

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Χ. Αντωνακούδης, Δ. Πλασκασοβίτης, Α. Δαγδελένης, Κ. Γεωργαρίου
Καρδιολογική Κλινική Ασκληπείου Βούλας

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) εξακολουθεί να είναι η πρώτη αιτία θανάτου στο Δυτικό Κόσμο και όπως υπολογίζεται θα εξακολουθήσει να είναι ως το 2020. Η στεφανιαία αθηροσκλήρωση είναι αποτέλεσμα ενός μεγάλου και διαχρονικού φάσματος διαταραχών που αρχίζουν από την ασυμπτωματική αθηρωμάτωση, τη σταθερή στηθάγχη και κλιμακώνεται σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) – όπως φαίνεται σχηματικά παρακάτω – και είναι γνωστό ότι 30-40% των ΟΣΣ συμβαίνει αιφνιδίως σε άτομα που αγνοούσαν ότι έπασχαν από ισχαιμική καρδιοπάθεια¹.

Σταθερή στηθάγχη - ασταθής - οξύ έμφραγμα - αιφνίδιος θάνατος
χρόνια - μηνες - λεπτά - δευτερόλεπτα

Ο όρος οξεία στεφανιαία σύνδρομα περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές κλινικές οντότητες της ΣΝ: ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και έμφραγμα με Q, αν και στις περισσότερες σειρές στα ΟΣΣ υπολογίζονται μόνο τα δύο πρώτα σύνδρομα. Το έμφραγμα με Q θεωρείται ως επιπλοκή, ενώ πρόσφατα ο Torp εισήγαγε τη διαφοροποίηση σε έμφραγμα με ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος. Ακόμη σήμερα με τη χρήση των νέων δεικτών φαίνεται ότι στο 30-50% των περιπτώσεων χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (ΟΕΜ) παρατηρείται παθολογική αύξηση της Τροπονίνης I ή T και το εύρημα αυτό ορίζεται ως ελάσσων μυοκαρδιακή βλάβη (minor myocardial damage)².

Επιδημιολογικά τα ΟΣΣ αποτελούν την κυρίαρχη αιτία θανάτου στο βιομηχανικό κόσμο³.

- Παγκόσμια ένας στους οκτώ θανάτους οφείλεται σε ΟΣΣ
- Στο Ηνωμένο Βασίλειο ετησίως πεθαίνουν 152.000 άτομα.
- Η ασταθής στηθάγχη είναι η πρώτη αιτία εισαγωγών (πάνω από 1 εκατομμύριο εισαγωγές το χρόνο στις ΗΠΑ)
- 4-15% ασθενών με ΟΣΣ πεθαίνουν τον πρώτο χρόνο.

Σε όλα αυτά τα σύνδρομα η ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και η θρόμβωση είναι το κυρίαρχο και πρωταρχικό χαρακτηριστικό. Τα επικρατέστερα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό των ΟΣΣ είναι 1,4:

Στηθάγχη

Παροδική ανάσπαση των ST > 0,5mm

Σταθερή ανάσπαση που όμως δεν χρειάζεται επαναμιάτωση

Κατάσπαση του ST > 0,5mm

Αναστροφή του T > 1mm

Αύξηση CK - MB

Παθογένεια

Αν και τα ΟΣΣ αποτελούν τρεις διαφορετικές κλινικές οντότητες οι υποκείμενοι και υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι οι ίδιοι: ρήξη της αθηρωματικής πλάκας ακολουθούμενη από ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, συκώληση και σχηματισμό θρόμβου⁴.

Στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας συμβάλλουν οι γνωστοί προδιαθεσικοί παράγοντες (υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κληρονομική επιβάρυνση, παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης) αλλά και νεότεροι παράγοντες μεταξύ των οποίων οι φλεγμονώδεις μικροβιακοί παράγοντες (Chlamydia pneumoniae), ο παράγων Lp (a) και η ομοκυστεΐνη. Η διαδικασία ξεκινά με την είσοδο των λιποπρωτεϊνών στη μέση στιβάδα και τη μετατροπή τους σε προφλεγμονώδεις παράγοντες που βοηθούν στην προσκόλληση των μονοκυττάρων στο αέριο ενδοθήλιο.

Ακολουθεί η μετανάστευσή τους στη μέση στιβάδα και η μετατροπή τους σε μακροφάγα τα οποία με φαγοκύτωση των λιποπρωτεϊνών μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Με τη διέγερση των λείων μυϊκών κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και με την δημιουργία εξοκυττάριας πρωτεϊνικής ύλης – κολλαγόνου – δημιουργείται ένας νέος σχηματισμός, η αθηρωματική πλάκα, με περιεχόμενο τα λιπίδια που απελευθερώνονται από τον θάνατο των αφρώδων κυττάρων και περίβλημα από κολλαγόνο και ελαστίνη.

Η αθηρωματική πλάκα μπορεί να παραμείνει σταθερή ή μέσω της ευάλωτης πλάκας – ενδιάμεσου μορφής – να μετατραπεί σε ασταθή πλάκα η οποία και αποτελεί το παθολογοανατομικό υπόστρωμα των οξέων ισχαιμικών επεισοδίων. Η διαδικασία της ρήξης της πλάκας ξεκινάει από την αποδυνάμωση της κάψας εκ κολλαγόνου από τα T – λεμφοκύτταρα που αναστέλλουν τη σύνδεσή της και από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες που εκκρίνονται από τα αφρώδη κύτταρα που επιταχύνουν την εκφύλιση του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Το έναυσμα για τη ρήξη δίδει η αδυναμία διαστολής του αγγείου που είναι συνδεδεμένη με τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου, που προδιαθέτει σε σπασμό ιδιαίτερα στα αθηρωματικά τμήματα του αγγείου μεταβάλλοντας τη δυναμική της ροής με τελικό αποτέλεσμα τη ρήξη.

Ως επακόλουθο της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας είναι η απελευθέρωση ιστικών παραγόντων που ενεργοποιούν τον εξωγενή μηχανισμό πήξεως που θα οδηγήσει

στην θρόμβωση του αγγείου. Η διαδοχική ενεργοποίηση του παράγοντα VII και X καταλήγει στην μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη προάγει την διαδικασία θρόμβωσης με την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική με την ενισχυτική δράση των παραγόντων V, VIII. Η θρομβίνη επίσης είναι ισχυρός επιβιοθητικός παράγων της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.

Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων επισυμβαίνει σε περιοχές «απογυμνωμένου» ενδοθηλίου στις οποίες αυτά σχηματίζουν μία στιβάδα. Η συγκράτησή της γίνεται με δεσμούς του υπενδοθηλιακού κολλαγόνου προς τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων GPIa/II και με δεσμούς του παράγοντα von Willebrand προς τους υποδοχείς GPIb/IX.

Η προσκόλληση αυτή των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο προάγει την έκκριση μεταβιαστών (ADP - Txa2-Σεροτονίνη) που διεγείρουν και ενεργοποιούν άλλα αιμοπετάλια. Στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ενεργοποιούνται και οι σημαντικότεροι και πυκνότεροι σε παρουσία υποδοχείς του ινωδογόνου οι GPIIb/IIIa. Η συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται με δεσμούς από μία αλυσίδα αμινοξέων -RGD- που περιέχονται στο ινωδογόνο και στον VWF μέσω των GPIIb/IIIa υποδοχέων.

Τον μηχανισμό αιμόστασης και θρόμβωσης ελέγχουν αντίθετες διεργασίες όταν επισυμβεί εκτροπή, με κύριους εκπροσώπους την αντιθρομβίνη, τις πρωτεΐνες C και S και τον αναστολέα του ιστικού μηχανισμού πήξης (TFPI).

Η αντιθρομβίνη σε συνδυασμό με την ηπαρίνη απενεργοποιεί παράγοντες του μηχανισμού πήξης όπως IIa (θρομβίνη), V, XII, XI, IX. Η αντιθρομβωτική δράση της ηπαρίνης ασκείται κυρίως μέσω της αντιθρομβίνης^{4,5,6}.

Στο σημείο της ρήξης της πλάκας τα αιμοπετάλια προσκολλώνται σε παραγόμενους θρομβολυτικούς παράγοντες όπως κολλαγόνο, ινωδογόνο και τα παράγοντα von Willebrand συνδεδεμένα με τους ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης Iβ και Ia/IIa. Εν συνεχεία τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από παράγοντες όπως η διφωσφορική αδενosίνη (ADP), αδρεναλίνη, σεροτονίνη, θρομβίνη και θρομβοξάνη. Με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οι πρότερον ανενεργοί υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων προκαλούν σημαντικές μεταβολές που επιτρέπουν τη σύνδεση του ινωδογόνου που είναι η τελική οδός για τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Το ινωδογόνο συνδεδεμένο ταυτόχρονα ή διαδοχικά με πολλούς υποδοχείς IIb/IIIa γλυκοπρωτεΐνης προκαλεί συμπύκνωση - συνάθροιση αιμοπεταλίων και τελικά σχηματισμό θρόμβου στο σημείο της βλάβης⁷.

Ασταθής στηθάγχη προκαλείται όταν ο θρόμβος προκαλεί διαλείποντα αρτηριακή απόφραξη. Έμφραγμα χωρίς Q συμβαίνει όταν ο θρόμβος είναι επίμονος και προκαλεί μεγαλύτερο βαθμό μυοκαρδιακής βλάβης. Στην περίπτωση αυτή μαζική νέκρωση αποφεύγεται καθώς ο θρόμβος δεν είναι αποφρακτικός συμβαίνει έγκαιρη επαναμάτωση και υπάρχει ικανοποιητική προσφορά αίματος από παράπλευρα αγγεία. Μεγάλοι αποφρακτικοί θρόμβοι συνήθως οδηγούν στην επέλευση εμφράγματος με κύμα Q^{6,7}.

Πρόγνωση

Το σύνθετο αποτέλεσμα εκδήλωσης εμφράγματος ή/και θανάτου στις 30 ημέρες από την εκδήλωση ΟΣΣ στο άθροισμα των υπάρχουσών μελετών βρίσκεται στο 10,9% περίπου 8. Η πιθανότητα θανάτου, νέου εμφράγματος και υποτροπής στον ένα μήνα και ένα χρόνο είναι:

	1 μήνα	1 χρόνο
Θνησιμότητα	2-5%	4-15%
Νέο έμφραγμα	5-15%	7-21%
Υποτροπή	-	26-35%

Σαν επιβαρυντικοί προγνωστικοί παράγοντες επισημαίνονται η επιμονή της στηθάγχης και η επίμονη κατάσταση ή οι παροδικές ανασπάσεις του ST διαστήματος. Πολύ μεγάλη σημασία δίδεται σήμερα στην αύξηση ενζύμων ή ουσιών ενδεικτικών βλάβης του μυοκαρδίου. Από τα ένζυμα χρησιμοποιείται η CK - MB και από τις ουσίες δηλωτικές της βλάβης του μυοκαρδίου οι τροπονίνες Τα και Ι. Οι ουσίες αυτές έχουν ευαισθησία 85% αλλά και ειδικότητα σχεδόν 100%. Αυξάνονται στο πλάσμα εντός 2-6 ωρών αλλά επιμένουν για 7-14 ημέρες. Το ενδιαφέρον είναι ότι η αύξηση ενζύμων ή ουσιών συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση τόσο βραχύ - όσο και μακροπρόθεσμα. Ακόμη παράγοντες που ανευρίσκονται αυξημένοι και συνδέονται με την πρόγνωση είναι παράγοντες που υποδηλώνουν υπερπηκτική κατάσταση (ινωδογόνο, ινωδοπεπτιδίο A, παράγων von Willebrand) και οξεία φλεγμονώδη αντίδραση (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνες και η πρωτεΐνη του αμυλοειδούς A του ορού).

Η δυσμενής προγνωστική αξία των παραγόντων αυτών αποδίδεται στην ύπαρξη μίας ασταθούς πλάκας η οποία δημιουργεί θρομβώσεις, δίνει εικόνα φλεγμονής αλλά και ελευθερώνει μικρά έμβολα που νεκρώνουν μικρές περιοχές του μυοκαρδίου⁸. Από τις παρακλινικές εξετάσεις πολύτιμες για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου είναι το υπερηχογράφημα, δοκιμασίες φόρτισης προς της εξόδου και η στεφανιογραφία.

Από το υπερηχογράφημα, ενδείξεις μειωμένης λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας με συμμετοχή του πρόσθιου τοιχώματος είναι δείκτες υψηλού κινδύνου. Από τις δοκιμασίες φόρτισης, η εντόπιση αναστρέψιμων ελλειμμάτων και η αυξημένη σχέση πρόσληψης πνευμόνων / μυοκαρδίου στο σπινθηρογράφημα καθώς και οι τμηματικές διαταραχές κινητικότητας στο Echo - stress καθορίζουν την πρόγνωση. Τέλος από τη στεφανιογραφία η εντόπιση πολλαπλών βλαβών και η εντόπιση θρόμβου είναι επιβαρυντικοί προγνωστικοί παράγοντες⁸.

Θεραπεία

Η σημασία της συνήθους - κλασσικής αντιμετώπισης με νιτρώδη, β-αναστολείς και πιθανώς ανταγωνιστών ασβεστίου είναι γνωστή και δεν θα αναφερθούμε στους παράγοντες αυτούς. Αφού όμως ο κύριος υποκείμενος

παθοφυσιολογικός μηχανισμός στο ΟΣΣ είναι η συσσώρευση αιμοπεταλίων και η δημιουργία πλούσιο σε ινική θρόμβου η αγωγή πρέπει να στοχεύει είτε στη λύση του υπάρχοντος θρόμβου (θρομβολυτικά) είτε στην πρόληψη παραγωγής νέου θρόμβου (αντιαιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά). Η ασπιρίνη φαίνεται ότι μειώνει έμφραγμα / θάνατο έως και 70%. Η κλασική ηπαρίνη και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) βελτιώνουν την πρόγνωση όπως και οι ουσίες τικλοπιδίνη και κλοπιδογρέλη. Επανάσταση όμως στην αγωγή των συνδρόμων αυτών είχαν επιφέρει οι αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa των αιμοπεταλίων οι οποίοι στις διάφορες μελέτες φάνηκε ότι μειώνουν έμφραγμα / θάνατο κατά 20%. Στις κατηγορίες αυτές των αντιθρομβωτικών θα αναφερθούμε παρακάτω^{1,8}.

Ινωδολυτικά

Η αξία της θρομβολυτικής θεραπείας (προτιμότερο ινωδολυτικής) έχει δειχθεί σε ασθενείς με ανύψωση του ST, ενώ σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή non-Q έμφραγμα (που συνήθως χαρακτηρίζονται από κατάσταση του ST) απέτυχαν να βελτιώσουν την πρόγνωση.

Αντιαιμοπεταλιακά

Ασπιρίνη. Η ασπιρίνη είναι η βασική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στην κλινική πράξη. Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αδιαφιλονίκητη δράση της στη στεφανιαία νόσο. Η μείωση του σχετικού κινδύνου για έμφραγμα, εγκεφαλικό, θάνατο, κυμαίνεται από 25% μέχρι 30%. Αυτό όμως σημαίνει ότι αρκετοί ασθενείς δεν ωφελούνται και ότι υπάρχουν περιθώρια για σημαντική βελτίωση. Πρώτον, αφού η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο για δευτεροπαθή αγγειακά επεισόδια κατά 25-39%, το 75% των επεισοδίων συνεχίζουν να συμβαίνουν παρά τη χρήση της. Δεύτερον, η ασπιρίνη είναι ένας σχετικά αδύνατος ανταγωνιστής των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) αφού αποκλείει τη διέγερση μέσω θρομβοξάνης A2 και όχι μέσω θρομβίνης ή ADP. Ακόμη, οι αντι-ΑΜΠ δράσεις της ασπιρίνης μπορούν να υπερκεραστούν με ψηλότερα επίπεδα αγωνιστών (π.χ. κολλαγόνου). Τέταρτον, σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν την ανέχονται ή δεν συμμορφώνονται και πέμπτον, η ασπιρίνη προκαλεί γαστρικές αιμορραγίες. Οι ασθενείς που παίρνουν ασπιρίνη έχουν 1,5 έως 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν μέλαινα ή αιματέμεση σε σύγκριση με τους ασθενείς που παίρνουν placebo.

Η **τικλοπιδίνη**, και το χημικό της ανάλογο, η **κλοπιδογρέλη**, εμποδίζουν την ενεργοποίηση των ΑΜΠ, αναστέλλοντας τη δέσμευση του ADP στον υποδοχέα των ΑΜΠ. Θεωρείται αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία για δευτεροπαθή πρόληψη σε ασθενείς που δεν ανέχονται την ασπιρίνη. Η δράση της τικλοπιδίνης καθυστερεί, αφού αρχίζει 2-4 ημέρες μετά τη χορήγηση με μέγιστη δράση μετά 1 εβδομάδα, εξαρτώμενη και από την ημερήσια δοσολογία. Η τικλοπιδίνη φαίνεται να υπερέρχει της ασπιρίνης, έχει

απόλυτη ένδειξη σε αγγειοπλαστικές που έγινε και τοποθέτηση stents, αλλά η ευρεία χρήση της είναι περιορισμένη λόγω παρενεργειών (λευκοπενία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα).

Η κλοπιδογρέλη είναι 6 φορές πιο ισχυρή από την τικλοπιδίνη. Έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, χορηγείται μια φορά την ημέρα, έχει λιγότερες παρενεργειες, δεν έχει όμως αξιολογηθεί σε οξείες καταστάσεις.

Οι αναστολείς του GPIIb/IIIa χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, μετά την παρατήρηση ότι τα αιμοπετάλια στους ασθενείς αυτούς είναι ενεργοποιημένα, και ότι ο σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Στον **Πίνακα 1** φαίνονται οι υπάρχουσες μέχρι σήμερα μεγάλες μελέτες. Η σημαντικότερη μελέτη που έγινε μέχρι σήμερα ως προς την αποτελεσματικότητα του abciximab στους ασθενείς αυτούς, ήταν η πολυκεντρική μελέτη CAPTURE. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 1.256 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ανθεκτική στην κλασική θεραπεία, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Στην ομάδα των ασθενών που πήραν abciximab, χορηγήθηκε μία αρχική δόση 0,25mg/Kg, συνοδευόμενη από συνεχή έγχυση 10μg/Kg 18-24h πριν την αγγειοπλαστική έως 1h μετά. Στις 30 ημέρες από την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε σημαντική ($p < 0.012$) μείωση κατά 29% της συχνότητας θανάτων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ανάγκης για επείγουσα αγγειοπλαστική, στην ομάδα που έπαιρνε abciximab σε σχέση με τους μάρτυρες. Επίσης, η συχνότητα μεγάλων αιμορραγιών Δεν ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα που έπαιρνε abciximab σε σχέση με τους μάρτυρες. Κατά τη διάρκεια όμως του επανελέγχου στους 6 μήνες, η ευεργετική αυτή δράση του abciximab είχε σχεδόν εξαφανιστεί, αφού η συχνότητα θανάτων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν σχεδόν όμοια μεταξύ ασθενών που πήραν abciximab (9,0%) και μαρτύρων (10,9%). Πρόσφατα ολοκληρώθηκαν τρεις μελέτες φάσης 3, οι οποίες διερεύνησαν τη δράση άλλων αναστολέων του GPIIb/IIIa σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Η δράση του integrilin διερευνήθηκε στη μελέτη PURSUIT στην οποία συμμετείχαν 10.948 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη.

Στη μελέτη αυτή συμμετείχε και η κλινική μας με 54 περιστατικά (Ερευνητές Σ. Χρηστάκος, Χ. Αντωνοακούδης, Χ. Ζούρας). Συγκρίθηκε η δράση του φαρμάκου σε σχέση με αυτή της κλασικής χορήγησης συνδυασμού ασπιρίνης και ηπαρίνης. Στις 30 ημέρες μετά τη χορήγηση, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 10% των ισχαιμικών επεισοδίων (από 15,7% σε 14,2%, $p=0,04$). Η δράση του tirofiban διερευνήθηκε στις μελέτες PRISM, και PRISM – PLUS. Στη μελέτη PRISM, διερευνήθηκε η δράση του tirofiban σε σχέση με αυτή της ηπαρίνης σε 3.231 ασθενείς που έπαιρναν επίσης ασπιρίνη. Η συχνότητα θανάτων, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ανθεκτικής ισχαιμίας, μελετήθηκε 48h μετά το τέλος της χορήγησης του φαρμάκου καθώς και στις 7 ή 30 ημέρες μετά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η συχνότητα ισχαιμικών επεισοδίων στις 48h μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς

που πήραν tirofiban σε σχέση με αυτούς που πήραν ηπαρίνη (3,8% έναντι 5,9%). Στη μελέτη PRISM – PLUS συμμετείχαν 1.570 ασθενείς που πήραν tirofiban και ηπαρίνη ή μόνο ηπαρίνη. Η χορήγηση του φαρμάκου διαρκούσε 73h και εάν στη διάρκεια αυτή γινόταν αγγειοπλαστική, η χορήγηση παρατεινόταν για 12 έως 24h επιπλέον. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική μείωση της συχνότητας ισχαιμικών επεισοδίων στους ασθενείς που πήραν tirofiban και ηπαρίνη, σε σχέση με αυτούς που πήραν μόνο ηπαρίνη (12,9% έναντι 17,9%, $p = 0,004$). Τέλος, η δράση του lamifiban διερευνήθηκε στη μελέτη PARAGON. Η μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2.282 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου, έδειξε μία σχετική, 9-10% μείωση των θανάτων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου στους ασθενείς που πήραν lamifiban, στις 30 ημέρες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Στους 6 μήνες όμως μετά, η ευεργετική επίδραση της χορήγησης του φαρμάκου ήταν σημαντική αφού παρατηρήθηκε μεγάλη μείωση, περίπου 40%, των θανάτων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η σημαντικότερη επιπλοκή στις μελέτες με αγγειοπλαστική και ασταθή στηθάγχη, όπως φαίνεται παραπάνω, είναι οι σοβαρές αιμορραγίες εξαιτίας της αδρανοποίησης των αιμοπεταλίων^{9,10}.

Αντιπηκτικά

Ηπαρίνες: Μη κλασματοποιημένη (MKH) και χαμηλού μοριακού βάρους (XMBH). Η ηπαρίνη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Η MKH και η XMBH ασκούν την αντιπηκτική δράση τους έμμεσα, ενεργοποιώντας την αντιθρομβίνη. Η αλληλαντίδραση με την αντιθρομβίνη γίνεται μέσω της μοναδικής πεντασακχαριδικής σειράς που κατανέμεται τυχαία στις αλυσίδες της ηπαρίνης. Δέσμευση του πεντασακχάρου με την αντιθρομβίνη προκαλεί διαμορφωτικές μεταβολές στην αντιθρομβίνη που επιταχύνει την αλληλαντίδραση με τη θρομβίνη και τον ενεργοποιημένο παράγοντα X (Xa) κατά 1.000 φορές. Η κύρια διαφορά μεταξύ MKH και XMBH είναι σχετική ανασταλτική δράση στον παράγοντα Xa και στη θρομβίνη. Η MKH έχει ισοδύναμη δράση έναντι του παράγοντα Xa και έναντι της θρομβίνης, ενώ η XMBH μόνο κατά του παράγοντα Xa.

Παρά την ευρεία χρήση της, η κλασική ηπαρίνη έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Η αντιπηκτική δράση της έχει ευρεία διακύμανση που οφείλεται στη μεγάλη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περιορισμένη και αβέβαιη και επειδή συχνά προκαλεί μικρή ή μεγάλη αντιπηκτικότητα, χρειάζεται συνεχή παρακολούθηση του aPTT και αναπροσαρμογές των δόσεων. Έτσι, η αντιπηκτική δράση της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το βάρος, τις συνήθειες του καπνίσματος και τη νεφρική λειτουργία. Η ηπαρίνη αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη και όχι αυτή που είναι δεσμευμένη με ινική. Η ισχαιμία μπορεί να υποτροπιάσει νωρίς μετά τη διακοπή, πιθανόν λόγω επιταχυνόμενης παραγωγής θρομ-

βίνης και ενεργοποίησης των AMΠ. Ο αιμοπεταλιακός παράγων 4 που αφθονεί στα ενεργοποιημένα AMΠ εξουδετερώνει τις δράσεις της αντιθρομβίνης και του αντι-παράγοντα Xa. Οι αιμορραγικές επιπλοκές δεν οφείλονται μόνο στην αντιθρομβωτική δράση της, αλλά και στη δράση της στη λειτουργικότητα των AMΠ και τη διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος. Τέλος, 3% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με ηπαρίνη, εμφάνιζαν αυτοάνοση θρομβοπενία, που συχνά επιπλέκεται από επέκταση του προϋπάρχοντος θρόμβου ή εμφάνιση νέων θρόμβων.

Οι XMBH έχουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και μικρότερη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος της ηπαρίνης. Δεσμεύονται λιγότερο με τον AMΠ παράγοντα 4 και προκαλούν λιγότερο συχνά θρομβοκυτταροπενία.

Τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες συνέκριναν τις XMBH σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που θεραπεύονταν με ασπιρίνη. Στην πρώτη συγκρίθηκε με placebo και στις άλλες δύο με MKH. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι οι XMBH είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικές με την κλασική ηπαρίνη στην ασταθή στηθάγχη, αλλά είναι πιο βολικές γιατί δεν είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του aPTT.

Αντιπηκτικά

Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης. Η θρομβίνη θεωρείται η βάση για το σχηματισμό, την ανάπτυξη, τη διατήρηση και την οργανοποίηση του θρόμβου. Άμεση αναστολή με r-hirudin, και όχι με ηπαρίνη, αποκλείει αυτές τις διεργασίες και καταλήγει σε διάλυση του θρόμβου. Αιτίες για την ισχυρή προστατευτική δράση της ιρουδίνης έναντι της ηπαρίνης μπορεί να σχετίζεται με την ενεργό δέσμευση της ιρουδίνης με την ινική και τις ουσίες του αρτηριακού τοιχώματος, που προκαλούν διαμορφωτικές μεταβολές στη θρομβίνη, αλλά φτωχή σύνδεση με το σύμπλεγμα ηπαρίνη

(αντιθρομβίνη III) και όχι μεταβολές στη δέσμευση από την ιρουδίνη. Επιπλέον εκκρίσεις από τα AMΠ και ο σχηματισμός ινικής προκαλούν φυσικούς αναστολείς δράσεως ηπαρίνης αλλά όχι έναντι της ιρουδίνης. Σημαντικά ποσά θρομβίνης παραμένουν δεσμευμένα στην ινική του θρόμβου. Η ηπαρίνη είναι 20-50 φορές λιγότερο δραστήρια από την ιρουδίνη στην αναχαίτιση θρομβίνης δεσμευμένης στην ινική συγκριτικά με θρομβίνη σε διάλυτη. Αυτό πιθανά συμβαίνει γιατί οι υποδοχείς στην ινική-δεσμευμένη θρομβίνη καλύπτονται για δέσμευση από την ηπαρίνη/αντιθρομβίνη III. Επιπλέον, ο AMΠ παράγων 4 και το παραγόμενο της ινικής μονομερές II εμποδίζουν την ηπαρίνη και την ηπαρίνη/αντιθρομβίνη III.

Στη περίπτωση της αγγειοπλαστικής, η θρομβίνη παίζει ρόλο και στην αξεία απόφραξη και την όψιμη επαναστένωση.

Η ιρουδίνη (πολυπεπτιδίο από 65 αμινοξέα) είναι το πρωτότυπο των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Σε μελέτη ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η

ιρουδίνη είχε ελαφρά υπεροχή έναντι της ηπαρίνης και ειδικά στη μείωση του κινδύνου του μη θανατηφόρου ΕΜ και σε ασθενείς χωρίς ανύψωση του ST¹².

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι σήμερα τα

οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελούν μία συχνή κλινική κατάσταση με συνεχή αυξανόμενη συχνότητα και με σοβαρή πρόγνωση. Σήμερα έχουν διερευνηθεί όλοι οι υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ενώ σημαντική πρόοδος υπάρχει και στην φαρμακευτική της αντιμετώπιση.

Πίνακας 1. Κλινικές μελέτες χρήσης αναστολέων υποδοχέων IIb/IIIa

Παράγων	Αγγειοπλαστική/stent	Ασταθής στηθάγχη	Έμφραγμα
Tirofiban	RESTORE	PRISM, PRISM – PLUS	--
Abciximab	EPIC, EPICG, RAPPORT, CAPTURE	--	TAMI, TIMI-14, SPEED
Eptifibatide	EREASER, IMPACT II, ESPRIT	PURSUIT	IMPACT AMI
Lamifiban	--	PARAGON	PARADIGM, PARAGON

Βιβλιογραφία

1. WHO – MONICA Project: Myocardial infarction and coronary deaths in WHO Monica Project. *Circulation* 1994;90:583-91
2. Topol EJ. Towards a new frontier in myocardial perfusion therapy. *Circulation* 1998;97:218-218.
3. Gandhi MM.: Clinical epidemiology of coronary heart disease in the UK. *Br. J. Hosp. Med.* 1997;58:23-27.
4. Fuster V., Badmon L., Badimon JJ., Chesebro JH.: The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes, *N Engl. J Med* 1992;326:242-250.
5. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
6. Lefkovits J., Plow EF., Topol EJ. Platelet glycoprotein lib/IIIa receptors in cardiovascular medicine *N Engl. J Med* 1995;332:1553-1559.
7. Fitzgerald DJ, Roy L., Catella F., Fitzgerald GA.: Platelet activation in unstable coronary disease. *N. Engl. J Med.* 1986;315:983-989.
8. Δ.Φ. Κόκκινος. Οξέα ισχαιμικά σύνδρομα, ιατρικές εξελίξεις 1999, Ιούνιος σελ. 11-12.
9. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997;349:1429-1435.
10. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibitor of the platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl. J Med.* 1998;339:436-443.
11. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl. J Med.* 1997;337:668-698.
12. The Gusto Investigators. A combination of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl. J Med* 1996;335:775-782.

