με τη δεύτερη να υποδηλώνει πιθανόν την ενδοθηλιακή πηγή.



Αύξηση των επιπέδων της ET-1, παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με υπερχοληστεριναιμία και υψηλή $Lp(a)$, ή σε καπνιστές. Και εδώ υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων της ET-1 με τη σοβαρότητα της νόσου. Αυξημένα επίπεδα ET-1 έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη με τις συγκεντρώσεις της ET-1 στη δεύτερη περίπτωση υψηλότερες από την πρώτη. Ανάλογα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ανιχνεύθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις ET-1 στον ορό, ιδιαίτερα αν συνοδευόταν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Μάλιστα, ευρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων της ET-1 ορού στις τρεις ημέρες μετά το έμφραγμα με την ετήσια θνητότητα.

Σε πειράματα με αρουραίους και σκύλους η χορήγηση ενδοφλεβίως ανταγωνιστών των ET_A υποδοχέων (BQ123) πριν από την απολίνωση μιας στεφανιαίας αρτηρίας, μείωσε την εμφραγματική περιοχή κατά 40 – 45%.

Ενδοθηλίνη και επαναστένωση

Η επαναστένωση χαρακτηρίζεται από 3 στάδια.

Στάδιο I:	Θρομβωτική φάση	Ημέρες 0 – 3
Στάδιο II:	Φάση κυτταρικής διήθησης	Ημέρες 3 – 8
Στάδιο III:	Υπερπλαστική φάση	Ημέρες 8 – Τελική επούλωση

Τα λίγα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τον ρόλο της ενδοθηλίνης στην επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική αναφέρονται παρακάτω.

Η ενδοθηλίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη μετατροπή των συσπαστικών (contractile) λείων μυικών κυττάρων σε συνθετικά κύτταρα (synthetic phenotype) καθώς και στον τροπισμό των κυττάρων.

Οι Lerman et al το 1992 μέτρησαν τα επίπεδα ET και τα βρήκαν αυξημένα σε στεφανιαία αγγεία περιφερικά της αγγειοπλαστικής, ενώ οι Douglas et al (1994, Circ. Res.) βρήκαν 50% μείωση της επαναστένωσης σε καρωτίδες επιμύων μετά από αγγειοπλαστική και χορήγηση του ανταγωνιστή των A/B/ υποδοχέων ET SB209670. Η Sandra Burke (Card. Pharm. 1992) χορήγησε τον ET_A ανταγωνιστή A1227722.5 σε χοίρους πριν τη διενέργεια αγγειοπλαστικής στις καρωτίδες και στις λαγόνιες αρτηρίες και διαπίστωσε μείωση της επαναστένωσης κατά 45% σε σχέση με placebo ή χορήγηση captopril. Οι Charles Mackenna – Robert Schwarz (Circ. 1988) επέτυχαν μείωση της νεοϋπερπλασίας κατά 25-30% μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) σε στεφανιαία αγγεία χοίρων και χορήγηση επί 28 ημέρες του $ET-A$ ανταγωνιστή ABT147627.

Τέλος, σε 2 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Β' Καρδιολογική Κλινική του ΩΚΚ σε συνεργασία με τον David J. Webb: Acute endothelin-A receptor antagonism prevents normal reduction of myocardial ischemia on repeated ballooninflation during angioplasty (Circ. 2000) και Endogenous endothelin maintains coronary artery tone by endothelin type A receptor stimulation in patients undergoing coronary arteriography (Heart 2000) ευρέθηκε ότι η χορήγηση του $ET-A$ ανταγωνιστή BQ123 ενδοστεφανιαία αμβλύνει το φαινόμενο της φυσιολογικής μείωσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε επανειλημμένες διαστολές κατά τη διάρκεια αγγειοπλαστικής και ότι η ενδογενής ET είναι υπεύθυνη μέσω των $ET-A$ υποδοχέων για τη διατήρηση του φυσιολογικού τόνου των αγγείων.



ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ-1

Θ.Μ. Κωλέττης

Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Φυσιολογία και παθοφυσιολογία

Οι ενδοθηλίνες είναι μία οικογένεια από πεπτίδια αποτελούμενα από είκοσι ένα (21) αμινοξέα με ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση [1]. Η **ενδοθηλίνη-1**, το κύριο ισοπεπτίδιο που παράγεται από το αγγειακό ενδοθήλιο, προέρχεται από την προενδοθηλίνη-1, μία πρόδρομο ουσία, αποτελούμενη από τριάντα οκτώ (38) αμινοξέα, δια μέσου της καταλυτικής δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης [2].

Η παραγόμενη ενδοθηλίνη-1 δρα σε τουλάχιστον δύο υποδοχείς, τους Α και Β. Οι υποδοχείς Α της ενδοθηλίνης πιθανολογείται ότι συνιστούν τους κύριους υποδοχείς που ευθύνονται για την πρόκληση αγγειοσύσπασης στις αρτηρίες. Οι υποδοχείς Β μεσολαβούν στην απελευθέρωση των ενδοθηλιοεξαρτώμενων αγγειοδιασταλτικών ουσιών και επιπροσθέτως είναι παρόντες σε ορισμένες αρτηρίες υψηλής αντίστασης και αυξημένης χωρητικότητας, όπου συμβάλλουν στην αγγειοσύσπαση [3]. Η φυσιολογική δράση της ενδοθηλίνης-1 έγκειται στη διατήρηση του περιφερικού αγγειακού τόνου [4].

Τα τελευταία χρόνια, έχουν παραχθεί ουσίες, οι οποίες ανταγωνίζονται τη δράση της ενδοθηλίνης. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης ενδέχεται να έχουν θεραπευτική προοπτική ως αγγειοδιασταλτικά φάρμακα. Έτσι, υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη δράση της ενδοθηλίνης, καθώς και με τις δράσεις αυτών των ανταγωνιστών της.

Πειραματικές μελέτες. Η χορήγηση ενδοθηλίνης-1 και πρόδρομης ενδοθηλίνης ελαττώνει τη στεφανιαία ροή σε καρδιές αρουραίων, ενώ το BQ-123, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης τύπου Α, καταργεί την αγγειοσυσπαστική επίδραση της ενδοθηλίνης-1 [5]. Χορήγηση εξωγενούς ενδοθηλίνης-1, σε παθολογικές συγκεντρώσεις, έχει ως αποτέλεσμα τη στεφανιαία αγγειοσύσπαση, που μάλλον επιτυγχάνεται κυρίως μέσω των υποδοχέων Α, δεδομένου ότι αυτή η αγγειοσύσπαση εξασθενεί σημαντικά με αποκλεισμό με το FR-139317, έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων Α της ενδοθηλίνης [6]. Οι υποδοχείς της ενδοθηλίνης τύπου Β πιθανό να έχουν διπλή, αγγειοσυσπαστική και αγγειοδιασταλτική δράση.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ενδοθηλίνη-1 προάγει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία δεν είναι γνωστός. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι το ενδοθήλιο είναι πιθανό να βλάπτεται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της ενδοθηλίνης-1 [7]. Πιθανολογείται δε ότι ενδιάμεσοι μεσολαβητές, όπως ουδετερόφιλα ή το συμπλήρωμα του ορού να είναι δυνητικά απαραίτητοι για την προαγωγή της προαναφερθείσας ενδοθηλιακής βλάβης [8].



Κλινικές Μελέτες. Έχει αποδειχθεί ότι η διάμετρος των περιφερικών τμημάτων των στεφανιαίων αρτηριών περιφερικά από τη θέση της διαστολής με μπαλόνι ελαττώνεται σημαντικά 15 λεπτά της ώρας μετά από αγγειοπλαστική [9]. Η αγγειοσύσπαση αυτή έχει δείχθει ότι αναστρέφεται με την κετανσερίνη, έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων 2 της σεροτονίνης [9]. Τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 (ET-1) στο περιφερικό φλεβικό αίμα, κατά τη διάρκεια της στεφανιαίας αγγειοπλαστικής αυξάνουν [10,11], όπως επίσης αυξάνει η συγκέντρωση της ενδοθηλίνης-1 μετά από διαστολή με μπαλόνι στο περιφερικό τμήμα της στεφανιαίας αρτηρίας [12]. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης προκαλούν στεφανιαία αγγειοδιαστολή τόσο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο όσο και σε ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από υγιή άτομα [13].

Ηλεκτροφυσιολογία των ενδοθηλινών

Η ενδοθηλίνη-1 πιθανόν να έχει σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες. Έχει αναφερθεί ότι η διέγερση των ET_A υποδοχέων προκαλεί ενεργοποίηση των ρευμάτων Cl⁻ και K⁺ ενώ η διέγερση των ET_B υποδοχέων, προκαλεί αναστολή του βραδέος ρεύματος αποκατάστασης του K⁺ [14].

Επιπλέον, η ενδοθηλίνη-1 φαίνεται να έχει αρρυθμογόνου δράση. Οι κοιλιακές αρρυθμίες που προκαλούνται από την ενδοθηλίνη-1 είναι κυρίως πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή. Σε σκύλους, η ενδοθηλίνη-1 παρήγαγε δόσοεξαρτώμενη αύξηση στην επίπτωση των κοιλιακών αρρυθμιών και της επακόλουθης κοιλιακής μαρμαρυγής, οι οποίες ήσαν ανεξάρτητες της μυοκαρδιακής ισχαιμίας [15].

Αυτή η αρρυθμογόνος δράση της ενδοθηλίνης-1 πιθανώς να επιτείνεται όταν συνυπάρχει βραδυκαρδία [16]. Η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή που προκαλείται από την ET-1 οφείλονται κατά κύριο λόγο σε μηχανισμό πυροδότησης, όπως τεκμαίρεται από την αυξημένη διάρκεια μονοφοσικού δυναμικού ενεργείας και την εμφάνιση πρώιμων μετεκπολώσεων [17].

Εκτός από τις προαρρυθμικές δράσεις, η ενδοθηλίνη-1 μπορεί να έχει σημαντικές δράσεις στον φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο [18,19]. Έγχυση ενδοθηλίνης σε παρασκευάσματα από καρδιές ποντικών κατά Langendorff προκάλεσαν ποικίλες ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις, μεταξύ των οποίων: (α) αύξηση του διαστήματος QRS και (β) διαφόρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό [18]. Η χορήγηση 5 μικρογραμμάτων ενδοθηλίνης-1 σε αναισθητοποιημένους ποντικούς, προκάλεσε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό [19]. Αυτές οι δράσεις φαίνεται να είναι ανεξάρτητες από πρόκληση ισχαιμίας, καθώς δεν επανελήφθησαν μετά ενδοστεφανιαία χορήγηση 3 μικρογραμμάτων μεταχολίνης, η οποία προκάλεσε παρόμοιες διαταραχές στο διάστημα ST (άρα παρόμοια ισχαιμία), αλλά δεν είχε καμία επίδραση στον κολποκοιλιακό κόμβο [19]. Αυτή η δράση στον κολποκοιλιακό κόμβο πιθανόν να ασκείται μέσω των ρευμάτων ασβεστίου, καθώς εάν προηγηθεί χορήγηση νιφεδιπίνης, ενός ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου, αυτή η δράση εξασθενεί σημαντικά [18]. Ενισχυτικό της άποψης αυτής είναι το εύρημα ότι η ενδοθηλίνη-1 (α) αναστέλλει τα ρεύματα ασβεστίου (τύπου L), μέσω μείωσης του κυκλικού AMP και (β) ενεργοποιεί τα ρεύματα καλίου [20]. Επιπλέον, η ενδοθηλίνη-1



πιθανόν να έχει θετική χρονότροπη δράση στον φλεβόκομβο, σαν αποτέλεσμα αύξησης της εισροής ασβεστίου στο φλεβόκομβο [21].

Παρότι η ενδοθηλίνη-1 φαίνεται να έχει σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις, οι δράσεις αυτές στον άνθρωπο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Γι' αυτό, μελετήσαμε τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της ενδοθηλίνης-1 στον άνθρωπο [22,23]. Μελετήσαμε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, οι οποίοι έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης. Όλοι οι ασθενείς είχαν πάθηση ενός αγγείου και διατηρημένη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας. Η μελέτη περιλάμβανε τα ακόλουθα μέρη:

- 1) Βασική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (βασικά διαστήματα αγωγής και ανερέθιστες περίοδοι κολποκοιλιακού κόμβου και δεξιάς κοιλίας).
- 2) Τυχαιοποιημένη χορήγηση αναστολέα των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης-1 ή φυσιολογικού ορού. Η χορήγηση έγινε ενδοστεφανιαία με ρυθμό 300 nmol/min για 20 λεπτά.
- 3) Επανάληψη της βασικής ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης
- 4) Μελέτη της επίδρασης των αναστολέων ενδοθηλίνης στην διασπορά του Q-T διαστήματος

Η ενδοστεφανιαία χορήγηση του αναστολέα των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης-1 (ή φυσιολογικού ορού) δεν προκάλεσε μεταβολές στην αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή συχνότητα. Επιπρόσθετα, δεν σημειώθηκαν μεταβολές στα βασικά διαστήματα αγωγής (PQ, QRS, PA, AH και HV) μετά χορήγηση του αναστολέα των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης-1 (ή φυσιολογικού ορού). Οι ανερέθιστοι περίοδοι του κολποκοιλιακού κόμβου και της δεξιάς κοιλίας δεν μετεβλήθησαν σημαντικά μετά χορήγηση του αναστολέα των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης-1 (ή φυσιολογικού ορού). Αντίθετα, το διάστημα QT, όπως και το διορθωμένο ως προς τη συχνότητα διάστημα QT (QTc) ήταν σημαντικά πιο παρατεταμένο μετά χορήγηση του αναστολέα των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης-1, ενώ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά χορήγηση φυσιολογικού ορού. Αν και το διάστημα QT αυξήθηκε σημαντικά, εν τούτοις, η διασπορά του διαστήματος QT μειώθηκε. Κατά συνέπεια, η παράταση του διαστήματος QT που παρατηρήθηκε μετά χορήγηση του αναστολέα των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης δεν σημαίνει απαραίτητα προαρρυθμική δράση, αλλά, αντίθετα, μπορεί να υποδηλώνει αντιαρρυθμική δράση του φαρμάκου.

Συμπεράσματα

Η ενδοθηλίνη-1 παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και ασκεί τη δράση της μέσω δύο υποδοχέων, A και B. Ο φυσιολογικός ρόλος της ενδοθηλίνης-1 έγκειται στη διατήρηση του τόνου των αγγείων. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως υπέρταση, ισχαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια, η συγκέντρωση της ενδοθηλίνης αυξάνεται και φαίνεται ότι έχει παθοφυσιολογικό ρόλο. Επιπλέον, πειραματικά δεδομένα συνηγορούν στο γεγονός ότι η ενδοθηλίνη-1 έχει σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές είναι πιθανή θετική χρονότροπη δράση, αρνητική δρομότροπη δράση καθώς και προαρρυθμική δράση. Πάντως, δεν υπάρχουν παρά ελάχιστα δεδομένα από κλινικές μελέτες. Σε μία δική μας κλινική μελέτη, δεν διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του αναστολέα της ενδοθηλίνης-1 σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο στον φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Αντίθετα, βρέθηκε ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης προκαλεί παράταση της επαναπόλωσης, το οποίο πιθανώς να έχει αντιαρρυθμική δράση.

Η μελέτη της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας της ενδοθηλίνης συνεχίζεται με ταχείς ρυθμούς. Υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τους αναστολείς των υποδοχέων της ενδοθηλίνης. Οι πιθανές κλινικές χρήσεις των φαρμάκων αυτών είναι πολλές, και περιλαμβάνουν ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yanagisawa M, Kurihawa H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411-415; 1988.
2. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2863-2867; 1989.
3. Haynes WG, Webb DJ. The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease? *Clin Sci* 84:485-500; 1993.
4. Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 344:852-854; 1994.
5. Grover GJ, Sleph PG, Fox M, Trippodo NC. Role of endothelin-1 and big endothelin-1 in modulating coronary vascular tone, contractile function and severity of ischemia in rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 263:1074-1082; 1992.
6. Cannan CR, Burnett JC, Brandt RR, Lerman A. Endothelin at pathophysiological concentrations mediates coronary vasoconstriction via the endothelin-A receptor. *Circulation* 92:3312-3317; 1995.
7. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Contribution of endogenous endothelin to the extension of myocardial infarct size in rats. *Cir Res* 69:370-377; 1991.
8. Dreyer WJ, Smith CW, Michael LH, Rossen RD, Hughes BJ, Entman ML, Anderson DC. Canine neutrophil activation by cardiac lymph obtained during reperfusion of ischemic myocardium. *Cir Res* 65:1751-1762; 1989.
9. Golino P, Piscione F, Benedict CR, Anderson HV, Capparelli-Bigazzi M, Indolfi C, Condorelli M, Chiariello M, Willerson JT. Local effects of serotonin released during coronary angioplasty. *N Engl J Med* 330:523-528; 1994.
10. Kyriakides ZS, Markianos M, Iliodromitis EK, Kremastinos DTh. Vein plasma endothelin-1 and cyclic GMP increase during coronary angioplasty is related to myocardial ischemia. *Eur Heart J* 16:894-898; 1995.
11. Kyriakides ZS, Markianos M, Paraskevaidis IA, Tousoulis D, Fragakis NK, Kremastinos Dth. Decreased vasomotor effect of endothelin on the coronary arteries during angioplasty in hypertensive patients. *Int J Cardiol* 55:41-48; 1996.



12. Hasdai D, Holmes DR, Garratt KN, Edwards WD, Lerman A. Mechanical pressure and stretch release endothelin-1 from human atherosclerotic coronary arteries in vivo. *Circulation* 95:357-362; 1997.
13. Kyriakides ZS, Bofilis E, Tousoulis D, Antoniadis A, Kremastinos DTh, Webb DJ. Endothelin A receptor antagonist BQ-123 provokes vasodilation in the human epicardial coronary arteries. 5th International Conference on Endothelin. 1997, Kyoto, Japan, p109.
14. Salter KJ, Kozlowski RZ. Endothelin receptor coupling to potassium and chloride channels in isolated rat pulmonary arterial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 279:1053-1062; 1996.
15. Feuerstein GZ, Nichols AJ, Elliot JD, Ohlstein EH. Coronary and cardiac protection by 5B209670 from the ischemic and arrhythmogenic effects of ET-1. Fifth International Conference on Endothelin, 1997, Abstract book, P38
16. Toth M, Solti F, Merkely B, Kekesi V, Szokodi I, Horkay F, Juhasz-Nagy A. Bradycardia increases the arrhythmogenic effect of endothelin. Fifth International Conference on Endothelin, 1997, Abstract book, P165
17. Geller L, Merkely B, Lang V, Szabo T, Fazekas L, Kekesi V, Kiss O, Horkay F, Solti F, Toth M, Juhasz-Nagy A. Increased monophasic action potential dispersion in endothelin-1 induced ventricular arrhythmias. Fifth International Conference on Endothelin, 1997, Abstract book, P 166
18. Han S-P, Knuepfer MM, Trapani AJ, Fok KF, Westfall TC. Cardiac and vascular actions of sarafotoxin S6b and endothelin-1. *Life Sciences* 46:767-775; 1990.
19. Harada K, Miwa A, Kaneta S, Izawa T, Fukushima H, Ogawa N. Effects of KRN2391, nicorandil and diltiazem on the changes in the electrocardiogram caused by endothelin-1 in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 109: 679-84; 1993.
20. Ono K, Tsujimoto G, Sakamoto A, Eto K, Masaki T, Ozaki Y, Satake M. Endothelin-A receptor mediates cardiac inhibition by regulating calcium and potassium channels. *Nature* 370:301-304; 1994.
21. Ishikawa Y, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. Positive chronotropic effects of endothelin, a novel endothelium-derived vasoconstrictor peptide. *Eur J Physiol* 413:108-110; 1988.
22. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Leftheriotis D, Papalambrou A, Mihalidis L, Webb DJ, Kremastinos DT. Endothelin A receptor blockade decreases abnormal QT dispersion in patients with coronary artery disease. Book of abstracts, 2nd Symposium on Endothelin Antagonism, March 5-7, 1998, Zurich, Switzerland.
23. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Leftheriotis D, Papalambrou A, Webb DJ, Kremastinos DTh. Electrophysiologic properties of endothelin receptor-A blockade in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J abstract* no:1978; 1999.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ DOPPLER WIRE ΣΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

Β. Βούδρης

Υποδιευθυντής, Β' Καρδιολογική Κλινική
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Η ικανότητα της στεφανιαίας αρτηρίας να αυξάνει τη διάμετρο της κάτω από συνθήκες αυξημένων αναγκών κατανάλωσης O_2 έχει αναγνωριστεί από τους φυσιολόγους εδώ και δεκαετίες. Η **στεφανιαία εφεδρεία**, ορίζεται ως το πηλίκο της μέγιστης ροής προς τη ροή ηρεμίας και περιγράφηκε από τον Gould et al πριν 25 χρόνια. Μπορεί να μετρηθεί με αναιμάκτες τεχνικές όπως την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, την σπινθηρογραφική μελέτη του μυοκαρδίου με θάλιο 201 ή άλλους δείκτες καθώς και με αιματηρές στη διάρκεια επεμβάσεων ανοικτής καρδιάς (επικαρδιακά ροόμετρα) ή του καρδιακού καθετηριασμού (καθετήρες ή σύρματα Doppler). Το σύρμα Doppler (flowire) ομοιάζει με κοινό σύρμα αγγειοπλαστικής, διαμέτρου 0,014", έχει όμως στο περιφερικό του άκρο κρύσταλλο Doppler. Με τη βοήθεια του flowire μπορούμε να καταγράψουμε τη μέση ταχύτητα ροής (APV, cm/sec) και τη σχέση διαστολικής / συστολική ταχύτητα ροής (DSVR) στο εγγύς αλλά και στο μετά τη στένωση τμήμα της στεφανιαίας αρτηρίας. Μπορούμε επίσης να μετρήσουμε τη στεφανιαία εφεδρεία μετά από ενδοστεφανιαία (παπαβερίνη, αδενοσίνη) ή από ενδοφλέβια χορήγηση ουσιών (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη). Οι φυσιολογικές τιμές της στεφανιαίας εφεδρείας εξαρτώνται από τη μέθοδο που χρησιμοποιούμε για τη μέτρηση της και κυμαίνεται από 3-5 αν χρησιμοποιείται ο καθετήρας Doppler ή από 2,5 – 3,0 αν η μέτρηση πραγματοποιηθεί με το flowire.

Η μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της παθοφυσιολογικής σημασίας του βαθμού στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας αλλά και για την εκτίμηση του αποτελέσματος της επαναγγείωσης μετά επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή αγγειοπλαστικής. Χρησιμοποιώντας το flowire οι Miller et al σε ασθενείς με μέτριου βαθμού στενώσεις (40 – 70 %) του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας βρήκαν μια καλή συσχέτιση ($r=0,57$) ανάμεσα στη στεφανιαία εφεδρεία περιφερικά της στενώσεως και στο βαθμό στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, όπως εκτιμήθηκε με τη στεφανιογραφία. Σε μια δική μας μελέτη χρησιμοποιώντας την ίδια τεχνική σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση (>50%) του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, βρήκαμε ακόμη καλύτερη συσχέτιση ($r=0,66$) ανάμεσα στη μεταστενωτική στεφανιαία εφεδρεία και στο βαθμό στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας.

Ο ρόλος της μεταστενωτικής στεφανιαίας εφεδρείας στην εκτίμηση των άμεσων και απώτερων αποτελεσμάτων της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι εκτιμήθηκε στην Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη DEBATE. Στη μελέτη αυτή συμμετέσχαν 224



ασθενείς με στηθάγχη, νόσο ενός αγγείου και καλή συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας. Σ' όλους τους ασθενείς μετρήθηκε η στεφανιαία εφεδρεία χρησιμοποιώντας το flowire στο εγγύς και μετά τη στένωση τμήμα της στεφανιαίας αρτηρίας πριν και μετά αγγειογραφικά επιτυχημένη αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς με υπολειμματική στένωση μετά την αγγειοπλαστική $< 35\%$ και μεταστενωτική στεφανιαία εφεδρεία $> 2,5$ είχαν χαμηλότερη συχνότητα αγγειογραφικής επαναστένωσης (16%) και πολύ καλή κλινική έκβαση στη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης. Η κλινική έκβαση της ομάδας αυτής ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε στις μελέτες με stents (Benestent I και II). Ο στόχος όμως αυτός επετεύχθη μόνο στο 1/3 των ασθενών της μελέτης.

Τίθεται λοιπόν το ερώτημα αν η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent θα μπορούσε να αυξήσει το ποσοστό των ασθενών με στεφανιαία εφεδρεία $> 2,5$ μετά την επέμβαση. Σε μια υποομάδα ασθενών της DEBATE που τοποθετήθηκε stent μετά διαχωρισμό της στεφανιαίας αρτηρίας παρατηρήθηκε αύξηση της μεταστενωτικής στεφανιαίας εφεδρείας και καλή κλινική έκβαση. Σε μια δική μας μελέτη συγκρίθηκε η στεφανιαία εφεδρεία μετά αγγειοπλαστική με μπαλόνι με την στεφανιαία εφεδρεία μετά τοποθέτηση stent σε ασθενείς με στηθάγχη και πάθηση του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Μεταστενωτική στεφανιαία εφεδρεία $< 2,5$ παρατηρήθηκε στο 35% των ασθενών μετά αγγειοπλαστική με μπαλόνι και μόνο στο 20% αυτών που τοποθετήθηκε stent. Ο ρόλος της αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent στη στεφανιαία εφεδρεία διερευνήθηκε σε δύο διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες τη DEBATE II και DESTINI. Στη μελέτη DESTINI 769 ασθενείς με μονο- ή πολυαγγειακή νόσο των γηγενών στεφανιαίων αρτηριών τυχαιοποιήθηκαν σε αγγειοπλαστική με εκλεκτική τοποθέτηση stent ($n=383$) ή κατευθυνόμενη με το flowire αγγειοπλαστική με μπαλόνι ($n=386$). Στην ομάδα της κατευθυνόμενης με το flowire αγγειοπλαστικής 167 ασθενείς είχαν υπολειμματική στένωση $< 35\%$ και στεφανιαία εφεδρεία $> 2,0$ και δεν τοποθετήθηκε stent. Στους υπόλοιπους 219 ασθενείς που δεν επιτεύχθηκαν αυτά τα κριτήρια τοποθετήθηκε stent. Η εκλεκτική τοποθέτηση stent συνοδεύτηκε από καλύτερα άμεσα κλινικά και αγγειογραφικά αποτελέσματα. Στη μελέτη DEBATE II 620 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική ενός αγγείου τυχαιοποιήθηκαν σε εκλεκτική τοποθέτηση stent ($n=97$) ή κατευθυνόμενη από το flowire αγγειοπλαστική με μπαλόνι ($n=523$). Δεν υπήρχαν διαφορές στην ελεύθερη από συμβάντα επιβίωση στη διάρκεια των 12 μηνών παρακολούθησης μεταξύ των δύο ομάδων (87% και 86% αντίστοιχα). Παρά ταύτα το κόστος της κατευθυνόμενης από το flowire αγγειοπλαστικής ήταν μεγαλύτερο. Επίσης η τοποθέτηση stent στους ασθενείς με άριστο αγγειογραφικό αποτέλεσμα αγγειοπλαστικής με μπαλόνι μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα μείζονα καρδιακά συμβάντα κατά τη περίοδο των 12 μηνών παρακολούθησης.

Ένας σημαντικός παράγοντας που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αδυναμία αύξησης της στεφανιαίας εφεδρείας μετά την αγγειοπλαστική είναι η γενικευμένη αγγειακή νόσος της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας



στη γειτονική φυσιολογική στεφανιαία αρτηρία και η εκτίμηση της σχετικής στεφανιαίας εφεδρείας μπορεί ενδεχόμενα να προσφέρει διαγνωστική βοήθεια. Σε μια δική μας μελέτη σε ασθενείς με στηθάγχη και νόσο του προσθίου κατιόντα κλάδου, η σχετική στεφανιαία εφεδρεία (το πηλίκο της μεταστενωτικής στεφανιαίας εφεδρείας προς την εφεδρεία του γειτονικού φυσιολογικού αγγείου) είχε καλύτερη συσχέτιση με την αγγειογραφικά εκτιμώμενη βαρύτητα της στενώσεως ($r = 0,68$) σε σχέση με τη μεταστενωτική στεφανιαία εφεδρεία ($r = 0,55$). Στο μέλλον ο συνδυασμός του flowwire με το σύρμα μέτρησης της ενδοστεφανιαίας κλίσης πίεσης ή με το ενδοστεφανιαίο υπερηχοκαρδιογράφημα θα επιτρέψει την μεγαλύτερη εφαρμογή του τόσο στις διαγνωστικές όσο και στις επεμβατικές παρεμβάσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες.

1911

The first part of the report deals with the general situation of the country. It is a very interesting and detailed account of the country and its people. The second part of the report deals with the political situation. It is a very interesting and detailed account of the political situation and the government. The third part of the report deals with the economic situation. It is a very interesting and detailed account of the economic situation and the government.

The fourth part of the report deals with the social situation. It is a very interesting and detailed account of the social situation and the government. The fifth part of the report deals with the cultural situation. It is a very interesting and detailed account of the cultural situation and the government.

The sixth part of the report deals with the military situation. It is a very interesting and detailed account of the military situation and the government. The seventh part of the report deals with the foreign relations. It is a very interesting and detailed account of the foreign relations and the government.

The eighth part of the report deals with the education. It is a very interesting and detailed account of the education and the government. The ninth part of the report deals with the health. It is a very interesting and detailed account of the health and the government.

The tenth part of the report deals with the religion. It is a very interesting and detailed account of the religion and the government. The eleventh part of the report deals with the law. It is a very interesting and detailed account of the law and the government.

The twelfth part of the report deals with the justice. It is a very interesting and detailed account of the justice and the government.



ΤΟ ΣΥΡΜΑ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

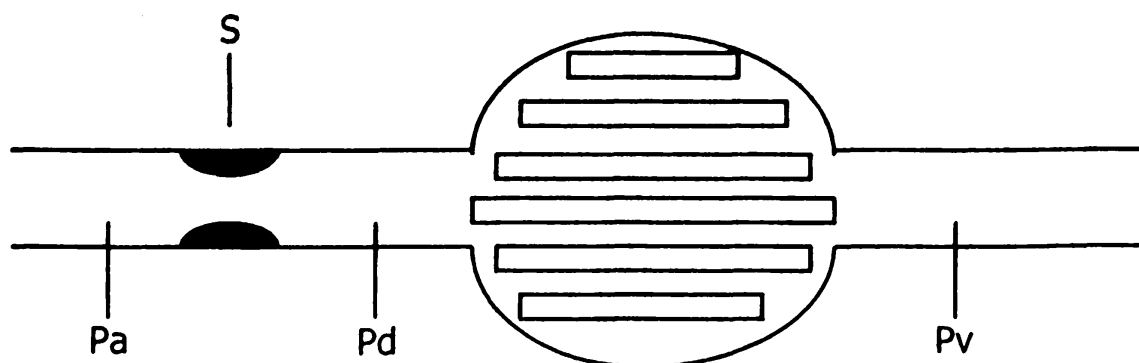
Δ. Πατσούρας

Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης,
Καρδιολογικής Κλινικής ΠεΠΑΓΝΙ

Η χρησιμότητα της μέτρησης της πίεσης των στεφανιαίων αρτηριών αναγνωρίστηκε από τα πρώτα κιόλας βήματα της επεμβατικής Καρδιολογίας. Ο Gruentzig ήταν ο πρώτος που επιχείρησε να συσχετίσει τις διαστενωτικές κλίσεις πίεσης με τη λειτουργική σημασία της στένωσης αλλά τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά (1). Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τη μέτρηση της πίεσης αναθερμάνθηκε για δύο, κυρίως, λόγους: από τη μία λόγω της ανάπτυξης οδηγών συρμάτων που έχουν τη δυνατότητα της άμεσης μέτρησης της πίεσης του αυλού των στεφανιαίων αγγείων, και από την άλλη επειδή αναπτύχθηκε το θεωρητικό υπόβαθρο της «μερικής εφεδρείας ροής» (Fractional Flow Reserve, FFR) που επέτρεψε τη συσχέτιση των διαστενωτικών πιέσεων με τη ροή του αίματος.

Μηχανική των στεφανιαίων αγγείων

Το δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από δύο ξεχωριστά κυκλώματα συνδεδεμένα σε σειρά. Τα μεγάλα επикаρδιακά αγγεία με διάμετρο $> 400\mu\text{m}$ εμφανίζουν μηδαμινή αντίσταση στη ροή γι' αυτό και ονομάζονται αγγεία αγωγής (conductance vessels). Αντίθετα, οι αρτηρίες με διάμετρο $< 400\mu\text{m}$ είναι υπεύθυνες για όλη την αντίσταση του στεφανιαίου δικτύου και ονομάζονται αγγεία αντίστασης (resistive vessels). Αυτές οι τελευταίες σχηματίζουν δύο διαφορετικά διαμερίσματα: το πρώτο αποτελείται από τα εγγύς προ αρτηριακά αγγεία με διάμετρο $100\text{--}400\mu\text{m}$ και το δεύτερο από τα άπω προ αρτηριακά αγγεία (Εικόνα 1). Επιπρόσθετα, σε περίπτωση που υπάρχει μία στένωση σε μία μεγάλη επικάρδιακή αρτηρία, αναπτύσσεται ένα εκτεταμένο δίκτυο παράπλευρης κυκλοφορίας που συνεισφέρει και αυτό στη στεφανιαία ροή αίματος (Εικόνα 2).



Εικόνα 1. Απλουστευμένη αναπαράσταση μίας στεφανιαίας αρτηρίας που φέρει στένωση (S), με το εξαρτημένο, από αυτήν μυοκάρδιο.

Ρύθμιση της αιματικής ροής του μυοκαρδίου

Στην περίπτωση που οι επικαρδιακές αρτηρίες είναι φυσιολογικές, η στεφανιαία ροή αίματος ισούται με τη μυοκαρδιακή αιματική παροχή. Ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας οι μυοκαρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο είναι υψηλές και καλύπτονται από ένα πυκνό δίκτυο τριχοειδών. Η πρόσληψη του οξυγόνου του αίματος από το μυοκάρδιο είναι πολύ υψηλή, κοντά στο μέγιστο δυνατό με αποτέλεσμα ο καρεσμός οξυγόνου στο στεφανιαίο κόλπο να είναι πολύ χαμηλός (περίπου 20%). Επειδή η πρόσληψη του οξυγόνου του αίματος από το μυοκάρδιο δεν μπορεί να αυξηθεί πολύ, η στεφανιαία κυκλοφορία ανταποκρίνεται σε περιπτώσεις αυξημένων μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο αυξάνοντας τη ροή αίματος. Οι μηχανισμοί που καθορίζουν τη μεταβολή της στεφανιαίας αιματικής ροής περιλαμβάνουν την ενδογενή αυτορρύθμιση καθώς και συστηματικούς νευρογενείς, μεταβολικούς, ενδοθηλιοεξαρτώμενους και μηχανικούς παράγοντες.

Όταν μία στεφανιαία αρτηρία αποκράσσεται για λίγα δευτερόλεπτα και, κατόπιν, η απόφραξη αίρεται, η στεφανιαία αιματική ροή αυξάνει πολύ παραπάνω από τις τιμές ηρεμίας, συνήθως τρεις έως πέντε φορές. Η μέγιστη τιμή ροής επιτυγχάνεται μετά από απόφραξη περίπου 20 δευτερολέπτων και είναι ανάλογη με τη στεφανιαία αρτηριακή πίεση (2). Η αντιδραστική αυτή υπεραιμία φαίνεται ότι οφείλεται σε παροδική έλλειψη O_2 , στην απελευθέρωση αδενοσίνης (3) και στην αιφνίδια αποκατάσταση της αιματικής ροής που αυξάνει τη διατμητική τάση (shear stress) στο τοίχωμα του αγγείου απελευθερώνοντας NO από το ενδοθήλιο. Αν και για χρόνια θεωρούνταν ότι η ισχαιμία αποτελεί το πιο ισχυρό αγγειοδιασταλτικό ερέθισμα στο μυοκάρδιο, βρέθηκε υπό πειράματα σε ζώα ότι τα αγγεία αντίστασης είναι ικανά να διατηρούν κάποιο βαθμό αγγειακού τόνου σε περιπτώσεις ισχαιμίας χαμηλής παροχής και να ανταποκρίνονται σε αγγειοδιασταλτικά ερεθίσματα (4-11). Παρομοίως, σε περίπτωση ισχαιμίας που προκαλείται από το συνδυασμό ταχείας κολπικής βηματοδότησης και στένωσης σε στεφανιαίο αγγείο, η έγχυση αδενοσίνης προκαλεί περαιτέρω αύξηση της μυοκαρδιακής ροής αίματος (12). Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και στον άνθρωπο (13). Έτσι, η φυσιολογική ελάχιστη αντίσταση των στεφανιαίων αγγείων είναι μεγαλύτερη από αυτήν που επιτυγχάνεται με φαρμακολογικά μέσα (αδενοσίνη ή παπαβερίνη).

Κλασματική εφεδρεία ροής (Fractional Flow Reserve, FFR)

Η κλασματική εφεδρεία ροής (FFR) ορίζεται ως ο λόγος της υπεραιμικής ροής της στενωμένης στεφανιαίας αρτηρίας (ή της περιοχής του μυοκαρδίου που αιματώνεται από αυτήν) προς την υπεραιμική ροή της ίδιας αρτηρίας στην υποθετική περίπτωση όπου αυτή είναι τελείως φυσιολογική (14). Απλούστερα, η FFR εκφράζει τη μέγιστη υπεραιμική στεφανιαία ροή αίματος ως ποσοστό της φυσιολογικής της τιμής και μπορεί να υπολογιστεί εύκολα από τις ενδοστεφανιαίες πιέσεις σε περίπτωση μέγιστης υπεραιμίας.

Θεωρία μέτρησης της κλασματικής εφεδρείας ροής (FFR).

Οι βασικές αρχές πάνω στις οποίες στηρίζεται η θεωρία μέτρησης της FFR έχουν αναπτυχθεί από τους Pijls NHJ και συν (14). Η Εικόνα 1 αντιπροσωπεύει μία



στεφανιαία αρτηρία και το μυοκάρδιο που αιματώνεται από αυτή. Όταν το σύστημα αυτό μελετάται σε μέγιστη αγγειοδιαστολή, η μυοκαρδιακή αντίσταση είναι ελάχιστη (και επομένως σταθερή) και η ροή του αίματος είναι ανάλογη της οδηγού πίεσης. Επομένως η φυσιολογική ροή του αίματος (Q_n) δίνεται από την εξίσωση:

$$Q_n = \frac{(P_a - P_v)}{R}$$

όπου R η μυοκαρδιακή αντίσταση και P_a και P_v η μέση αορτική και κεντρική φλεβική πίεση, αντίστοιχα. Σε περίπτωση στένωσης η μυοκαρδιακή ροή αίματος Q δίνεται από την εξίσωση:

$$Q = \frac{(P_d - P_v)}{R}$$

όπου P_d είναι η πίεση άνω της στένωσης. Επειδή το μυοκάρδιο βρίσκεται σε μέγιστη αγγειοδιαστολή, η αντίσταση R είναι ελάχιστη και σταθερή. Επομένως, η FFR του μυοκαρδίου, που ορίζεται ως Q/Q_n είναι:

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)}{(P_a - P_v)}$$

όπου οι P_a , P_d και P_v αντιπροσωπεύουν τη μέση αορτική, άνω στεφανιαία και κεντρική φλεβική πίεση, αντίστοιχα. Επειδή, συνήθως, η κεντρική φλεβική πίεση είναι περίπου μηδέν, η εξίσωση απλουστεύεται περισσότερο:

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

η P_a μπορεί να υπολογιστεί εύκολα διαμέσου ενός καθετήρα στεφανιαίων αγγείων, ενώ η P_d με τη βοήθεια ειδικών οδηγών συρμάτων-μανομέτρων που τοποθετούνται μετά από το σημείο της στένωσης. Η υπεραίμια μπορεί να προκληθεί με τη χορήγηση αδενοσίνης, ενδοστεφανιαία ή ενδοφλέβια, ή παπαβερίνης ενδοστεφανιαία. Έτσι, η FFR μπορεί εύκολα να υπολογιστεί κατά τη διάρκεια διαγνωστικού ή θεραπευτικού καρδιακού καθετηριασμού. Είναι προφανές ότι η τιμή της για μία φυσιολογική στεφανιαία αρτηρία ισούται με 1,0 και έχει αποδειχθεί ότι δεν επηρεάζεται από μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας.

Κλινική σημασία

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών έγινε με σκοπό να δείξει την αξία της μέτρησης της FFR στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Έτσι αποδείχθηκε ότι η τιμή της, όσον αφορά φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, ισούται με 1,0 (15). Η μέτρησή της μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση έναντι των διαφόρων δοκιμασιών φόρτισης, για την απόδειξη ύπαρξης ή όχι ισχαιμίας στην κατανομή μίας στεφανιαίας αρτηρίας, κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας (16, 17, 18). Τιμές $<0,75$ σχετίζονται σχεδόν πάντα με προκλητή ισχαιμία, ενώ τιμές $>0,75$ αποκλείουν την ύπαρξη αντικειμενικών ευρημάτων ισχαιμίας κατά την άσκηση. Η ακρίβεια της μεθόδου για την ανίχνευση ισχαιμίας είναι περίπου 95% και είναι υψηλότερη από οποιασδήποτε μη επεμβατικής διαγνωστικής δοκιμασίας. Η πρόγνωση ασθενών με $FFR > 0,75$ είναι ευνοϊκή και δεν χρήζουν επεμβατικής αγωγής (19, 20). Μετά από συμβατική αγγειοπλαστική με



μπαλόνι, ο συνδυασμός καλού αγγειογραφικού αποτελέσματος (υπολειπόμενη στένωση <35% και απουσία διαχωρισμού τύπου C έως F) και FFR >0,90 είναι δείκτης πολύ χαμηλού καρδιακού κινδύνου μέσα στην επόμενη 2ετία (21). Μετά από εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) η τιμή της FFR θα πρέπει να φυσιολογικοποιείται. Το αντίθετο σημαίνει ατελή έκπτυξη της πρόθεσης (22).

Παρόλα τα πλεονεκτήματα της μεθόδου υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί. Έτσι, σε ασθενείς με παθήσεις των μικρών αγγείων (υπερτασικοί, σακχαροδιαβητικοί) δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί μέγιστη αγγειοδιαστολή και είναι άγνωστο αν οι παραπάνω τιμές της FFR ισχύουν. Παρομοίως, σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, όπου η αύξηση της μάζας του μυοκαρδίου είναι δυσανάλογη προς το τριχοειδικό δίκτυο, το φυσιολογικό όριο για την FFR πρέπει να είναι διαφορετικό. Τέλος, σε ασθενείς που έχουν περάσει έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου ένα ποσοστό της μικροκυκλοφορίας είναι κατεστραμμένο ή ανενεργό, η φυσιολογική τιμή της FFR παραμένει άγνωστη.

Η μέτρηση των ενδοστεφανιαίων πιέσεων μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου-εκτίμηση βιωσιμότητας

Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η ροή του αίματος ανά γραμμάριο ιστού είναι χαμηλότερη για τις εμφραγματικές περιοχές (23, 24). Επιπλέον, και η υπεραιμική ροή αίματος είναι χαμηλότερη στις περιοχές αυτές για χρονικό διάστημα έως και 6 μήνες μετά το οξύ επεισόδιο (24). Αν και οι μηχανισμοί γι' αυτό παραμένουν ασαφείς, φαίνεται ότι οφείλονται σε μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου από το χειμάζον μυοκάρδιο, σε παράδοση αγγειοσύσπαση των αγγείων αγωγής και αντίστασης μετά τη στένωση, «αποπληξία» των αγγείων αντιστάσεως και απόφραξη των μικροαγγείων. Η τιμή του «φυσιολογικού» FFR δεν είναι γνωστή καθώς, εκτός της δυσλειτουργίας των αγγείων, η μάζα του μυοκαρδίου που εξαρτάται από τη στενωμένη αρτηρία είναι μικρότερη σε σχέση την αναμενόμενη σε μη εμφραγματική περιοχή. Με δεδομένη τη δυσλειτουργία των αγγείων της εμφραγματικής περιοχής, θελήσαμε να αναπτύξουμε μία μέθοδο που να στηρίζεται στη μέτρηση των ενδοστεφανιαίων πιέσεων για την ανίχνευση βιωσιμότητας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Θεωρία: Στην εικόνα 2 απεικονίζεται μία στενωμένη αρτηρία που αιματώνει μία εμφραγματική περιοχή, μαζί με την παράπλευρή της κυκλοφορία. Η μυοκαρδιακή ροή αίματος ισούται με το άθροισμα της ροής διαμέσου της στένωσης και των παράπλευρων αγγείων και η σχέση περιγράφεται από την εξίσωση:

$$Q_n = Q_s + Q_c$$

όπου Q_n , Q_s και Q_c είναι η μυοκαρδιακή ροή αίματος, η ροή διαμέσου της στένωσης και των παράπλευρων αγγείων, αντίστοιχα. Η εξίσωση αυτή μεταβάλλεται ως εξής:

$$\frac{(P_d - P_v)}{R} = \frac{(P_a - P_d)}{R_s} + \frac{(P_a - P_d)}{R_c} \quad \text{ή} \quad (P_a - P_d) (R R_c + R R_s) = (P_d - P_v) R_s R_c$$

όπου P_a , P_d και P_v η μέση αρτηριακή, η άνω ενδοστεφανιαία και η κεντρική φλεβική πίεση, αντίστοιχα, ενώ R_s , R_c και R η αντίσταση διαμέσου της στένωσης, η



αντίσταση της παράπλευρης κυκλοφορίας και η αντίσταση του μυοκαρδίου, αντίστοιχα. Επειδή η κεντρική φλεβική πίεση είναι συνήθως 0, η εξίσωση γίνεται:

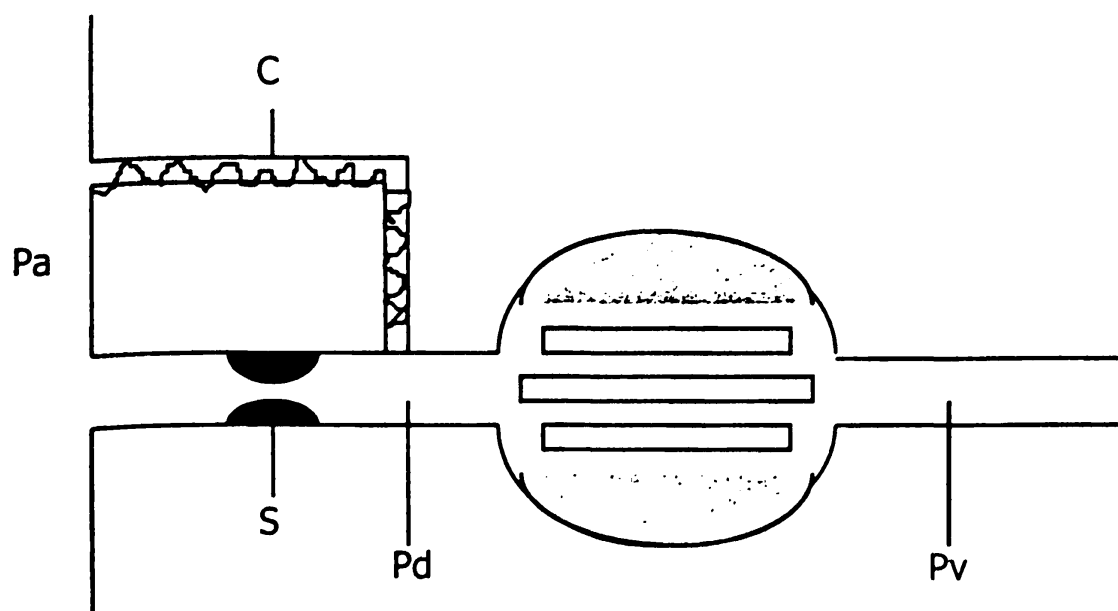
$$\frac{(Pa - Pd)}{Pd} = \frac{RcRs}{(Rc + Rs)} \quad \text{ή} \quad \left(\frac{Pa}{Pd}\right) - 1 = \frac{RcRs}{R(Rc + Rs)} \quad (1)$$

Το κλάσμα $RcRs/R(Rc + Rs)$ το ονομάσαμε σταθερά k . Όταν το μυοκάρδιο είναι βιώσιμο, η χορήγηση αγγειοδιασταλτικών αναμένεται να μειώσει τόσο την Rc όσο και την R αφήνοντας την Rs αμετάβλητη. Στην αντίθετη περίπτωση όπου το μυοκάρδιο είναι νεκρό, η R αναμένεται να ελαττωθεί από ελάχιστο έως καθόλου. Εάν θεωρήσουμε ως k' τον δείκτη κατά τη μέγιστη υπεραιμία, σύμφωνα με την εξίσωση (1) έχουμε:

$$k' - k = \left[\left(\frac{Pa'}{Pd'} \right) - 1 \right] - \left[\left(\frac{Pa}{Pd} \right) - 1 \right] \quad \text{ή} \quad k' - k = \left(\frac{Pa'}{Pd'} \right) - \left(\frac{Pa}{Pd} \right) \quad (2)$$

όπου Pa' και Pd' η μέση αρτηριακή και άπω ενδοστεφανιαία πίεση σε μέγιστη υπεραιμία. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η τιμή της $k' - k$ αναμένεται να είναι μεγαλύτερη επί βιώσιμου μυοκαρδίου παρά επί νεκρού.

Για να αξιολογήσουμε αυτό το δείκτη, σχεδιάσαμε μία μελέτη σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, της οποίας τα προκαταρκτικά αποτελέσματα ανακοινώνουμε παρακάτω.



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση μίας στεφανιαίας αρτηρίας με στένωση (S), με την παράπλευρη κυκλοφορία της C και το μυοκάρδιο που αιματώνει. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, ένα ποσοστό του μυοκαρδίου είναι εμφραγματικό και, επομένως, νεκρό και το μυοκάρδιο που εξαρτά τη βιωσιμότητά του από τη στένωση S είναι, αναλογικά, πολύ μικρότερο από ότι στο παράδειγμα της Εικόνας 1.

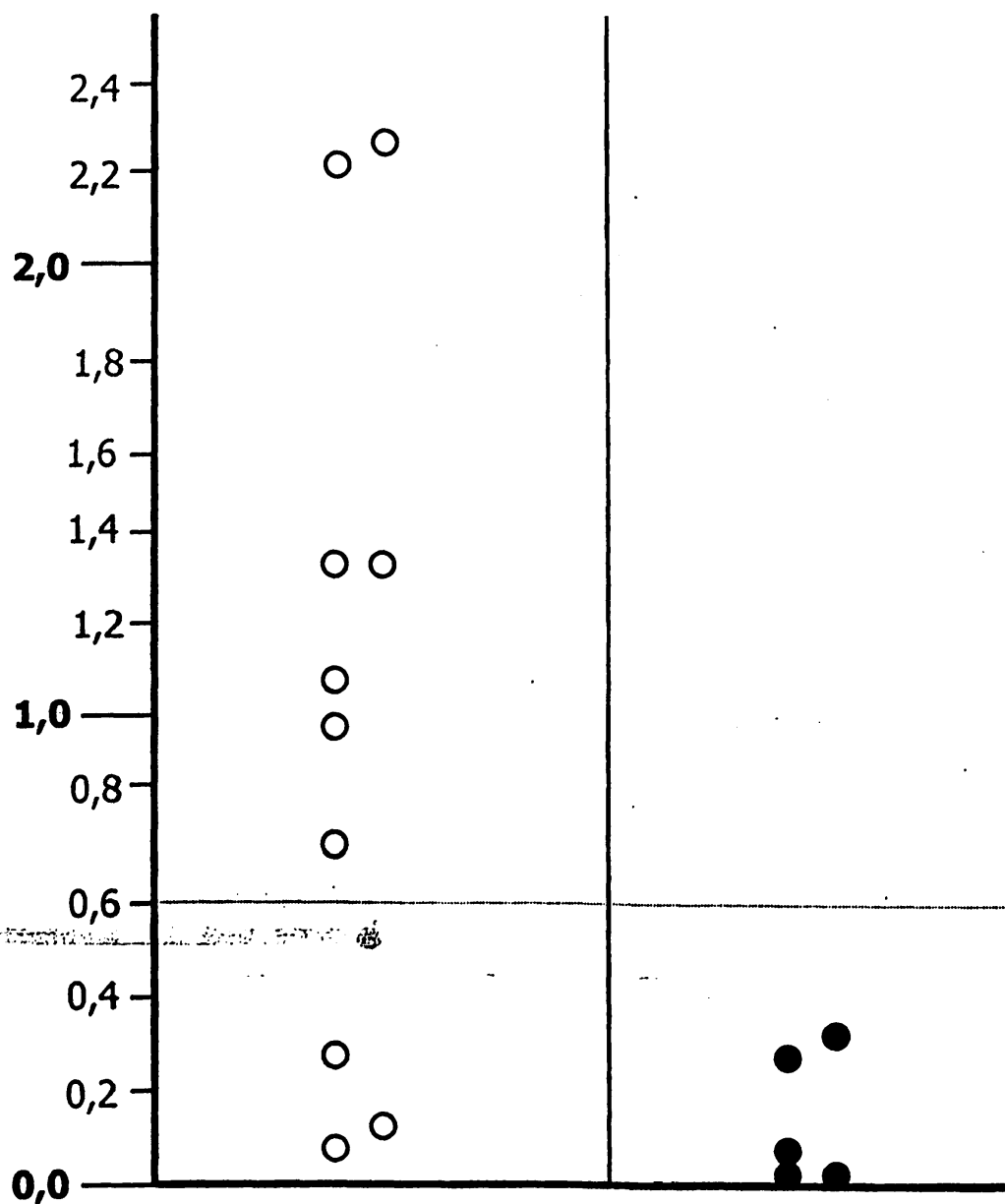
Μέθοδος. Μελετήσαμε 15 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά την πάροδο τουλάχιστον 5 ημερών από την οξεία φάση. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ηχωκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης με ντομπουταμίνη (Dobutamine Stress Echo, DSE) για την ανίχνευση βιωσιμότητας του μυοκαρδίου και, ακολούθως σε στεφανιογραφικό έλεγχο. Μετά το πέρας της στεφανιογραφίας ακολούθησε μέτρηση του δείκτη $k'-k$ με τη βοήθεια σύρματος πίεσης, πριν και μετά την πρόκληση μεγίστης υπεραιμίας με τη χορήγηση αδενοσίνης ενδοστεφανιαία.

Αποτελέσματα. Από τους 15 ασθενείς οι 13 είχαν νόσο 1 αγγείου και οι υπόλοιποι νόσο 2 αγγείων. Σε όλους τους ασθενείς ακολούθησε επεμβατική αντιμετώπιση (με αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη) ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της DSE. Η DSE ανίχνευσε βιώσιμο μυοκάρδιο σε 10 ασθενείς ενώ ήταν αρνητική για βιωσιμότητα σε άλλους 5. Ο δείκτης $k'-k$ εμφάνισε διακύμανση στις τιμές μεταξύ 0,03 και 2,5 (Εικόνα 3). Τιμή μεγαλύτερη από 0,6 εμφάνισε ευαισθησία 70%, ειδικότητα 40% και ακρίβεια 80% για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου σε σύγκριση με την DSE. Τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και ένα σημαντικό εύρημα είναι ότι όλοι οι ασθενείς με αρνητική DSE είχαν δείκτη $k'-k < 0,6$. Σκοπός μας είναι να επεκτείνουμε την μελέτη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και να τους επανεξετάσουμε μέσα σε χρονικό διάστημα 6 μηνών από την επέμβαση για να διαπιστώσουμε τις τυχόν μετοβολές στην τμηματική και συνολική συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ώστε να εξαγάγουμε πιο σίγουρα συμπεράσματα.

Συμπέρασμα

Σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, ο νέος δείκτης $k'-k$, που λαμβάνεται με τη βοήθεια σύρματος πίεσης κατά τη στεφανιογραφία, μπορεί να ανιχνεύσει με ικανοποιητική ακρίβεια την ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα χρειάζεται να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ενώ η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της επαναιμάτωσης μπορεί να βοηθήσει στην ποσοτικοποίηση της έκτασης του βιώσιμου μυοκαρδίου.





Εικόνα 3. Ατομικά στοιχεία του δείκτη k-k' σε σύγκριση με δοκιμασία φόρτισης με Ντομπουταμίνη (DSE) όσον αφορά την ανίχνευση βιώσιμου ιστού μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aueron FM, Gruentzig AR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Indication and current status. Primary Cardiol 10:97-107; 1984.

2. Dole WP, Montville WJ, Bishop VS. Dependency of myocardial reactive hyperemia on coronary artery pressure in the dog. *Am J Physiol* 240: H709-H715; 1981.
3. Berne RM. Regulation of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 18:105-21; 1975.
4. Gorman MW, Sparks HV. Progressive coronary vasoconstriction during relative ischemia in canine myocardium. *Circ Res* 51:411-420; 1982.
5. Pantely GA, Bristow JD, Swenson LJ, Ladley HD, Johnson WB, Anselone CG. Incomplete coronary vasodilation during myocardial ischemia in swine. *Am J Physiol* 249:H638-H647; 1985.
6. Canty JM, Klocke F. Reduced regional myocardial perfusion in the presence of pharmacologic vasodilator reserve. *Circulation* 71:370-377; 1985.
7. Aversano T, Becker LC. Persistence of coronary vasodilator reserve despite functionally significant flow reduction. *Am J Physiol* 248:H403-H411; 1985.
8. Grattan MT, Hanley FL, Stevens MB, Hoffman JIE. Transmural coronary flow reserve patterns in dogs. *Am J Physiol* 250:H276-H283; 1986.
9. Laxson DD, Dai XZ, Homans DC, Bache RJ. Coronary vasodilator reserve in ischemic myocardium of the exercising dog. *Circulation* 85:313-322; 1992.
10. Heusch G, Deussen A. The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on the perfusion of stenotic coronary arteries in the dog. *Circ Res* 53:8-15; 1983.
11. Seitelberger R, Guth BD, Heusch G, Lee JD, Katayama K, Ross J. Intracoronary α_2 -adrenergic receptor blockade attenuates ischemia in conscious dog during exercise. *Circ Res* 62:436-442; 1988.
12. Gorman MW, Sparks HV Jr. Progressive vasoconstriction during relative ischemia in canine myocardium. *Circ Res* 51:411-420; 1982.
13. Parodi O, Sambucetti G, Roghi A, Testa R, Inglese E, Pirelli S, Spinelli F, Campolo L, L'Abbate A. Residual coronary reserve despite decreased resting blood flow in patients with critical coronary lesions. A study by technetium-99m human albumin microsphere myocardial scintigraphy. *Circulation* 87:330-344; 1993.
14. Pijls NHJ, Van Son JAM, Kirkeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after PTCA. *Circulation* 87:1354-1367; 1993.
15. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NHJ, SYS SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in man. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 89:1013-1022; 1994.
16. De Bruyne B, Bartunek J, SYS SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 92:39-46; 1995.
17. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FALE, Bonnier JJRM, El Gamal MIH. Fractional Flow Reserve; a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 92:3183-3193; 1995.



18. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, Van der Voort PH, Bonnier JJRM, Bartunec J, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 334:1703-1708; 1996.
19. Bech GJW, De Bruyne B, Bonnier HJRM, Bartunec J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NHJ. Long-term follow-up after deferral of PTCA of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 31:841-847; 1998.
20. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ. Comparison of deferral versus performance of PTCA based upon fractional flow reserve: the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 33:89A; 1999
21. Kern MJ, De Bruyne B, Pijls NHJ. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 30:613-620; 1997.
22. Hanekamp CEE, Koolen JJ, Pijls NHJ, Michels HR, Bonnier JJRM. Comparison of QCA, intravascular ultrasound and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 99:1015-1021; 1999.
23. Uren NG, Cracke T, Lefroy DC, De Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Eng J Med* 331:222-227; 1994.
24. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 17:499-506; 1991.



SECRET

1. The first part of the report is devoted to a general analysis of the situation in the country. It is noted that the country is experiencing a period of economic crisis, which is reflected in the high unemployment rate and the decline in the standard of living. The government is facing a difficult task of restoring economic stability and improving the living conditions of the population.

2. The second part of the report deals with the political situation. It is noted that the political system is undergoing a process of reform, which is aimed at strengthening the democratic principles and improving the efficiency of the government. The government is taking measures to ensure the free and fair conduct of elections and to protect the rights of the citizens.

3. The third part of the report is devoted to the social situation. It is noted that the social structure of the country is undergoing a process of change, which is reflected in the increasing role of the private sector and the emergence of a new middle class. The government is taking measures to ensure the social justice and to protect the interests of the vulnerable groups of the population.

4. The fourth part of the report deals with the foreign relations of the country. It is noted that the country is maintaining a policy of peaceful coexistence with all countries, regardless of their social and political systems. The government is taking measures to strengthen the ties with the friendly countries and to improve the international position of the country.

5. The fifth part of the report is devoted to the conclusion. It is noted that the country is facing a difficult task of restoring economic stability and improving the living conditions of the population. The government is taking measures to ensure the free and fair conduct of elections and to protect the rights of the citizens. The social structure of the country is undergoing a process of change, which is reflected in the increasing role of the private sector and the emergence of a new middle class. The government is taking measures to ensure the social justice and to protect the interests of the vulnerable groups of the population. The country is maintaining a policy of peaceful coexistence with all countries, regardless of their social and political systems. The government is taking measures to strengthen the ties with the friendly countries and to improve the international position of the country.

6. The sixth part of the report is devoted to the conclusion. It is noted that the country is facing a difficult task of restoring economic stability and improving the living conditions of the population. The government is taking measures to ensure the free and fair conduct of elections and to protect the rights of the citizens. The social structure of the country is undergoing a process of change, which is reflected in the increasing role of the private sector and the emergence of a new middle class. The government is taking measures to ensure the social justice and to protect the interests of the vulnerable groups of the population. The country is maintaining a policy of peaceful coexistence with all countries, regardless of their social and political systems. The government is taking measures to strengthen the ties with the friendly countries and to improve the international position of the country.

7. The seventh part of the report is devoted to the conclusion. It is noted that the country is facing a difficult task of restoring economic stability and improving the living conditions of the population. The government is taking measures to ensure the free and fair conduct of elections and to protect the rights of the citizens. The social structure of the country is undergoing a process of change, which is reflected in the increasing role of the private sector and the emergence of a new middle class. The government is taking measures to ensure the social justice and to protect the interests of the vulnerable groups of the population. The country is maintaining a policy of peaceful coexistence with all countries, regardless of their social and political systems. The government is taking measures to strengthen the ties with the friendly countries and to improve the international position of the country.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.

Θ. Τζίμας

Ιατρός, Επιστημονικός Συνεργάτης
Καρδιολογικής Κλινικής ΠεΠΑΓΝΙ

Το φυσιολογικό ενδοθήλιο των στεφανιαίων αρτηριών.

Το ενδοθήλιο που επαλείφει τον αυλό των στεφανιαίων αγγείων είναι ένας λειτουργικά ενεργός ιστός με ενδοκρινή και παρακρινή δράση. Παίζει σημαντικό ρόλο (α) στη ρύθμιση της αγγειοκινητικότητας των στεφανιαίων αρτηριών, (β) στην αναστολή ενεργοποίησης και προσκόλλησης των αιμοπεταλίων, των ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και (γ) στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών. Η λειτουργική ακεραιότητα του ενδοθηλίου είναι σημαντικός αντιαθηροσκληρωτικός και αντιθρομβωτικός παράγοντας.

Ο ρόλος του ενδοθηλίου στην αγγειοκινητικότητα των αγγείων φάνηκε αρχικά σε μια κλασσική μελέτη, σύμφωνα με την οποία η φυσιολογική χάλαση των αρτηριών εξαρτάται από την παρουσία του ενδοθηλίου στις αρτηρίες⁽¹⁾. Από τότε εντοπίστηκαν αρκετοί ενδοθηλιακοί παράγοντες που επηρεάζουν την αγγειοκινητικότητα. Ο οποίο σημαντικός από αυτούς είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO).

Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι υπάρχει μια βασική έκκριση NO από το ενδοθήλιο των ανθρώπινων αρτηριών. Ο Quyyumi et al.⁽²⁾ απέδειξαν ότι το NO συμβάλει στον τόνο ηρεμίας των επικάρδιων αρτηριών και των μικροαγγείων των στεφανιαίων. Η βασική έκκριση NO διατηρεί τα αγγεία σε κατάσταση χάλασης που ανταγωνίζεται την αγγειοσυσπαστική δράση της νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης και ενδοθελίνης.

Το NO συντίθεται από L-arginine (ένα από τα απαραίτητα αμινοξέα) σε ένα βιοχημικό μονοπάτι που καταλύεται από το ένζυμο συνθετάση του NO (eNOS). Μετά τη σύνθεσή του το NO απελευθερώνεται τόσο στον αυλό όσο και στις υποκείμενες λείες μυϊκές ίνες του αγγείου. Εκεί διεγείρει το ένζυμο γουανιλική κυκλάση και προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Η αύξηση αυτή επηρεάζει την ενδοκυττάρια εισροή ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες με αποτέλεσμα να γίνεται αγγειοχάλαση.

Η ακετυλοχολίνη που είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος παράγοντας για να ελέγξουμε στην κλινική πράξη το ενδοθήλιο των αγγείων, σχετίζεται με δυο αντίθετες δράσεις. Προκαλεί αγγειοχάλαση διεγείροντας το ενδοθήλιο να εκκρίνει NO και άλλων αγγειοχαλαρωτικών ουσιών όπως ο EDHF (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor), όμως σε μεγαλύτερες δόσεις προκαλεί αγγειοσυσπασση δρώντας απευθείας πάνω στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων (στους μουσκαρινικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης). Η χάλαση του αγγείου στην ακετυλοχολίνη υποδηλώνει καλή λειτουργία του ενδοθηλίου.

Η αύξηση της ροής του αίματος προκαλεί επίσης αγγειοχάλαση (flow dependant) με απελευθέρωση NO από το ενδοθήλιο. Η αύξηση της ροής του αίματος πυροδοτεί τη σύνθεση NO μέσω φωσφοριλίσωσης του ενζύμου eNOS (phosphatidylinositol-3-OH kinase/Akt-mediated)⁽³⁾.

Ομοίως η βραδυκινίνη και η ουσία P προκαλούν χάλαση στα αγγεία (endothelium dependant) μέσω απελευθέρωσης NO. Άλλοι παράγοντες με τους οποίους ελέγχουμε τη λειτουργία του ενδοθηλίου είναι: ADP, 5-HT, histamine, HGF, VEGF και Ca²⁺ ionophore.

Οι μελέτες του Yasue et al.⁽⁴⁾ έδειξαν ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σχετίζεται με την ηλικία, το ανδρικό φύλο, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και την υπερχοληστερολαιμία σε ασθενείς με αγγειογραφικά φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.

Όλοι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των επικάρδιων αρτηριών.

Υπερχοληστερολαιμία

Λειτουργικές ανωμαλίες λόγω υπερχοληστερολαιμίας παρατηρούνται τόσο στα επικάρδια στεφανιαία όσο και στα μικρότερα αγγεία^(5,6,7). Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου παρατηρείται ανεξαρτήτως του είδους του θηλαστικού, της μεθόδου πρόκλησης υπερχοληστερολαιμίας και της ουσίας με την οποία μελετάται η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Ach, BK, ADP, 5-HT, histamine, HGF, VEGF και Ca²⁺ ionophore και ροής).

Μελέτες σε ανθρώπους για την λειτουργία του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών στην υπερχοληστερολαιμία με μετρήσεις της ροής του αίματος έδειξαν αδυναμία αύξησης της ροής του αίματος κατά την έγχυση Ach, 5-HT, substance P, ή κατά τη βηματοδότηση^(8,9,10,11,12).

Επίσης παρατηρήθηκε βελτίωση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου όταν τα επίπεδα χοληστερόλης του πλάσματος επανερχόταν στα φυσιολογικά τόσο στα ζώα⁽⁷⁾ όσο και στους ανθρώπους⁽¹³⁾.

Οι πιθανοί μηχανισμοί δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στην υπερχοληστερολαιμία μπορεί να είναι πολυπαραγοντικοί:

- **Ανεπάρκεια υποστρώματος (L-arginine).**

Η ανεπάρκεια υποστρώματος στην υπερχοληστερολαιμία μελετήθηκε τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους και παρατηρήθηκε ότι τα συμπληρώματα L-arginine επαναφέρουν τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου των αρτηριών^(14,16). Ένας πιθανός μηχανισμός με τον οποίο δρουν είναι ότι η L-arginine υπερνικά τον ενδογενή ανταγωνιστικό αναστολέα του eNOS την ADMA (οσύμμετρη διμεθυλοαργινίνη). Η αυξημένη συγκέντρωση ADMA σε υπερχοληστερολαιμικό κουνέλι μελετήθηκε⁽¹⁵⁾ και προέκυψαν ενδείξεις ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην υπερχοληστερολαιμία μπορεί να οφείλεται στην μειωμένη αποδόμηση του ADMA⁽¹⁶⁾.

- **Μείωση της σύνθεσής του NO (eNOS).**

Στα προχωρημένα στάδια αθηροσκλήρωσης των αγγείων το ένζυμο eNOS ελαττώνεται⁽¹⁷⁾.



- *Κώλυμα στη μεταγωγή σήματος (signal transduction) για παραγωγή NO.*

Η περίπτωση αυτή έχει μελετηθεί σε περιφερικά αγγεία ανθρώπων⁽¹⁸⁾ και σε στεφανιαία μικροαγγεία⁽¹⁹⁾. Η G-πρωτεΐνη που παίζει ουσιαστικό ρόλο στη μεταγωγή σήματος στα κύτταρα φάνηκε ότι επηρεάζει και τον τόνο των αγγείων. Η G-πρωτεΐνη επηρεάζεται από τη συσσώρευση λιπιδίων με πάρα πολλούς μηχανισμούς. Η οξειδωμένη LDL αναστέλλει την έκφραση πρωτεΐνης-G στο ενδοθήλιο των αγγείων. Επίσης παίζουν ρόλο οι αλλαγές στη ρευστότητα της μεμβράνης λόγω συσσώρευσης λιπιδίων. Επιπρόσθετα μελετήθηκε η δυσλειτουργία στη μεταγωγή σήματος με τον υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης σε μικροαγγεία των στεφανιαίων⁽¹⁹⁾.

- *Αυξημένη αποδόμηση του NO⁽²⁰⁾.*

Σημαντική στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι και η συμμετοχή των υπεροξειδίων. Υπάρχουν μελέτες αυξημένης παραγωγής υπεροξειδίων στην υπερχοληστερολαιμία⁽²¹⁾. Η δυσλειτουργία λόγω LDL αίρεται με τη χορήγηση sodium dihydroxybenzene disulfonate (Tiron) που είναι ένας μεμβρανοδιαπερατός καταστροφέας υπεροξειδίων. Ο Warnholtz⁽²²⁾ έδειξε ότι η κύρια πηγή των υπεροξειδίων στην υπερχοληστερολαιμία είναι η NADH οξειδάση.

Υπέρταση

Η υπέρταση προκαλεί αλλαγές στα στεφανιαία αγγεία τόσο στο δομικό (υπερτροφία μυοκαρδίου, πάχυνση του μέσου χιτώνα, μείωση της πυκνότητας των αρτηριολίων, περιαγγειακή ίνωση) όσο και στο λειτουργικό επίπεδο.

Υπάρχει αρκετό υλικό που μελετά τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην υπέρταση τόσο στα στεφανιαία^(23,24) όσο και στα περιφερικά αγγεία⁽²⁵⁾.

Για την έκφραση του eNOS στους υπερτασικούς υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες. Ο Nava⁽²⁶⁾ αναφέρει αύξηση της δραστηριότητας της eNOS στην καρδιά και τα μικροαγγεία υπερτασικών γατών. Αντίθετα ο Crabos⁽²⁷⁾ με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας αναφέρει μείωση των επιπέδων της eNOS στα αρτηρίδια των στεφανιαίων σε υπερτασικές γάτες.

Είναι πολύ πιθανόν στους υπερτασικούς να παίζει σπουδαίο ρόλο στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου η αποδόμηση του NO από ρίζες οξυγόνου. Σε υπερτασικά ζώα παρατηρείται μεγάλο οξειδωτικό στρες^(28,29). Στο ενδοθήλιο των υπερτασικών ανιχνεύονται ρίζες υπεροξειδίου⁽²⁹⁾. Στην υπέρταση στα μικροαγγεία παράγονται ανιόντα υπεροξειδίου που ελαττώνουν την ικανότητα για αγγειοχάλαση είτε λόγω αύξησης της ροής ή λόγω έγχυσης ουσιών⁽³⁰⁾. Επίσης τα μόρια που καταστρέφουν ρίζες επαναφέρουν στο φυσιολογικό τη λειτουργικότητα των μικροαγγείων σε υπερτασικούς ασθενείς^(30,31). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι ρίζες οξυγόνου παίζουν σπουδαίο ρόλο στην δυσλειτουργία των μικροαγγείων στην υπέρταση. Άλλος ένας πιθανός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση της NADH/NADPH οξειδάσης η οποία παράγει υπεροξειδία που τροποποιούν τον τόνο των αγγείων⁽³²⁾.

Εκτός από την αύξηση αποδόμησης του NO, μπορεί να παίζουν σπουδαίο ρόλο στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην υπέρταση τα αυξημένα επίπεδα ADMA (ένα ενδογενές ανάλογο της L-arginine)⁽³³⁾.

Σακχαρώδης διαβήτης

Οι δομικές αλλαγές των στεφανιαίων στο σακχαρώδη διαβήτη είναι πάχυνση της βασικής μεμβράνης, περιογειακή ίνωση, ανευρύσματα και μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών. Πέρα από αυτές όμως επισυμβαίνουν και λειτουργικές αλλαγές και ποιο συγκεκριμένα δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Ο Nitenberg⁽³⁴⁾ βρήκε ότι σε διαβητικούς ασθενείς μειώνεται η αύξηση της ροής στα στεφανιαία μετά από έγχυση ACh γεγονός που παραπέμπει σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Οι Green & Johnson⁽³⁵⁾ έδειξαν ότι σε διαβητικό μοντέλο ζώου η G-protein δυσλειτουργεί χωρίς όμως να υπάρχει ελάττωση στην έκφραση της G-protein. Ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί την επιδείνωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου είναι η παραγωγή αγγειοσυσπαστικών προστανοειδών, όπως TXA2 και προσταγλαδίνης H2⁽³⁶⁾ και ριζών οξυγόνου. Άλλος ένας πιθανός μηχανισμός για την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι τα γλυκοζυλιωμένα προϊόντα να καταστέλλουν το NO⁽³⁷⁾. Ωστόσο σε απομονωμένα μικροαγγεία τα αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν αποτελούν μηχανισμό δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου⁽³⁸⁾.

Κάπνισμα

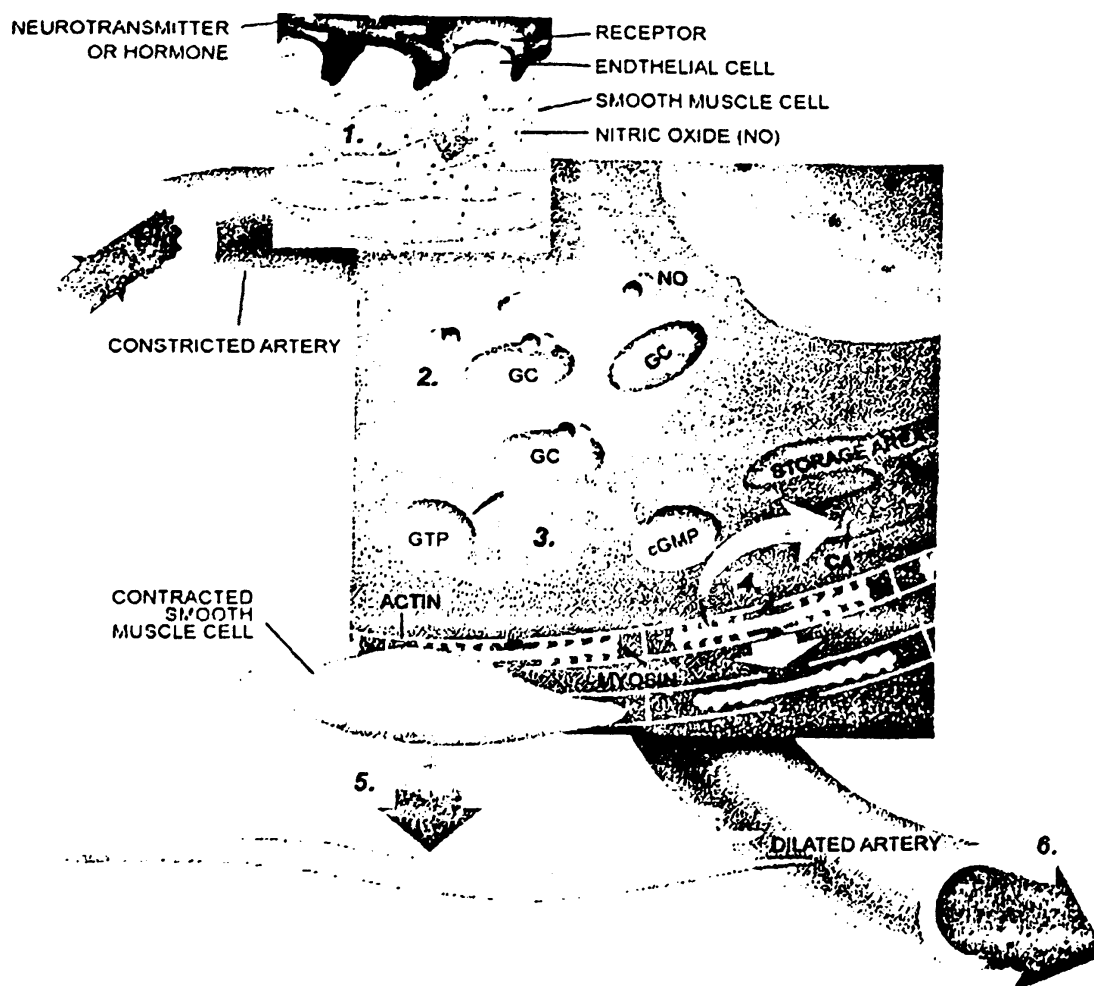
Το κάπνισμα (που είναι γνωστό από παλιό ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου) επίσης σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών^(39,40). Αυτοί που καπνίζουν για μεγάλο διάστημα (2 pack-years/day πριν τη μελέτη) και που δεν έχουν αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, ανεξάρτητα από το βαθμό αθηρωμάτωσης παρουσιάζουν μικρές αντιδράσεις του τόνου των στεφανιαίων στο ερέθισμα αύξησης της ροής σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Το κάπνισμα επηρεάζει τις αντιδράσεις του ενδοθηλίου τόσο σε αγγειογραφικό φυσιολογικά όσο και σε αγγειογραφικά προβληματικά αγγεία⁽³⁹⁾. Σε μια παρόμοια μελέτη, το κάπνισμα βρέθηκε να προκαλεί έντονη αγγειοσύσπασση κατά την έγχυση ακετυλοχολίνης στα εγγύς και άπω τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών σε καπνιστές που είχαν φυσιολογικά στεφανιαία στην στεφανιογραφία και δεν είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Σύσπασση στην ακετυλοχολίνη δε διαπιστώθηκε σε μη καπνιστές. Κατά την έγχυση L-NMMA (συναγωνιστικός αναστολέας του NO) σε αρτηρίες μη καπνιστών δεν παρατηρήθηκε διαστολή του αγγείου κατά την έγχυση ακετυλοχολίνης, πράγμα που σημαίνει ότι για τη φυσιολογική χάλαση απαιτείται NO. Ωστόσο, η αντίδραση σπασμού στην ακετυλοχολίνη που παρατηρείται στους καπνιστές παρέμενε ανεπηρέαστη από τη L-NMMA, γεγονός που δείχνει ότι σε αυτές τις αρτηρίες δεν εκκρίνονταν επαρκείς ποσότητες NO. Μια πιθανή εξήγηση για τη μείωση της δραστηριότητας του NO στους καπνιστές προέρχεται από μια πειραματική μελέτη σε αρτηρίες χοίρων όπου το εκχύλισμα καπνού προκαλούσε σύσπασση στις αρτηρίες (endothelium - dependant) λόγω αποδόμησης του NO από ανιόντα υπεροξειδίου.

Συμπεράσματα

Η τεχνολογική πρόοδος μας κατέστησε ικανούς να μελετούμε άμεσα τα στεφανιαία αγγεία και να αποκαλύπτουμε τα περίπλοκα φαινόμενα της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Οι μελέτες που αναφέρθηκαν δείχνουν ότι σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο υπάρχει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ακόμη και εάν δεν είναι



εμφανείς οι αθηρωματικές βλάβες στη στεφανιογραφία. Η γνώση που προκύπτει από τη μελέτη της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των επικάρδιων αλλά και μικροαγγείων της στεφανιαίας κυκλοφορίας μπορεί να μας οδηγήσει σε καινούριες νοσολογικές οντότητες όπως η "μικροαγγειακή στηθάγχη".



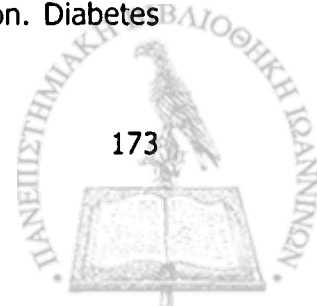
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376; 1980.
2. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 92(3): 320-326; 1995.
3. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 399(6736): 601-605; 1999.
4. Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, et al. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by

- age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 81(2): 482-490; 1990.
5. Sellke FW, Armstrong ML, Harrison DG. Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates. *Circulation* 81(5): 1586-1593; 1990.
 6. Chilian WM, Layne SM. Coronary microvascular responses to reductions in perfusion pressure. Evidence for persistent arteriolar vasomotor tone during coronary hypoperfusion. *Circ Res* 66(5): 1227-1238; 1990.
 7. Lamping KG, Piegors DJ, Benzuly KH, et al. Enhanced coronary vasoconstrictive response to serotonin subsides after removal of dietary cholesterol in atherosclerotic monkeys. *Arterioscler Thromb* 14(6):951-957; 1994.
 8. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, et al. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 83(2):391-401; 1991.
 9. Golino P, Piscione F, Willerson JT, et al. Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 324(10): 641-648; 1991.
 10. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, et al. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 338:1546-1550; 1991.
 11. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 91(1):29-37; 1993.
 12. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, et al. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 29(2): 308-317; 1997.
 13. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 89(6): 2519-2524; 1994.
 14. Kuo L, Davis MJ, Cannon MS, et al. Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend into the coronary microcirculation. Restoration of endothelium-dependent responses by L-arginine. *Circ Res* 70(3): 465-476; 1992.
 15. Bode-Boger SM, Boger RH, Kienke S, et al. Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 219(2): 598-603; 1996.
 16. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 99(24): 3092-3095; 1999.
 17. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, et al. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17(11): 2479-2488; 1997.
 18. Gilligan DM, Guetta V, Panza JA, et al. Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia. *Circulation* 90(1): 35-41; 1994.
 19. Metais C, Li J, Li J, et al. Effects of coronary artery disease on expression and microvascular response to VEGF. *Am J Physiol* 275(4 Pt 2): 1411-1418; 1998.



20. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 100(9): 2153-2157; 1997.
21. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 91(6): 2546-2551; 1993.
22. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 99(15): 2027-2033; 1999.
23. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 87(1): 86-93; 1993.
24. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholine and substance P. *Hypertension* 25(2): 201-206; 1995.
25. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 87(5): 1468-1474; 1993.
26. Nava E, Noll G, Luscher TF. Increased activity of constitutive nitric oxide synthase in cardiac endothelium in spontaneous hypertension. *Circulation* 91(9):2310-2313; 1995.
27. Crabos M, Coste P, Paccalin M, et al. Reduced basal NO-mediated dilation and decreased endothelial NO-synthase expression in coronary vessels of spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 29(1): 55-65; 1997.
28. Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, et al. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. Hydroethidine microfluorography. *Hypertension* 25(5): 1083-1089; 1995.
29. Swei A, Lacy F, De Lano FA, et al. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension* 30(6): 1628-1633; 1997.
30. Huang A, Sun D, Kaley G, et al. Superoxide released to high intra-arteriolar pressure reduces nitric oxide-mediated shear stress- and agonist-induced dilations. *Circ Res* 83(9): 960-965; 1998.
31. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, et al. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 88(22): 10045-10048; 1991.
32. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 97(8): 1916-1923; 1996.
33. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 29: 242-247; 1997.
34. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, et al. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 42(7): 1017-1025; 1993.



35. Green A, Johnson JL. Evidence for impaired coupling of receptors to Gi protein in adipocytes from streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 40(1): 88-94; 1991.
36. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, et al. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest* 85(3): 929-932; 1990.
37. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 87(2): 432-438; 1991.
38. Oltman CL, Gutterman DD, Scott EC, et al. Effects of glycosylated hemoglobin on vascular responses in vitro. *Cardiovasc Res* 34(1): 179-184; 1997.
39. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 92(5): 1094-1100; 1995.
40. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 28(5): 1161-1167; 1996.





Τυπώθηκε στο Πανεπιστημιακό Τυπογραφείο
με δαπάνη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ
Τυπογραφείο

Διανέμεται δωρεάν στους φοιτητές.

