

ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ & ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μαριάντος Γεράσιμος
ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ
Οκτώβρης 2008

ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

1. Σταθεροποίηση του ασθενούς.
2. Αντιμετώπιση της υπολειπόμενης ισχαιμίας.
3. Μακροπρόθεσμη δευτερογενής πρόληψη της ΣΝ.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Therapeutic Options

- Anti-ischaemic agents
- Anti-coagulants
 - UFH or LMWHs
 - Fondaparinux
 - Bivalirudin
- Anti-platelet agents
 - ASA
 - Clopidogrel
 - IIb/IIIa Inhibitors
- Revascularisation

• ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

§ Χρησιμοποιούνται β-αναστολείς, νιτρώδη, ανταγωνιστές ασβεστίου.

§ Αυτά τα φάρμακα, πρωτίστως, μειώνουν τη μυοκαρδιακή απαίτηση σε O_2 αλλά έχουν επίδραση και στην παρεμπόδιση της ρήξης της πλάκας και την σταθεροποίηση του ασθενούς.

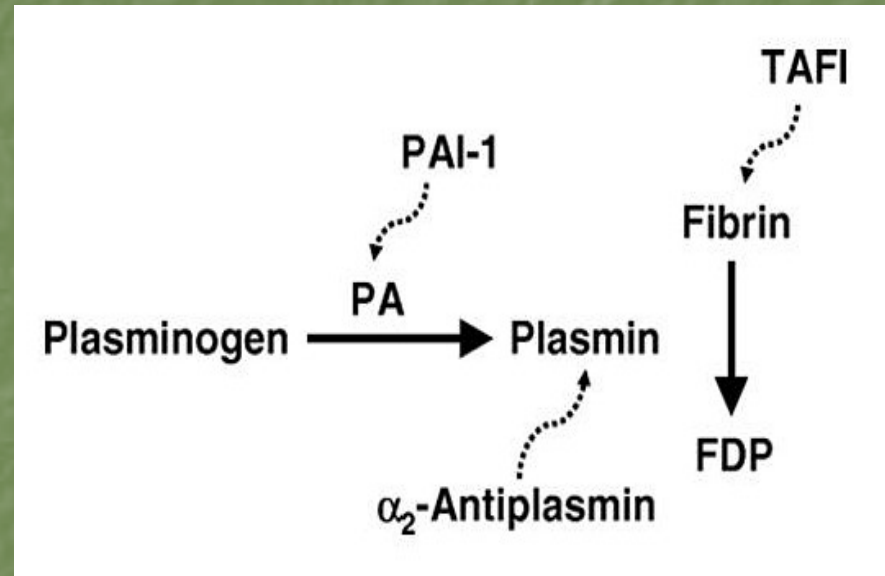
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- § Χρησιμοποιούνται αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.
- § Είναι χρήσιμη για την αποφυγή περαιτέρω θρόμβωσης και για να επιτραπεί η **ενδογενής ινωδόλυση** να διαλύσει το θρόμβο και να μειώσει το βαθμό της στεφανιαίας στένωσης.
- § Συνεχίζεται μακροπρόθεσμα για να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης μελλοντικών επεισοδίων ή για να αποτραπεί η πρόοδος σε ολική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας, ή και για τα δύο.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- υ Διαδερμική αγγειοπλαστική (PTCA).
- υ Χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG).



PA:Ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου

FDP:Διαλυτά ινωδοπεπτίδια

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ

- α Οι ασθενείς με **UA/NSTEMI** θα πρέπει να εισάγονται σε κρεβάτι με συνεχή ΗΚΓ παρακολούθηση. Αυτή είναι χρήσιμη για την ανίχνευση καρδιακών αρρυθμιών και την εκτίμηση τυχόν ασυμπτωματικών αποκλίσεων του ST ως δείκτες ισχαιμίας.
- α Ο ασθενής νοσηλεύεται σε ήσυχο περιβάλλον για να αποφεύγονται συγκινησιακά ερεθίσματα.
- α Η κίνηση επιτρέπεται όσο είναι ανεκτή, αν ο ασθενής είναι σταθερός και χωρίς επαναλαμβανόμενο πόνο στο στήθος για τουλάχιστον 12 ώρες.
- α Συνιστάται η παροχή συμπληρωματικού O₂ μόνο σε ασθενείς με κυάνωση, εκτενείς ρόγχους ή όταν ο κορεσμός του O₂ πέφτει κάτω από 92%.
- α Η ανακούφιση του πόνου στο στήθος είναι ένας αρχικός στόχος της θεραπείας. Σε ασθενείς με επίμονο πόνο παρά τη θεραπεία με νιτρώδη και β-blockers συνιστάται θειική μορφίνη 1-5mg i.v.
- § Η μορφίνη εκτός απ' την αναλγητική και αγχολυτική δράση της, προκαλεί και διαστολή των φλεβών και έτσι μειώνει το προφόρτιο επιδρώντας ευεργετικά στο μυοκάρδιο.
- § Σε ασθενείς με **αντενδείξεις** (υπόταση, προηγούμενη αλλεργία) χρησιμοποιούμε πεθιδίνη.
- § Αν αναπτυχθεί υπόταση μετά την χορήγηση «Μ», συνιστάται κατάκλιση και χορήγηση υγρών i.v για την αποκατάσταση της ΑΠ.
- § Αν αναπτυχθεί αναπνευστική καταστολή, χορηγούμε ναλοξόνη 0,4 με 2mg.

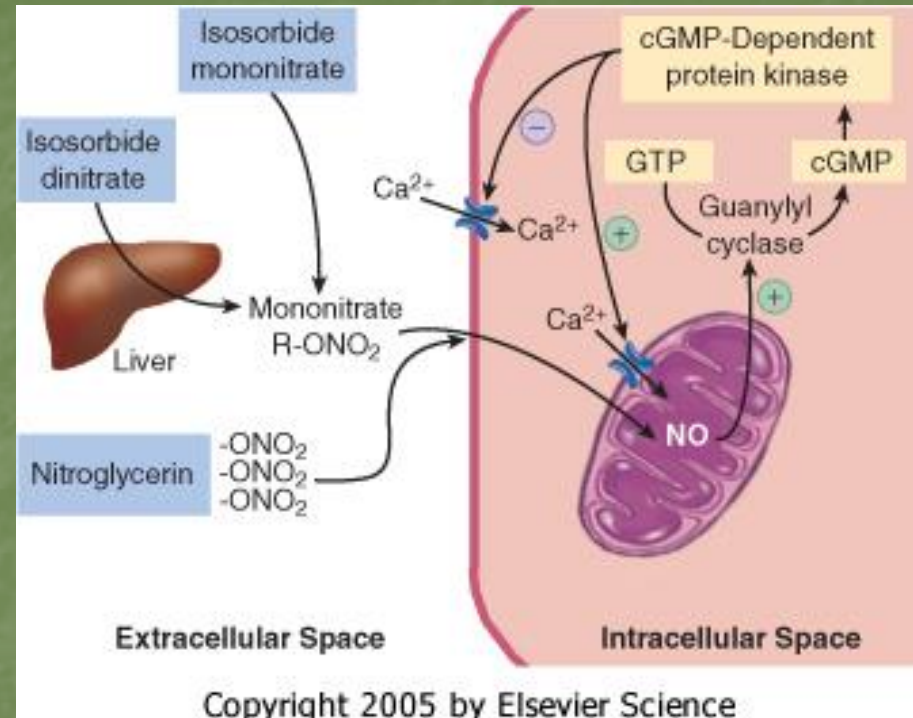
ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

ΝΙΤΡΩΔΗ

v

Είναι μη ενδοθηλιοεξαρτώμενες αγγειοδιασταλτικές ουσίες που:

1. Αυξάνουν την μυοκαρδιακή ροή.
2. Μειώνουν τις απαιτήσεις O_2 στο μυοκάρδιο λόγω μείωσης του προφόρτιου μέσω διαστολής των φλεβών και έτσι ελαττώνεται η τοιχωματική τάση στην αριστερή κοιλία.



Mechanism of action of nitrates. Evidence exists that biotransformation of mononitrates occurs through action of mitochondrial aldehyde reductase producing nitric oxide (NO). NO activates soluble guanylyl cyclase, resulting in increased production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). The second messenger cGMP reduces cytoplasmic calcium (Ca²⁺) by inhibiting inflow and stimulating mitochondrial uptake of calcium, thus mediating relaxation of smooth muscle cells and causing vasodilation. Isosorbide dinitrate is metabolized by the liver, whereas the liver is bypassed by mononitrates. GTP = guanosine triphosphate. R-ONO₂ = mononitrate.

ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

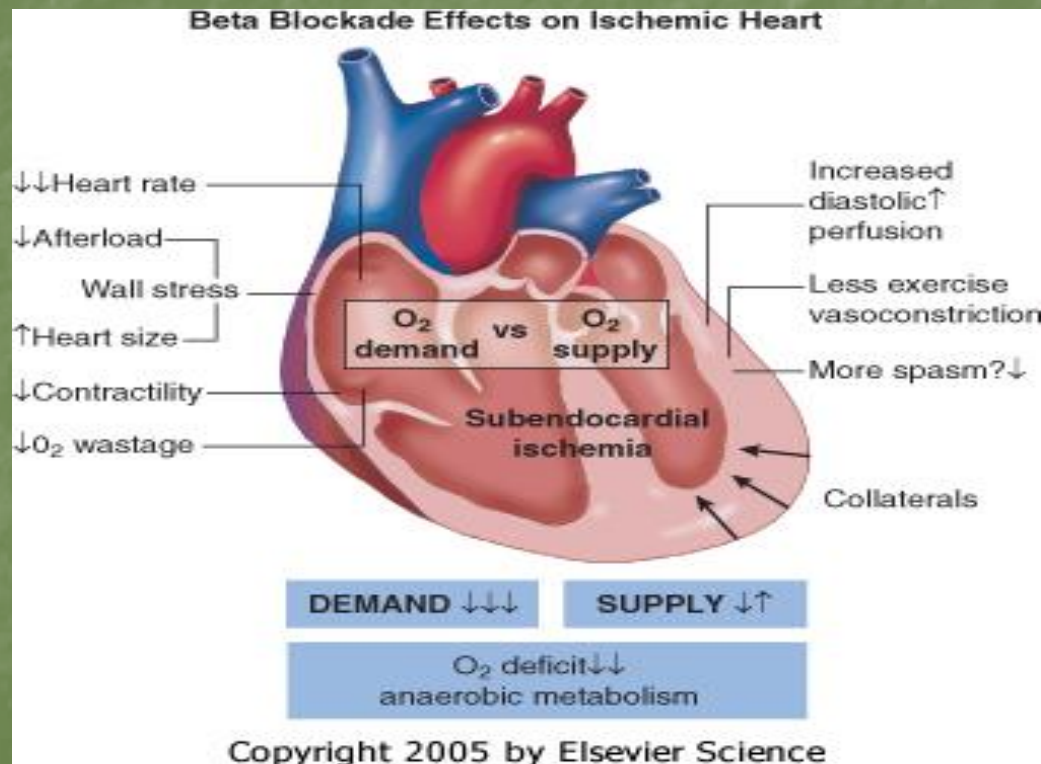
ΝΙΤΡΩΔΗ

- ✓ Θα πρέπει αρχικά να δοθούν υπογλωσσίως.
- ✓ Αν ο πόνος επιμένει, παρά και την έναρξη των β-blockers, τότε χορηγούμε NTL i.v. 5-10μg/min.
- ✓ Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί κατά 10μg/min κάθε 3 με 5 λεπτά μέχρι να ανακουφιστούν τα συμπτώματα ή να πέσει η SBP < 100mmHg.
- ✓ Μια δόση 200μg/min γενικά θεωρείται ως μέγιστη.
- ✓ **Αντενδείξεις** στη χρήση NTL είναι η υπόταση και η χρήση **Viagra** ή σχετικών σκευασμάτων τις τελευταίες 48 ώρες.
- ✓ Τοπικά (Tts) ή νιτρώδη per os μπορούν να αντικαταστήσουν την i.v. χορήγηση NTL, αν ο ασθενής δεν έχει πόνο μέσα στις προηγούμενες 12-24 ώρες.
- ✓ Θα πρέπει να υπάρχει ένα διάστημα 8-10 ωρών χωρίς νιτρώδη για την αποφυγή ανάπτυξης ανοχής.
- ✓ Στις έρευνες **GISSI-3** & **ISIS-4** δεν παρατηρήθηκε ευνοϊκό όφελος στη θνησιμότητα στο συνολικό πληθυσμό ή στην υποομάδα των ασθενών με **NSTEMI**, συνεπώς, ο στόχος της θεραπείας με νιτρώδη είναι απλά η ανακούφιση του πόνου.
- ✓ Η χρόνια θεραπεία με νιτρώδη μπορεί συχνά να αποφευχθεί και να χρησιμοποιούνται υπογλώσσια νιτρώδη για νέα επεισόδια πόνου.

ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

- ✓ Αρκετές έρευνες ελεγχόμενες με placebo στην **UA/NSTEMI** έχουν δείξει όφελος των β-αναστολέων στη μείωση υποτροπιάζοντος ΕΜ, στη μείωση της εμφραγματικής περιοχής και στη θνητότητα.
- ✓ Αν η ισχαιμία και ο πόνος στο στήθος συνεχίζονται μετά την χορήγηση NTL, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αρχικά i.v. χορήγηση β-αναστολέων, ακολουθούμενη από χορήγηση per os.



Effects of beta blockade on the ischemic heart. Beta blockade has a beneficial effect on ischemic myocardium unless (1) the preload rises substantially as in left-sided heart failure or (2) vasospastic angina is present, in which case spasm may be promoted in some patients.

ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

- ✓ Χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς με **UA/NSTEMI** που δεν έχουν τις ακόλουθες **αντενδείξεις**:
 - § Βραδυκαρδία.
 - § Υψηλού βαθμού κ-κ αποκλεισμό.
 - § Επίμονη υπόταση.
 - § Γνωστή συστολική δυσλειτουργία με Ο.Π.Ο.
 - § Ιστορικό βρογχόσπασμου.

- ✓ Ένα μειωμένο EF έχει γίνει πλέον ένδειξη για χρόνια β-αναστολή, αλλά η δόση πρέπει να τιτλοποιηθεί προσεκτικά και η i.v. χορήγηση πρέπει να αποφευχθεί.

- ✓ Οι β-αναστολείς με ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, όπως η πινδολόλη (**Visken**) δεν θα πρέπει να επιλέγονται.

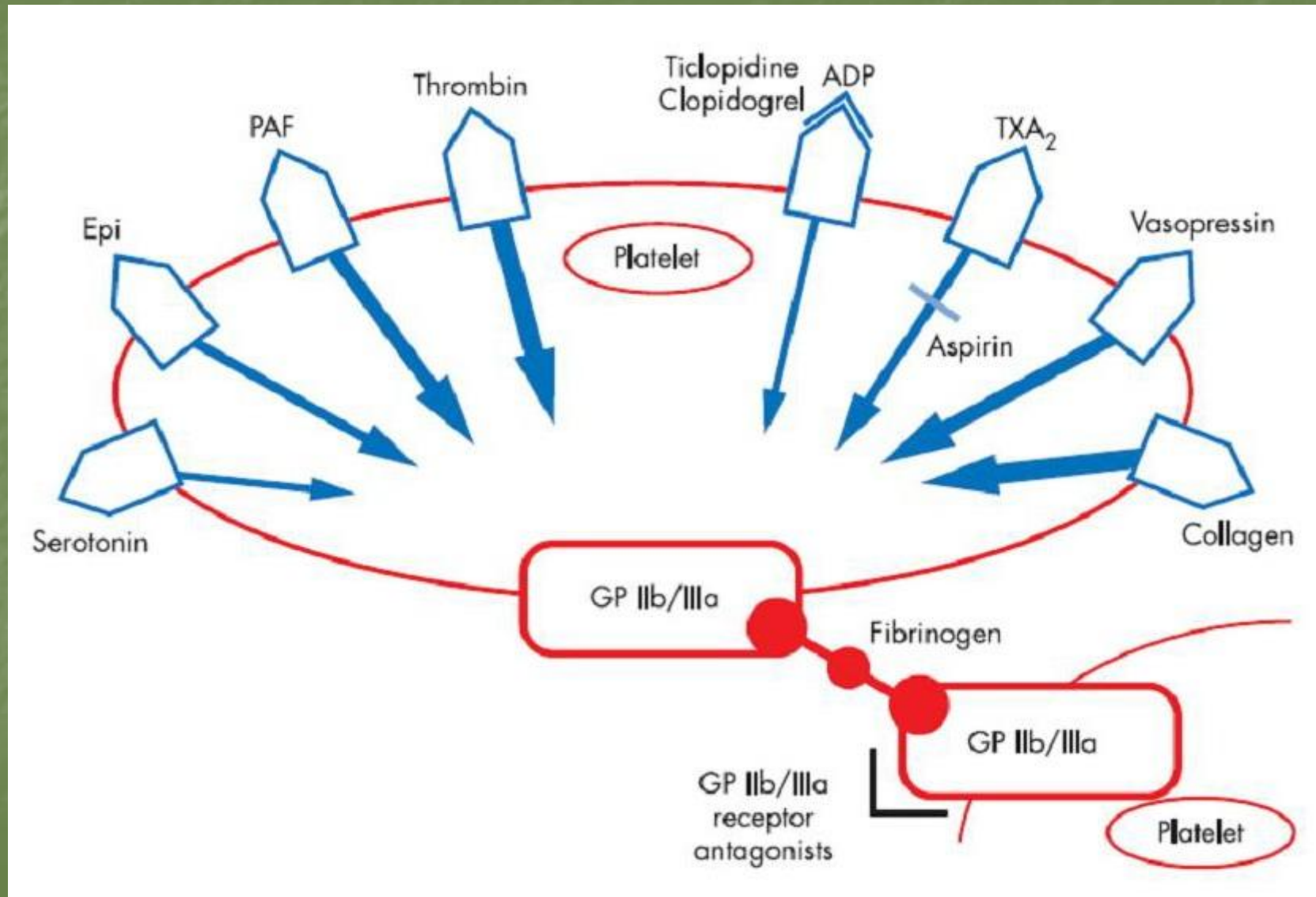
- ✓ Πρώτης εκλογής φάρμακα είναι οι β1 εκλεκτικοί αποκλειστές όπως: Εσμολόλη (**Breviblock**), ατενολόλη (**Tenormin, Neocardon**), μετοπρολόλη (**Lopresor**), νεμπιβολόλη (**Lobivon**), κ.α.

ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

- Έχουν αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις και μειώνουν την ΑΠ, ενώ **οι μη διυδροπυριδίνες**, όπως η διλτιαζέμη (**Tildiem, Dipen**) και η βεραπαμίλη (**Isoptin**), μειώνουν επίσης και την καρδιακή συχνότητα.
- Συνιστώνται μόνο για ασθενείς που έχουν επίμονη ισχαιμία μετά από θεραπεία με τη μέγιστη δόση νιτρωδών και β-αναστολέων ή για ασθενείς με αντενδείξεις στη β-αναστολή.
- Σε πρόσφατες μελέτες, μόνο η βεραπαμίλη έδειξε τάση για μείωση του ποσοστού του επανεμφράγματος, αλλά στις μεταanalύσεις δεν διαπιστώθηκε όφελος στη θνησιμότητα.
- Μάλιστα σε ασθενείς με OEM με αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία ή συμφορητική Κ.Α., παρατηρήθηκε μια επιβλαβής επίδραση της διλτιαζέμης.

Ενεργοποίηση του PLT

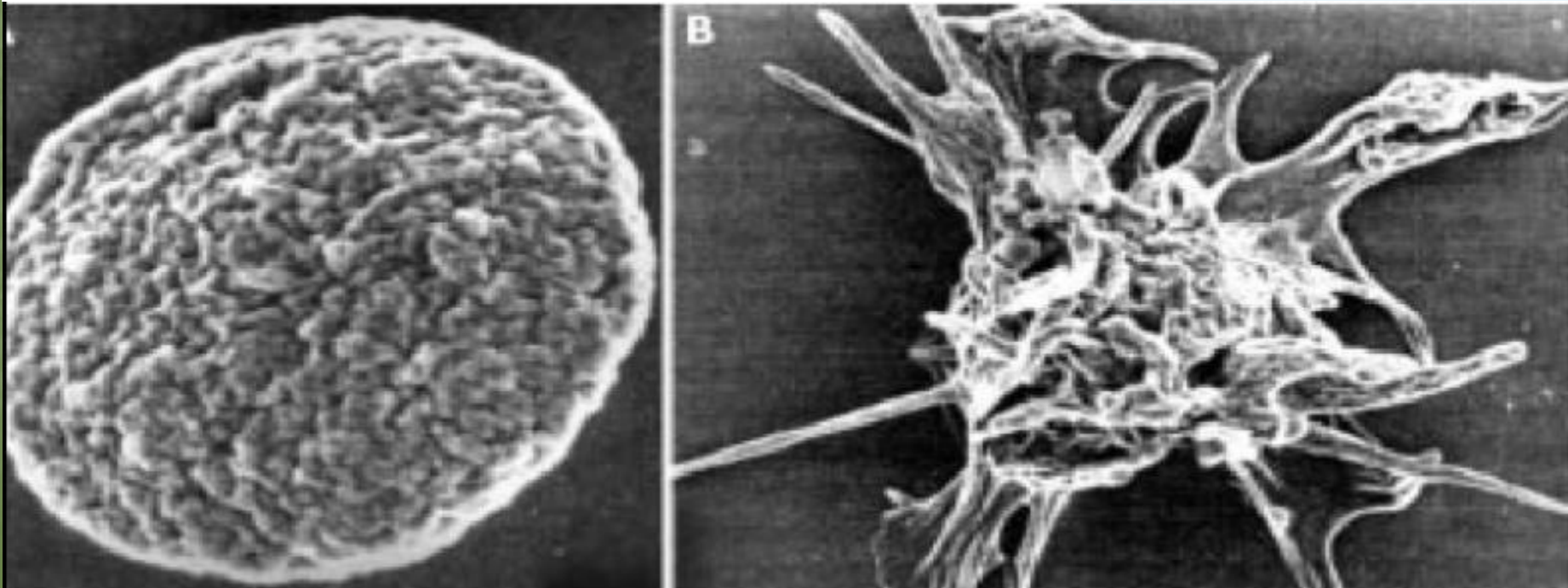


Ενεργοποίηση του PLT

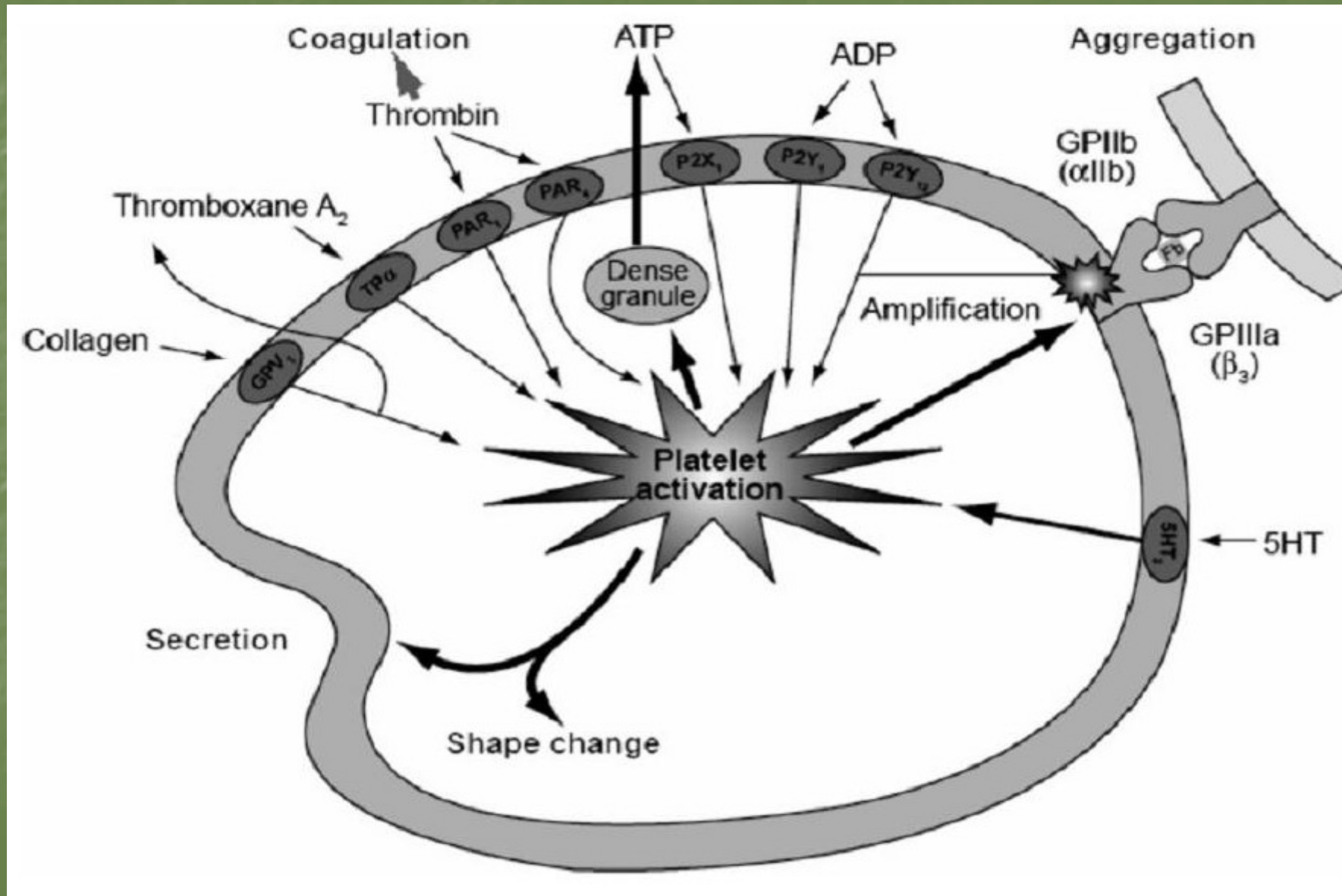
In the case of vascular endothelial damage, the first haemostatic reaction is vasoconstriction. Thereafter, the platelets come into action and the coagulation system is activated. Through disruption of the endothelial layer of the vessel wall, tissue factor is exposed, initiating the coagulation cascade, resulting in thrombin formation. Also subendothelial collagen and Von Willebrand factor are exposed to the flowing blood. Following this event, platelets start to adhere to collagen and Von Willebrand factor through their respective receptors, forming a platelet monolayer covering the damaged part of the vessel wall. This monolayer serves as a base for thrombin generation and platelet aggregation. Adhered platelets undergo shape change, form podocytes, and start to secrete thromboxane A₂ (TXA₂) and their granule contents, such as adenosine diphosphate (ADP). Through their specific receptors on the platelet surface, thrombin, TXA₂, ADP and other substances help recruit and further activate platelets at the site of endothelial damage. Activated platelets express the glycoprotein IIb/IIIa receptor, which is the receptor for fibrinogen. This receptor is essential for irreversible aggregation for which fibrinogen serves as the glue between the platelets (fig 1).

Table 1. Platelet Storage Granule Content

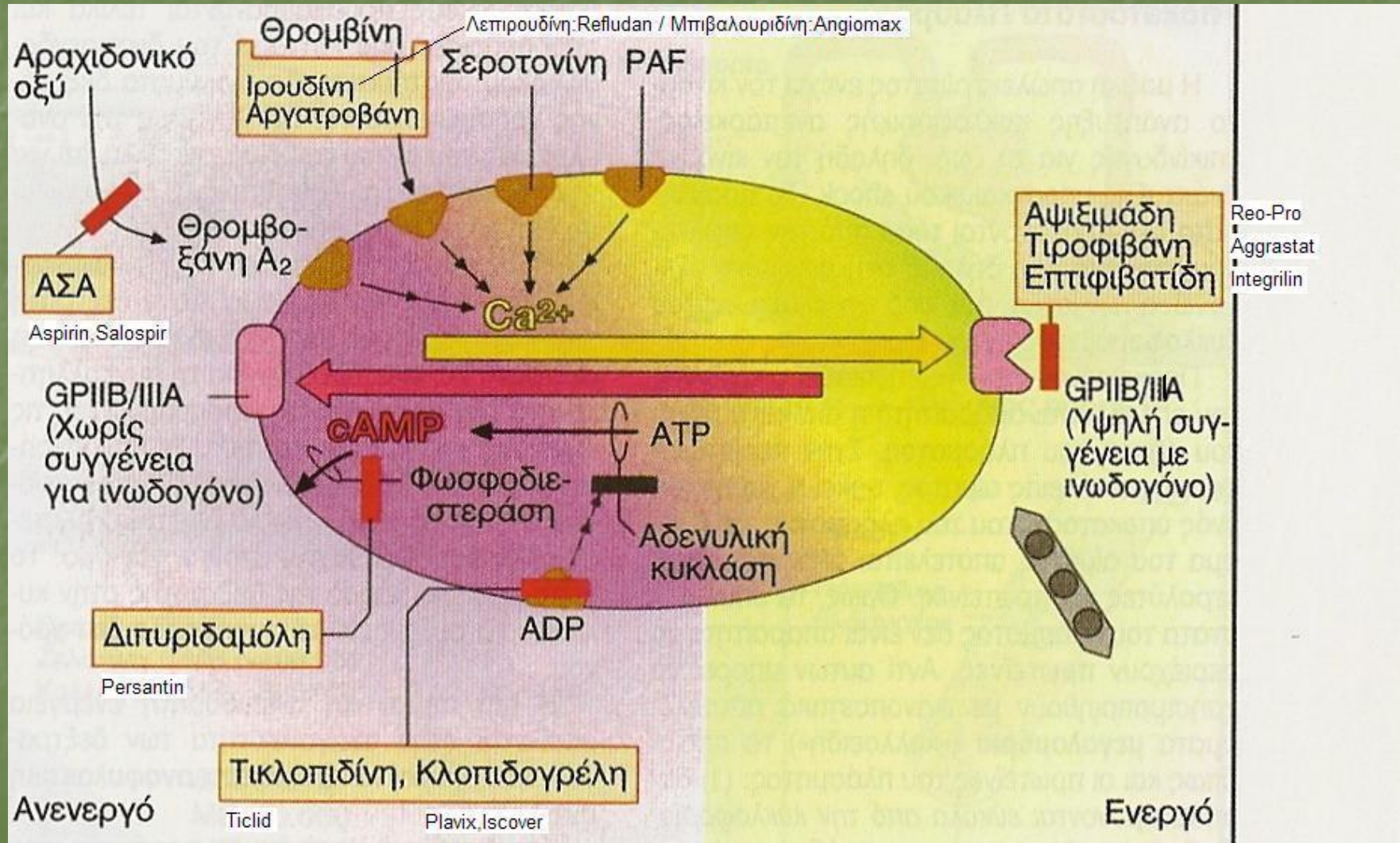
Alpha granule	Dense body
<ul style="list-style-type: none">• P-Selectin• Growth factors (PDGF, TGFβ)• Fibrinogen• Factor V• Receptors (GP IIb/IIIa; GPIbIX; GPIV, GpV)• Platelet factor 4• vWf• Fibronectin• Vitronectin• Osteonectin (SPARC)	<ul style="list-style-type: none">• Adenosine nucleotides (ADP, ATP)• Serotonin
	Lysosome
	<ul style="list-style-type: none">• Hydrolases• LAMP 1/2
	Microperoxisome
	<ul style="list-style-type: none">• Catalase



Targets for anti-PLT therapy



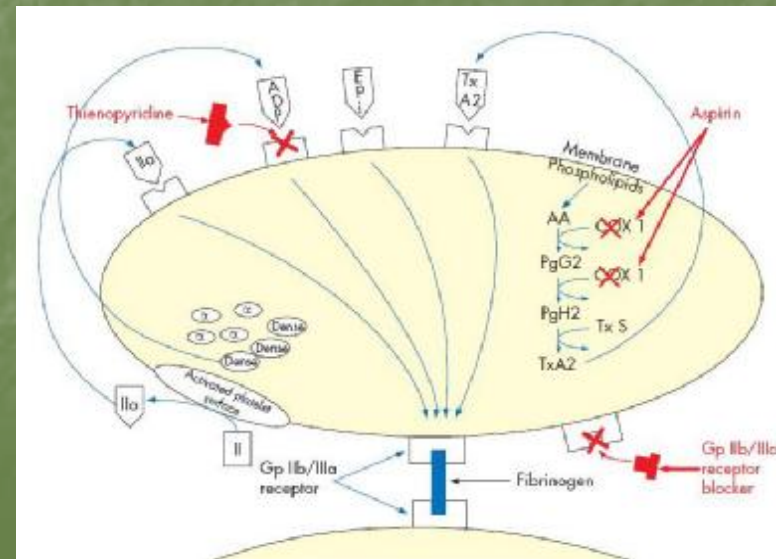
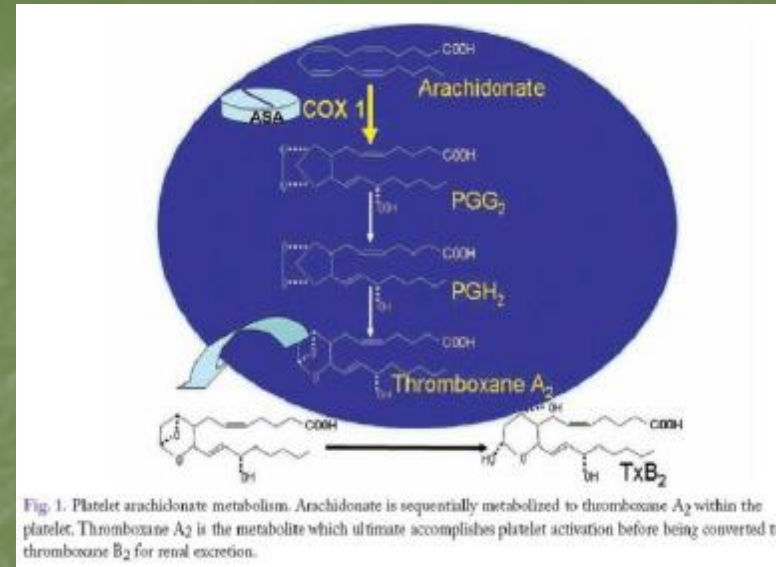
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ



ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

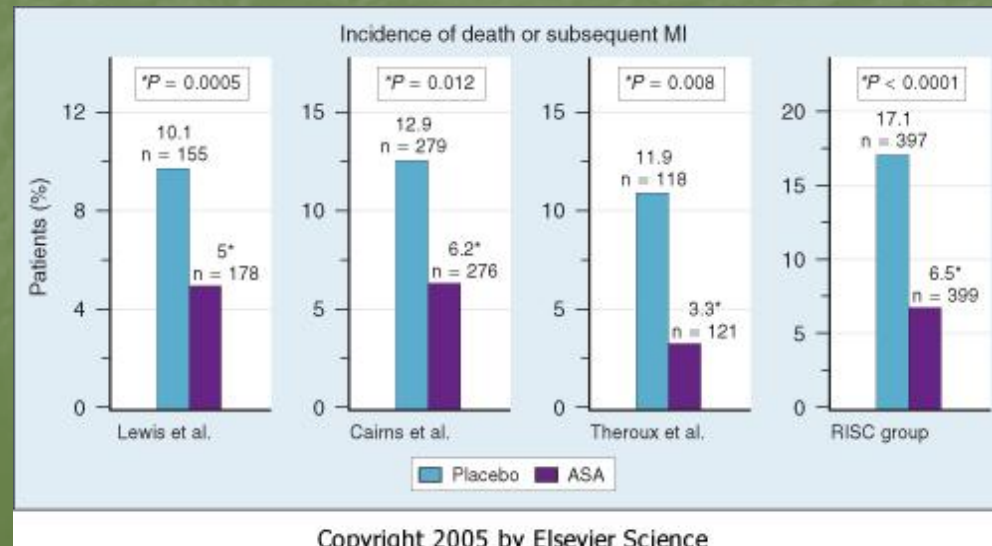
- ✓ Ακετυλοποιεί μη αναστρέψιμα την κυκλοοξυγονάση-1, αναστέλλοντας έτσι τη σύνθεση θρομβοξάνης A_2 από τα PLT.
- ✓ Μειώνοντας το ποσό της TxA_2 που απελευθερώνεται και που θα δρούσε για να ενεργοποιήσει άλλα PLT, αυτή η επίδραση μειώνει τη συνολική αιμοπεταλιακή συσσώρευση στο σημείο του θρόμβου.
- ✓ Αυτή η αναστολή της COX-1 είναι μόνιμη και έτσι τα αντιαιμοπεταλιακά αποτελέσματα διαρκούν για όλη τη διάρκεια της ζωής των PLT, δηλαδή 7-10 μέρες.



ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

- ✓ Αρκετές μελέτες έχουν δείξει καθαρές ωφέλιμες επιδράσεις της ασπιρίνης, με περισσότερο από 50% μείωση στο κίνδυνο θανάτου ή ΕΜ σε ασθενείς που παρουσιάζονται με **UA/NSTEMI**.
- ✓ Το όφελος παρουσιάζεται από την 1η μέρα της θεραπείας.
- ✓ Οι δόσεις της ασπιρίνης στις 4 παρακάτω μελέτες ήταν: 325, 1300, 650 και 75mg αντίστοιχα, καταδεικνύοντας καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα, συνεπώς δεν υπάρχει σχέση δόσης και αποδοτικότητας της ασπιρίνης.



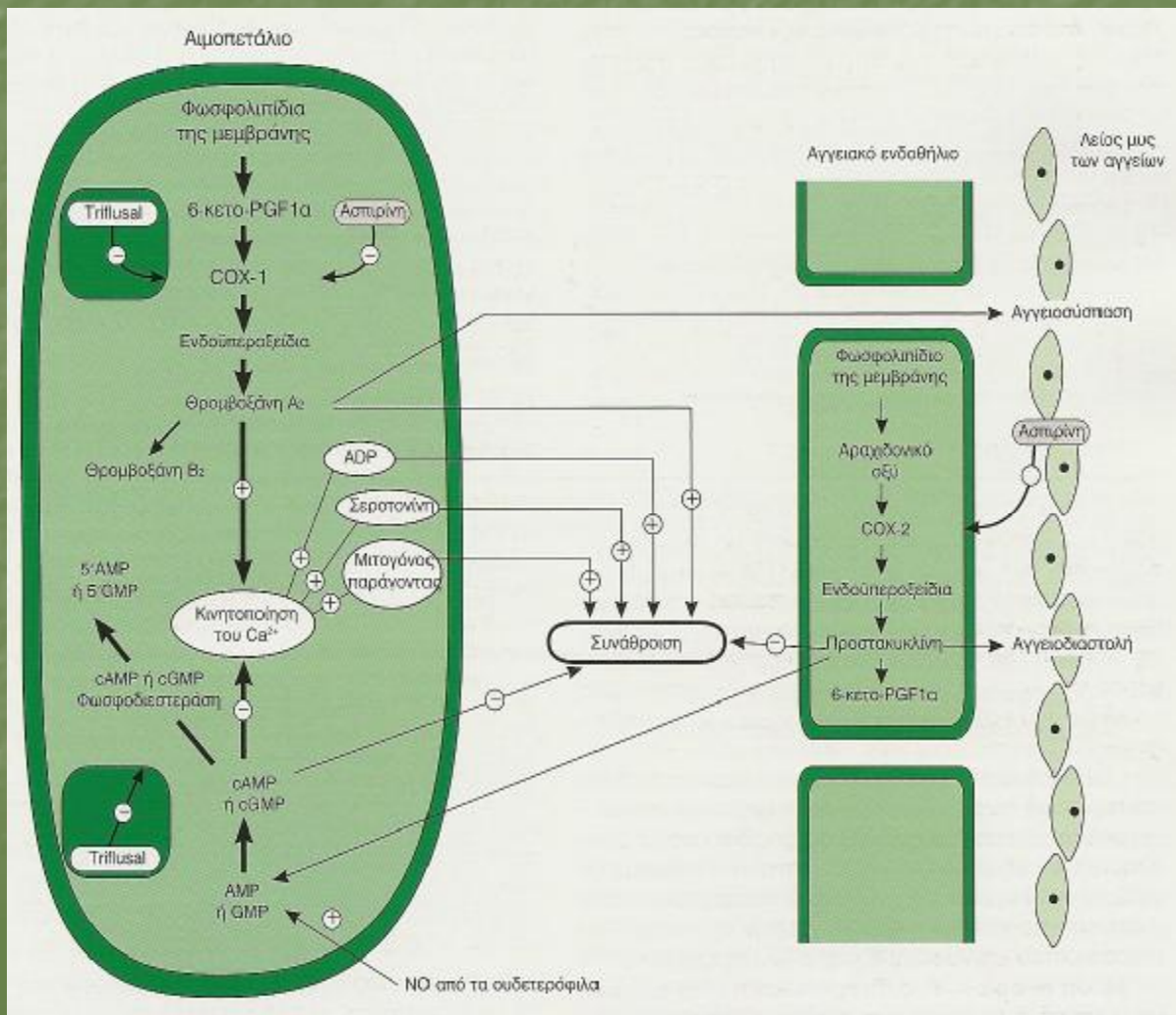
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

- ✓ Στην ISIS-2 μια δόση 160mg/day φάνηκε να έχει όφελος στη θνησιμότητα και αυτή η δόση είναι η ελάχιστη αρχική δόση που συνιστάται.
- ✓ Όσον αφορά την ασφάλεια (π.χ. γαστρεντερική αιμορραγία), 2 μελέτες παρατήρησης έχουν βρει ότι το ποσοστό αιμορραγίας είναι χαμηλότερο με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης απ'ότι με μέτριες (δηλ. 325mg/day).
- ✓ Έτσι, μετά από μια αρχική δόση 160-325mg, μια δόση 100mg/day φαίνεται να είναι κατάλληλη και για πρώιμη και για μακροχρόνια θεραπεία.
- ✓ Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έχει αναφερθεί αντίσταση στην ασπιρίνη. Έχει βρεθεί ότι 5-8% των ασθενών, έχουν ελάχιστη αναστολή της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης όταν θεραπεύονται με ασπιρίνη.
- ✓ Κλοπιδογρέλη συνιστάται στους ασθενείς με απόλυτες **αντενδείξεις** για τη χορήγηση ασπιρίνης, που είναι:
 - § Τεκμηριωμένη αλλεργία στην ασπιρίνη (π.χ. άσθμα).
 - § Ενεργή αιμορραγία.
 - § Γνωστή αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία.

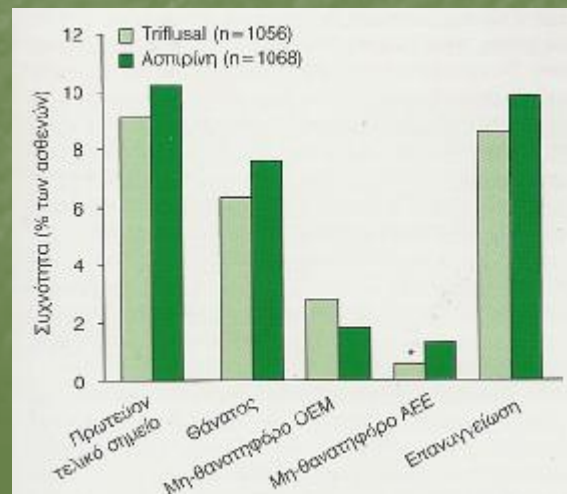
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η Τριφλουζάλη (**Aflen**), σταματά την COX-1 μόνο και την φωσφοδιεστεράση, και έτσι εκμεταλλεύεται και την αγγειοδιασταλτική δράση της προστακυκλίνης, αφού δεν σταματά την COX-2.



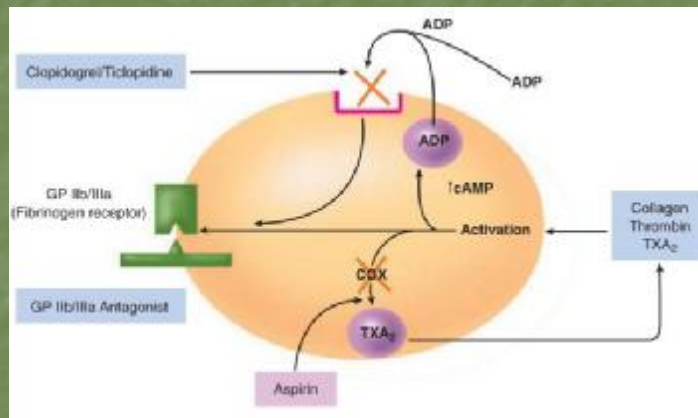
αφού δεν σταματά την COX-2.

Μελέτη TIM



ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ & ΤΙΚΛΟΠΙΔΙΝΗ

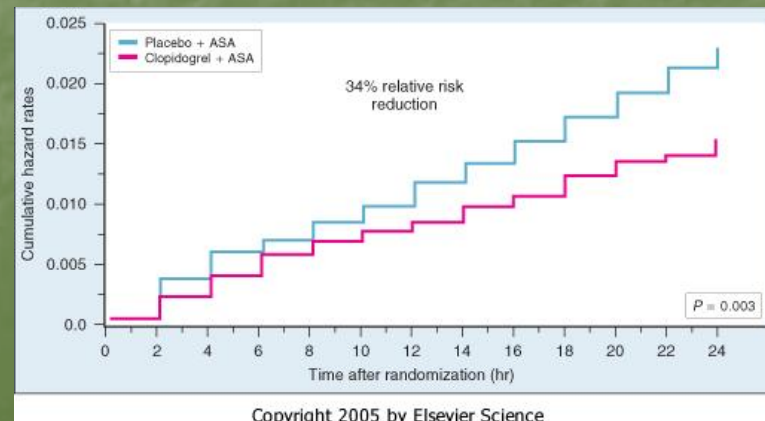


- ✚ Είναι παράγωγα θιενοπυριδίνης που αναστέλλουν την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, αυξάνουν το χρόνο αιμορραγίας και μειώνουν το ιξώδες του αίματος αναστέλλοντας τη δράση του ADP στους υποδοχείς των PLT, ειδικά στο P₂Y₁₂ τμήμα του ADP υποδοχέα.
- ✚ Το ADP ενεργοποιεί τα PLT αναστέλλοντας την αδενυλική κυκλάση, που προκαλεί ελάττωση της συγκέντρωσης του ATP.
- ✚ Τα υψηλά επίπεδα c-AMP που δημιουργούνται από αυτά τα φάρμακα, διατηρούν ανενεργό το PLT.
- ✚ Η αναστολή αυτού του υποδοχέα δεν αναστέλλει μόνο την επαγόμενη από το ADP ενεργοποίηση των PLT και την επακόλουθη συσσώρευση, αλλά μειώνει την ενεργοποίηση και από άλλα εξωτερικά ερεθίσματα (π.χ. Von Willebrand).

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ & ΤΙΚΛΟΠΙΔΙΝΗ

- Η τικλοπιδίνη (**Ticlid**), μειώνει κατά 46% το θάνατο και το ΕΜ σε ασθενείς με **UA/NSTEMI**, ωστόσο έχει πιθανές **επιπλοκές**: θρομβοπενία, ουδετεροπενία και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Έτσι, αν χρησιμοποιείται, συνιστάται για μικρές περιόδους (2-3 βδομάδες) και χρήζει εβδομαδιαίου έλεγχου του αριθμού των κυττάρων του αίματος.
- Η κλοπιδογρέλη (**Plavix, Iscover**), αναπτύχθηκε για την αποφυγή αυτών των επιπλοκών, με πολύ καλά αποτελέσματα.
- Η προσθήκη κλοπιδογρέλης στην ασπιρίνη μελετήθηκε στη μεγάλη έρευνα **CURE** (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*), στην οποία οι ασθενείς θεραπεύονταν με ασπιρίνη, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μια αρχική δόση 300mg κλοπιδογρέλης ακολουθούμενη από 75mg/d. Βρέθηκε μείωση στον καρδιαγγειακού κινδύνου, σε σύγκριση με μόνο την ασπιρίνη, το πρώτο 24ωρο.



ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

- ❖ Βρέθηκε και όφελος κατά την διάρκεια των πρώτων 30 ημερών, και μεταξύ 31 ημερών και 1 χρόνου.
- ❖ Το όφελος συνεχίστηκε και πέρα από την περίοδο του 1 χρόνου παρακολούθησης της μελέτης, συμφωνώντας με στοιχεία από τις έρευνες **CREDO** (*Clopidogrel for Recurrent Events During Observation*) & **CAPRIE** (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*).
- ❖ Στην έρευνα **PCI-CURE**, το όφελος της πρώιμης θεραπείας με κλοπιδογρέλη πριν την PCI, φάνηκε επίσης με μια μείωση 31% στα καρδιακά επεισόδια στις 30 μέρες και στον 1 χρόνο στους ασθενείς.

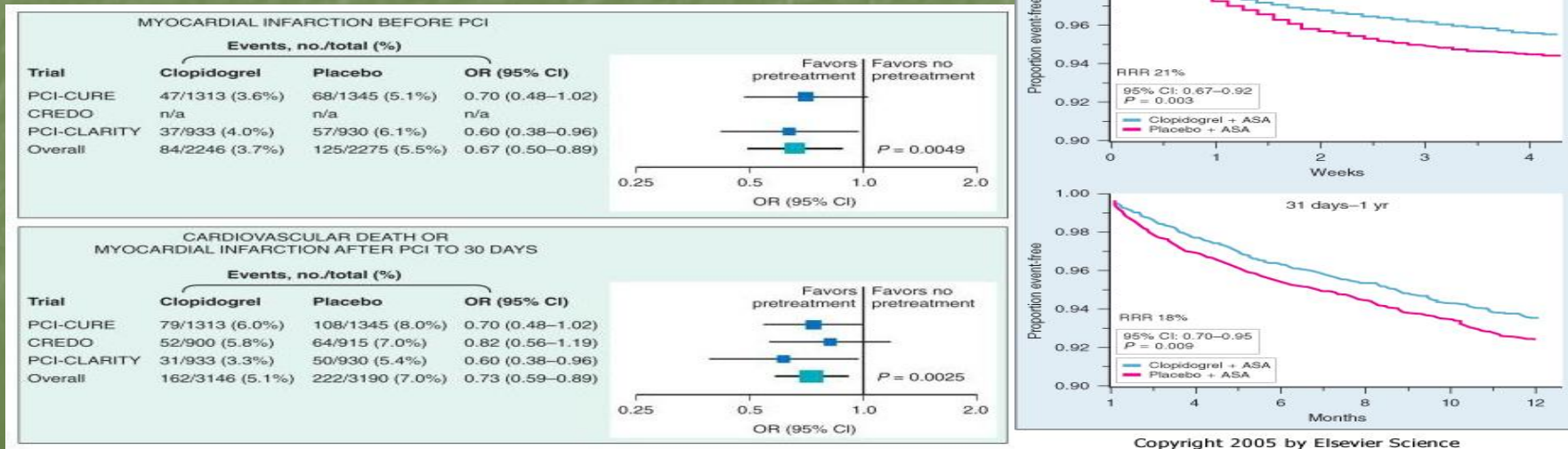


FIGURE 53-13 Meta-analysis of three trials evaluating clopidogrel pretreatment for percutaneous coronary intervention (PCI). CLARITY = Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction; CREDO = Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation; CURE = Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events; OR = odds ratio.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

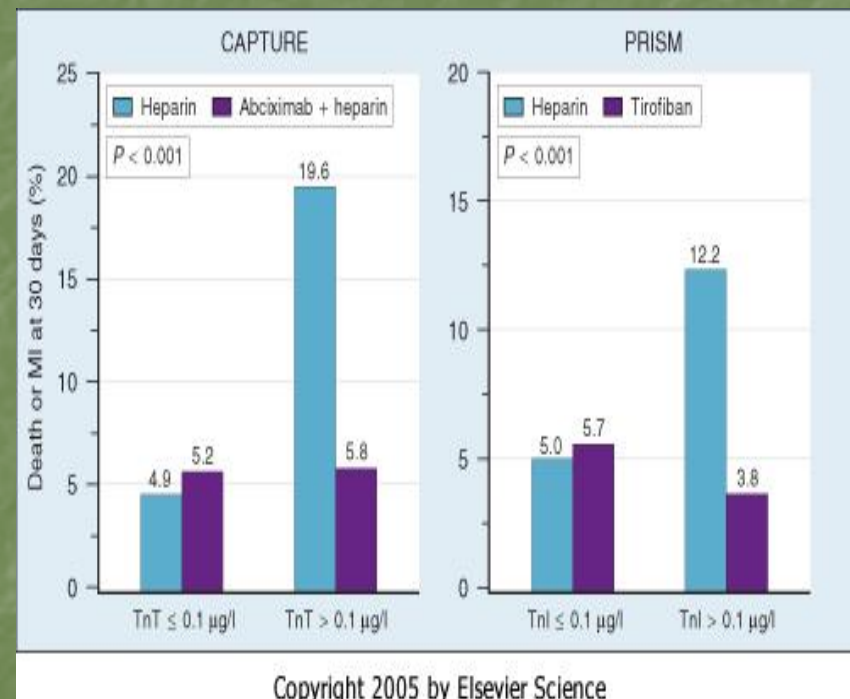
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

- ✚ Έχει βρεθεί ότι η χρήση μιας αρχικής δόσης κλοπιδογρέλης 600mg, επιτυγχάνει μια σταθερή αναστολή των PLT, μετά από μόλις 2 ώρες.
- ✚ Όπως και με την ασπιρίνη, έχουν ανιχνευθεί ασθενείς με αντίσταση «χαμηλής ανταπόκρισης» στην κλοπιδογρέλη.
- ✚ Χρειάζεται τακτικός έλεγχος για ενδεχόμενη θρομβοπενία.
- ✚ Συνιστάται λοιπόν μια αρχική δόση 300mg (σ'αυτούς που θα κάνουν PCI: 600mg), ακολουθούμενη από μια καθημερινή δόση 75mg για 1 χρόνο.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ IIb/IIIa

- ✓ Είναι μια δυναμική τάξη αντι-PLT φαρμάκων που δρουν εμποδίζοντας το τελικό κοινό μηχανισμό αιμοπεταλιακής συσσώρευσης, δηλ. την αλληλοσύνδεση των PLT μέσω ινώδογονου και του υποδοχέα GP IIb/IIIa.
- ✓ 3 ουσίες είναι προς το παρόν διαθέσιμες:
 1. Αμπσιξιμάμπη (Reo-pro): Είναι το Fab τμήμα ενός μονοκλωνικού αντισώματος, με μη εκλεκτική σύνδεση και δράση και σε άλλους υποδοχείς, με βραδεία αποκατάσταση της λειτουργικότητας των PLT μετά την διακοπή της χορήγησης. Μάλιστα, ενώ στη έρευνα CAPTURE φάνηκε όφελος της αμπσιξιμάμπης σε ασθενείς με **NSTEMI** αντιμετωπιζόμενο με **PTCA**, στην GUSTO-IV ACS δεν διαπιστώθηκε κανένα όφελος γι'αυτούς που σχεδιάζονταν μια πρώιμη συντηρητική στρατηγική, αλλά αντίθετα φάνηκε μια υψηλότερη πρώιμη θνητότητα.
 2. Τιροφιμπάνη (Aggrastat): Είναι ένα εννεάπεπτιδίο με εκλεκτική δράση και ταχεία αποκατάσταση της λειτουργικότητας των PLT. Στην μελέτη PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) βρέθηκε μείωση στον κίνδυνο θανάτου ή ΕΜ κατά 70% στους ασθενείς με **NSTEMI** που τους χορηγήθηκε τιροφιμπάνη σε σύγκριση με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με ηπαρίνη.

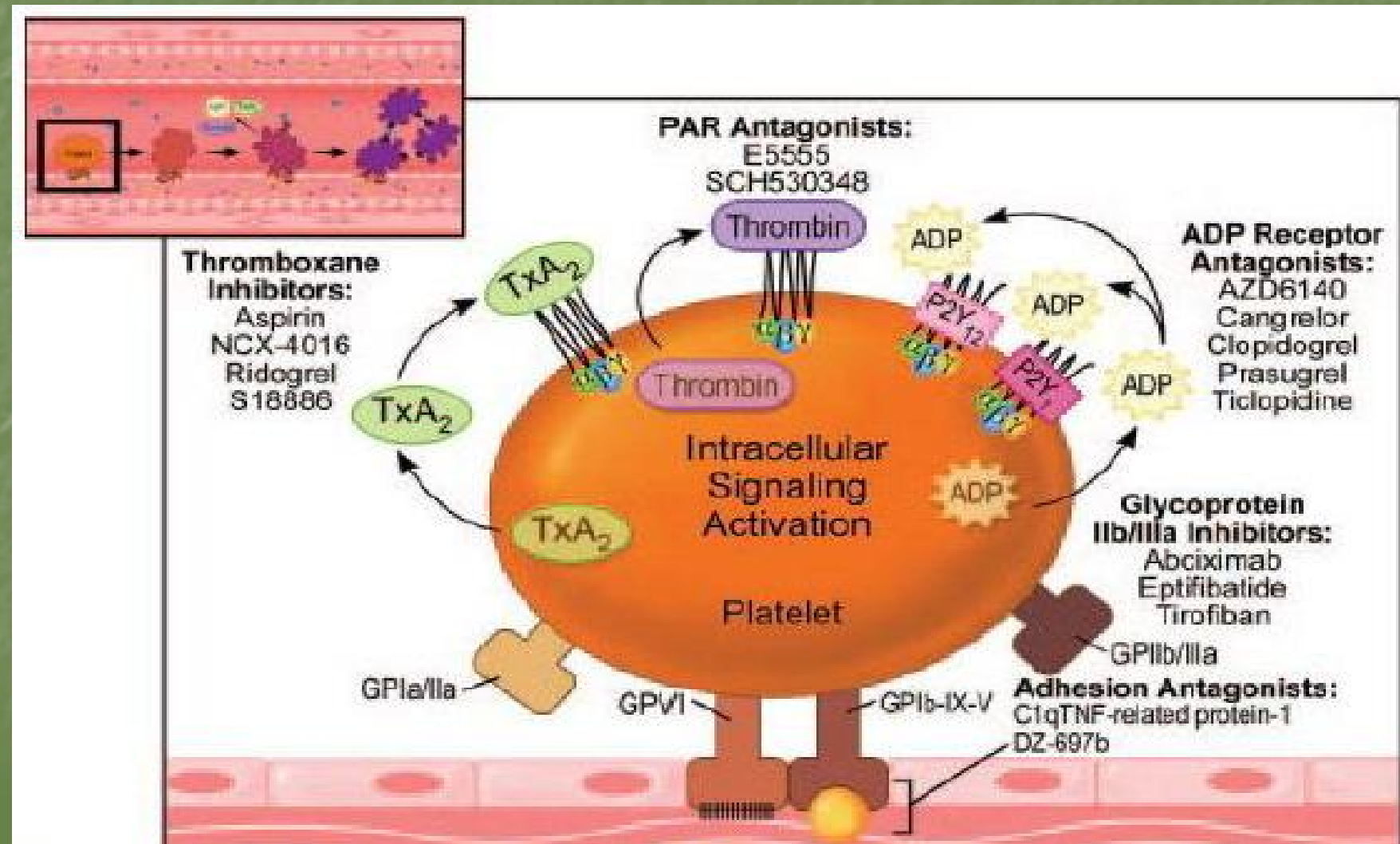


ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ IIb/IIIa

3. Επτιφιμπατίδη (Integrilin): Συνθετικό επταπεπτίδιο με εκλεκτική δράση και ταχεία αποκατάσταση της λειτουργικότητας των PLT.
 - ✓ Σύμφωνα με τις **κατευθυντήριες οδηγίες**:
 - ⊘ Χορηγούμε πρώιμα, στους ασθενείς μετρίου και υψηλού κινδύνου με **NSTEMI**, που θα αντιμετωπιστούν συντηρητικά, τιροφιμπάνη ή επτιφιμπατίδη.
 - ⊘ Αν αυτοί οι ασθενείς, μετά αντιμετωπιστούν με PCI, μετά την PCI θα τους χορηγηθεί πάλι το ίδιο φάρμακο.
 - ⊘ Η αμπσιξιμάμπη αντενδείκνυται σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται μόνο συντηρητικά.
 - ⊘ Χορηγείται μόνο σε ασθενείς που οδηγούνται πρώιμα σε PCI, αμέσως μετά την PCI.
- ✓ Η 1η γενιά αναστολέων IIb/IIIa per os δοκιμάστηκε σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ ή PCI. Η μακροχρόνια αγωγή δεν είχε κανένα όφελος και μια μετα-ανάλυση έδειξε αύξηση της θνητότητας σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (με ή χωρίς ασπιρίνη).

Τωρινά και μελλοντικά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα



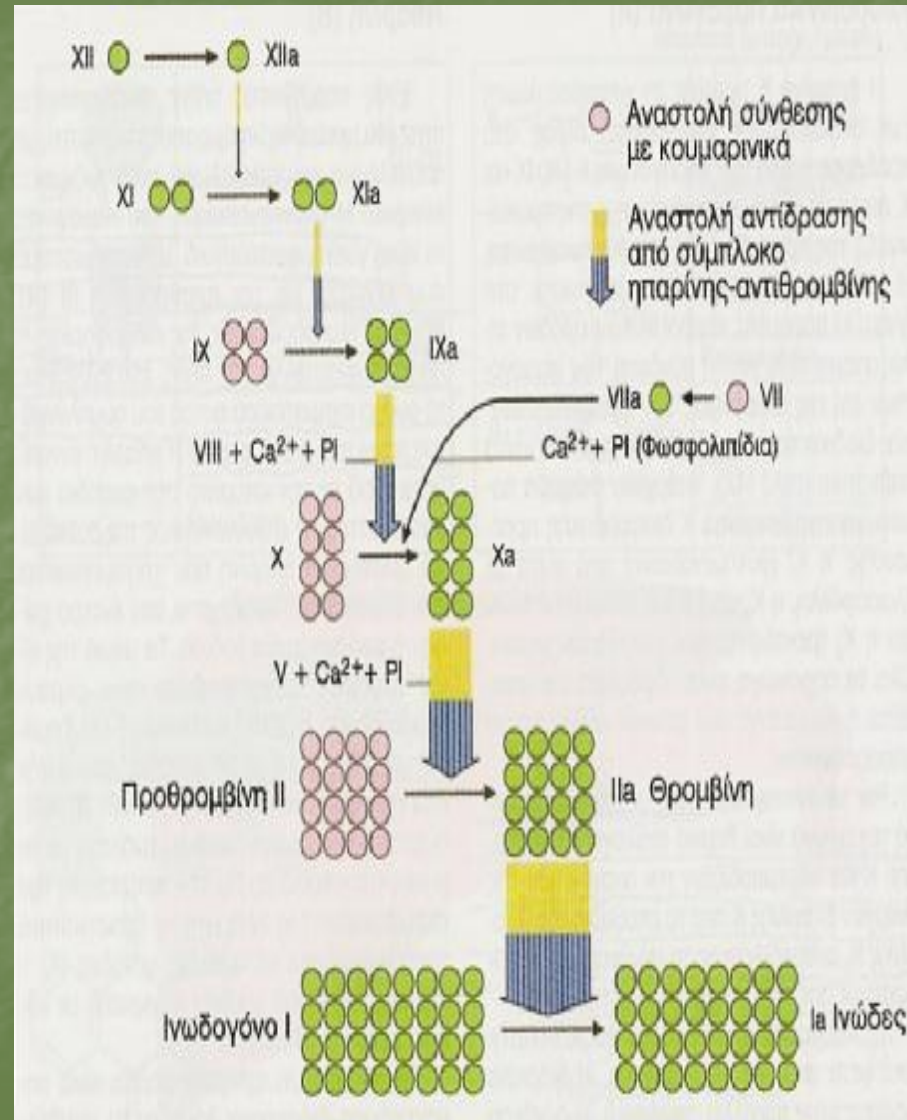
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- Οι φυσικές αντιπηκτικές ουσίες είναι κυρίως η αντιθρομβίνη III, με δράση κυρίως έναντι των παραγόντων IIa, Xa, IXa και οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου που ενεργοποιούν την ενδογενή ινωδόλυση.

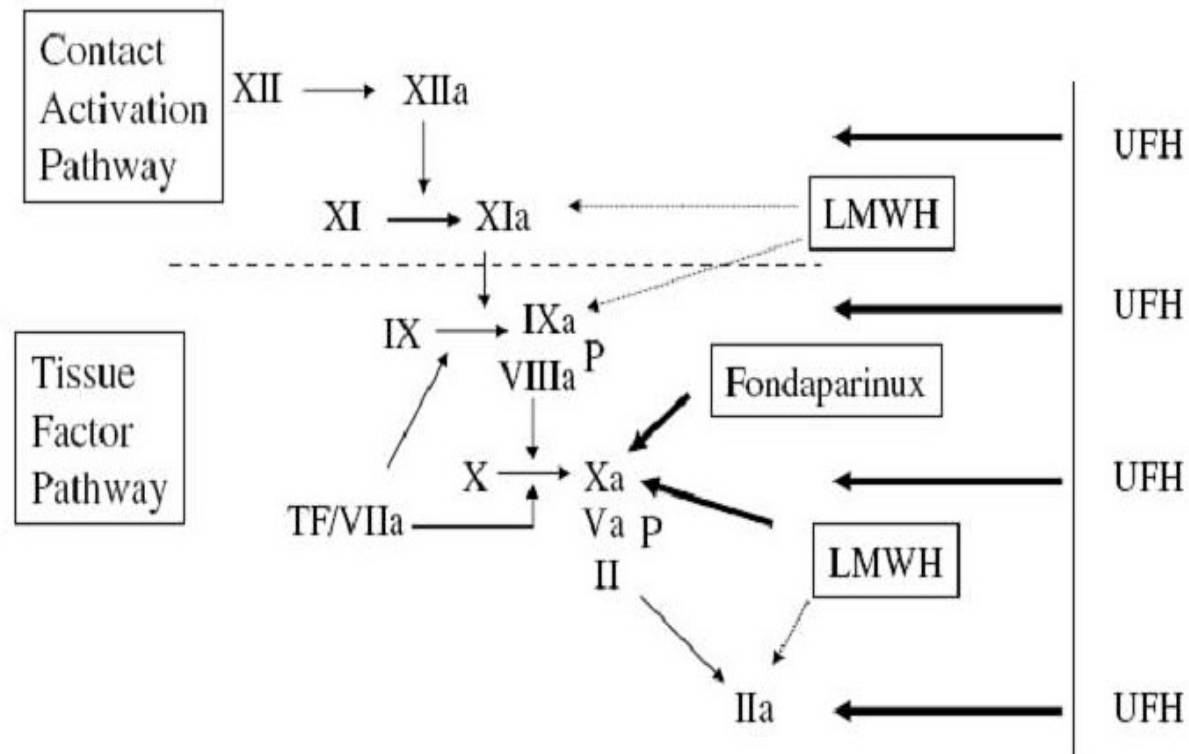
- Τα αντιθρομβινικά φάρμακα ενεργούν είτε ως έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, ενισχύοντας τη δράση της αντιθρομβίνης III (Ηπαρίνη, LMWH), είτε ως άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (Μπιβαλουριδίνη) ή του παράγοντα Xa (Fondaparinux).

- Τα θρομβολυτικά φάρμακα ενεργοποιούν το πλασμινογόνο.

- Οι αντιβιταμίνες K (κουμαρινικά) αναστέλλουν διάφορους παράγοντες στον καταρράκτη της πήξης (VII, IX, X, II) η παραγωγή των οποίων εξαρτάται απ'τη Vit. K.



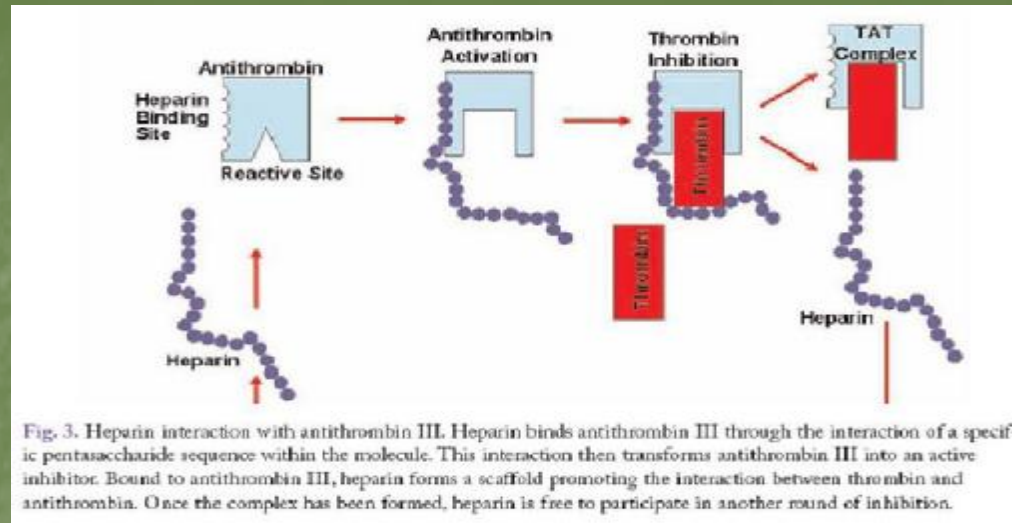
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Inhibition of the contact activation and tissue factor pathways by UFH and inhibition of the tissue activation pathway by LMWH and fondaparinux. Tissue factor pathway: initiation of coagulation is triggered by the tissue factor/factor VIIa complex (TF/VIIa), which activates factor IX (IX) and factor X (X). Contact activation pathway: initiation of coagulation is triggered by activation of factor XII (XIIa), which activates factor XI (XIa). Factor XIa activates factor IX, and activated factor IX (IXa) propagates coagulation by activating factor X in a reaction that utilizes activated factor VIII (VIIIa) as a cofactor. Activated factor X (Xa), with activated factor V (Va) as a cofactor, converts prothrombin (II) to thrombin (IIa). Thrombin then converts fibrinogen to fibrin. UFH targets steps in both the contact activation pathway (inactivates XIa and XIIa) and tissue factor pathway (inactivates IXa, Xa, and IIa). Fondaparinux modulates the tissue factor pathway by inactivating factor Xa. LMWH also modulates the tissue factor pathway by inactivating factor Xa and, to a lesser degree, factor IIa. LMWH exerts weak activity against the contact activation pathway. P indicates phospholipid surface; TF, tissue factor.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

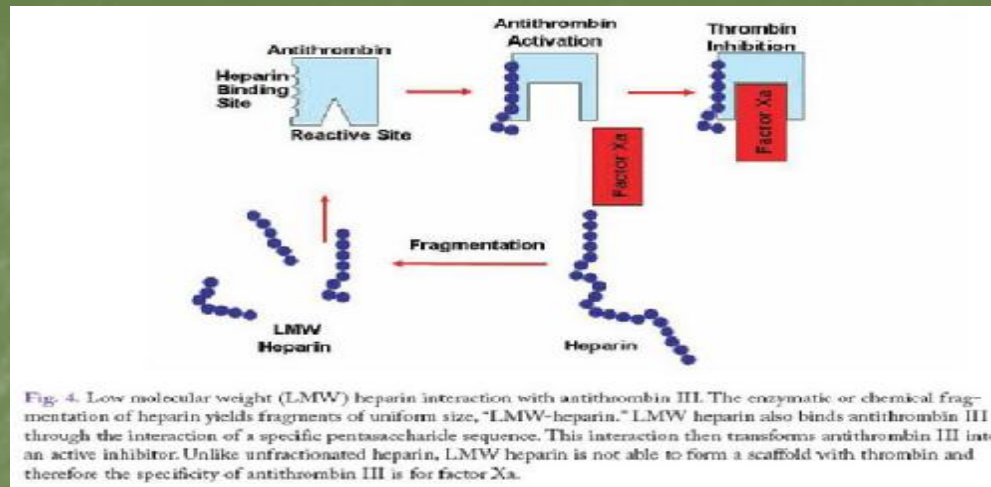
ΗΠΑΡΙΝΗ



- ∅ Μια μετανάλυση πολλών μελετών έδειξε μείωση κατά 33% της θνητότητας και του ΕΜ στους 6 και 12 μήνες.
- ∅ Η συνιστώμενη δόση i.v. bolus είναι 60 U/kg και σε στάγδην έγχυση 12 U/kg/h.
- ∅ Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) πρέπει να είναι 50-90sec. Περαιτέρω αύξηση αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγίες.
- ∅ Η χορήγηση πρέπει να γίνεται με αντλίες.
- ∅ Μπορεί όμως, να παρατηρηθεί ποικιλομορφία στην αντιπηκτική δράση της UFH, δηλ. αντίσταση στην ηπαρίνη. Προκαλείται λόγω προσκόλλησης της UFH σε παράγοντες που εκκρίνονται από τα PLT (PF4) και στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Σ'αυτήν την περίπτωση χρειάζεται τιτλοποίηση της δόσης για να επιτευχθεί το βέλτιστο επίπεδο αντιπηκτικότητας.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

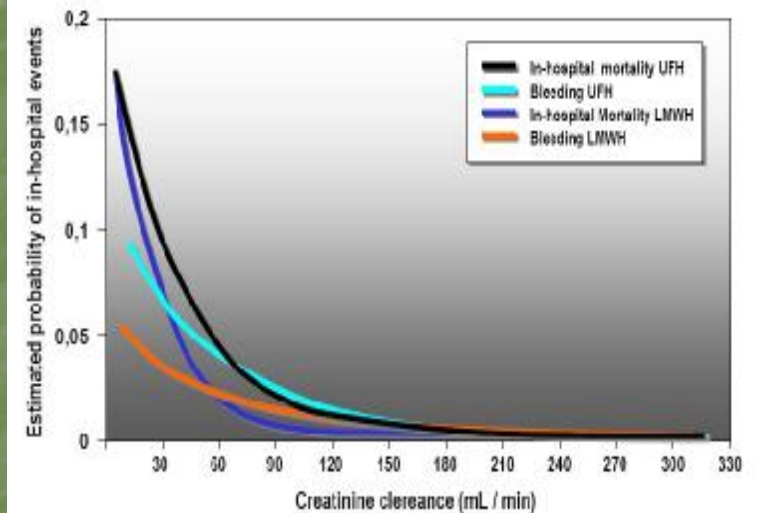
LMWH



- ✓ Έχουν ευρέως δοκιμαστεί ως ένα μέσο βελτίωσης της αντιπηκτικότητας με UFH.
- ✓ Συνδυάζουν αναστολή του παράγοντα IIa και Xa και έτσι αναστέλλουν και τη δράση και την παραγωγή θρομβίνης.
- ✓ Αποκτώνται από αποπολυμερισμό των κλασικών UFH και επιλογή αυτών που έχουν χαμηλότερο M.B.
- ✓ Σε σύγκριση με την UFH που έχει σχεδόν ισοδύναμη αντι-IIa και αντι-Xa δράση, οι LMWH έχουν αυξημένους λόγους αντι-IIa vs αντι-Xa δράση, είτε 2:1 η δαλτεπαρίνη (Fragmin), είτε 3,8:1 η ενοξαπαρίνη (Clexane).
- ✓ Τα πλεονεκτήματά τους σε σύγκριση με την UFH είναι:
 - Έχουν μεγαλύτερη αντι-Xa δράση άρα αναστέλλουν την παραγωγή θρομβίνης πιο αποτελεσματικά.
 - Δεν επηρεάζονται απ'τις πρωτεΐνες που παράγουν τα PLT.
 - Προκαλούν μεγαλύτερη αναστολή του TF.
 - Συνοδεύονται από μικρότερο ποσοστό θρομβοπενίας.
 - Χορηγούνται υποδορίως και δεν χρειάζεται έλεγχος του APTT.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

In-hospital Mortality or Bleeding According to the Level of CrCl in Patients Treated with UFH or LMWH



Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enox or UFH in NSTEMI-ACS

Death or MI at 30 Days

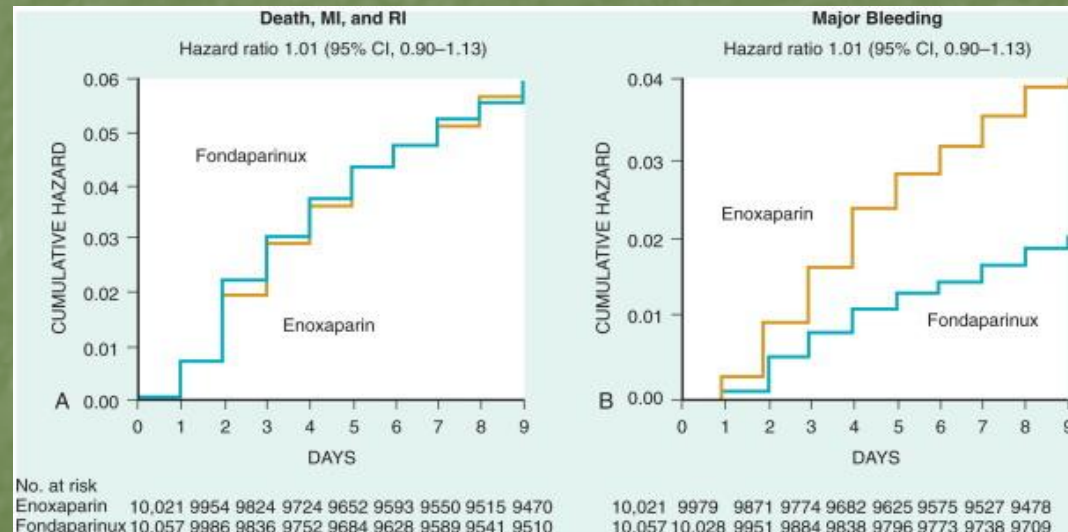
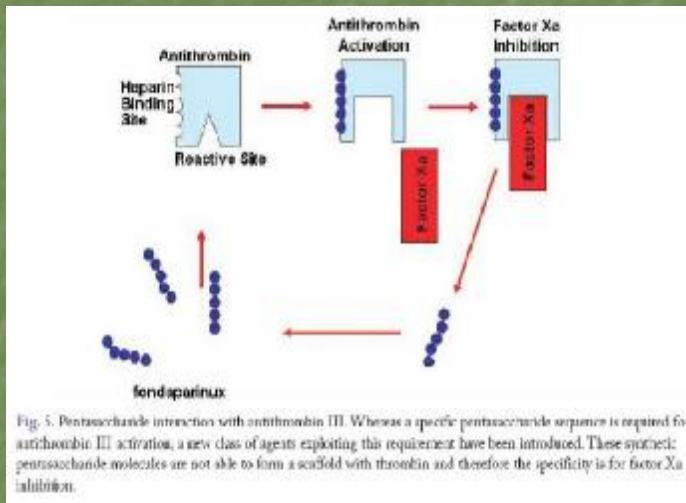
Trial	Events, No./Total (%)		OR (95% CI)	Favors	
	Enoxaparin	UFH		Enoxaparin	UFH
ESSENCE	94/1607 (5.8)	118/1564 (7.5)	0.76 (0.58-1.01)		
TIMI 11B	145/1953 (7.4)	163/1957 (8.6)	0.88 (0.70-1.11)		
ACUTE II	25/315 (7.9)	17/210 (8.1)	0.97 (0.51-1.83)		
INTERACT	19/380 (5.0)	33/366 (9.0)	0.54 (0.30-0.96)		
A to Z	137/1852 (7.4)	139/1768 (7.9)	0.94 (0.73-1.20)		
SYNERGY	696/4992 (14.0)	722/4982 (14.5)	0.96 (0.86-1.07)		
OVERALL	1116/11099 (10.1)	1192/10847 (11.0)	0.91 (0.83-0.99)		

- ✓ Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με ΧΝΑ και πρέπει να μειώνεται η δόση τους αν η GFR < 30ml/min.
- ✓ Σε μια μελέτη, βρέθηκε όφελος της ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με την τινζαπαρίνη (Innohep), και τελικά φαίνεται ότι είναι η LMWH επιλογής στους ασθενείς με **UA/NSTEMI**.
- ✓ Η συνιστώμενη δόση της ενοξαπαρίνης είναι 1mg/kg X 2.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

FONDAPARINUX

- Ø Επειδή ένα από τα φερόμενα πλεονεκτήματα των LMWH έναντι της UFH είναι η μεγαλύτερη αναστολή του Χα, η έρευνα προχώρησε σε καθαρούς αναστολείς του Χα.
- Ø Έτσι, δημιουργήθηκε το πεντασακχαρίδιο *fondaparinux* (Arixtra), που έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματικότερο από την ενοξαπαρίνη στην αποφυγή της εν τω βάθει θρόμβωσης.
- Ø Στην **OASIS-5** δοκιμάστηκε με επιτυχία και στους ασθενείς με **UA/NSTEMI** και μάλιστα πλεονεκτεί στο ότι προκαλεί λιγότερες αιμορραγίες.
- Ø Συνιστώμενη δόση είναι: 2,5mg/day.



Ο ρόλος της θρομβίνης

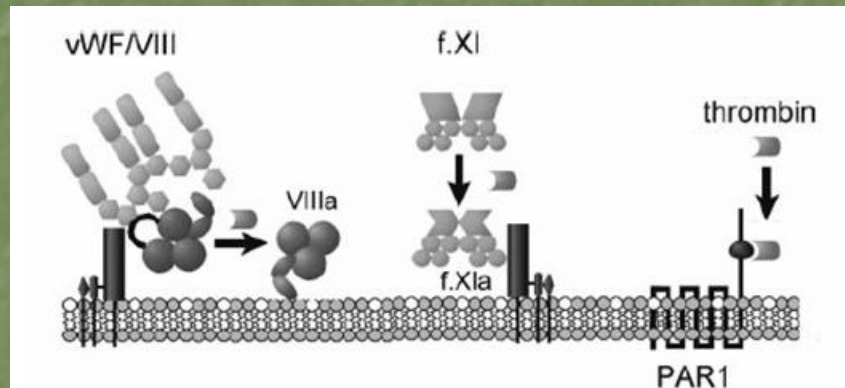


Figure 3. Roles of thrombin produced on the TF-bearing cell. Thrombin exosite 1 binds to a recognition site on platelet PAR-1, and the bound thrombin cleaves PAR-1, exposing a new amino terminal that binds to a recognition site within the 7-transmembrane domain. PAR-1 activation signals a number of platelet changes including degranulation of α granules, changes in surface phospholipid composition, and inside-out signaling that activated platelet glycoprotein IIb/IIIa. Thrombin also cleaves factor VIII from vWF, releasing it to bind to the platelet surface, and thrombin activates factor XI, which is bound to the platelet surface, probably through GP Ib.

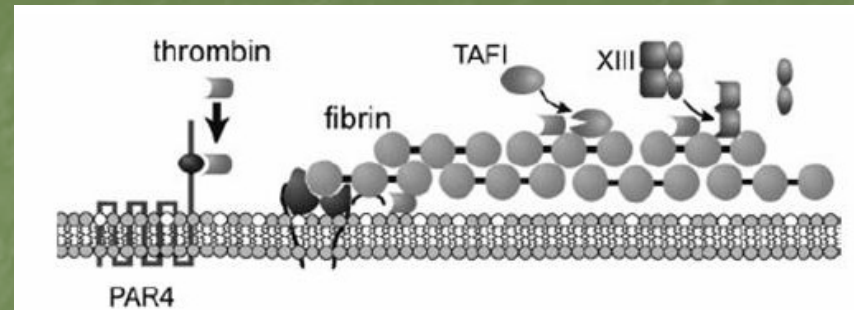
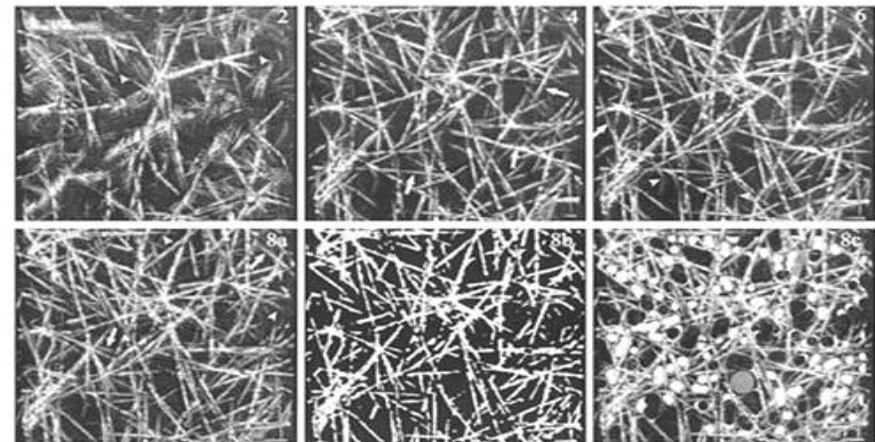


Figure 4. Roles of thrombin produced on the platelet surface. Thrombin cleaves fibrinopeptides A and B from fibrinogen (shown bound to glycoprotein IIb/IIIa), exposing recognition sites that polymerize the fibrinogen into fibrin strands. Thrombin binds to fibrin and is incorporated into the growing clot. Fibrin acts as a template to accelerate thrombin activation of TAFI. Also, thrombin cleaves factor XIII, releasing the 2 B chains from the 2 activated A chains that have transglutaminase activity. Also, thrombin binds to and cleaves PAR-4, exposing a new amino terminal that binds to a recognition site within the 7 transmembrane domain.

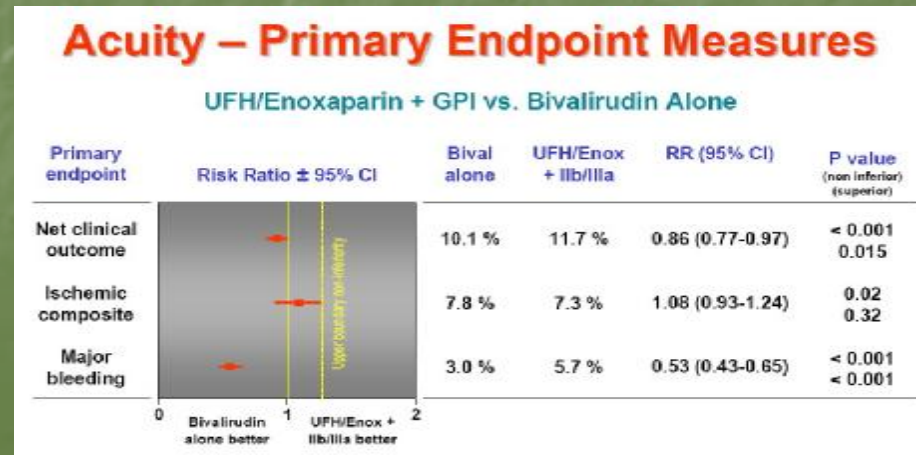


Πολυμερή του Ινώδους:

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

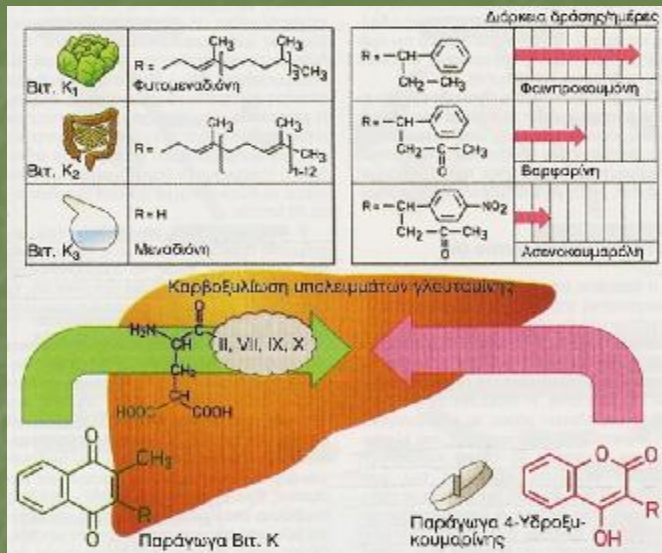
ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ

- ✓ Έχουν το πλεονέκτημα σε σύγκριση με τους έμμεσους αναστολείς της θρομβίνης (UFH & LMWH), ότι δεν χρειάζονται την αντιθρομβίνη για να δράσουν και δρουν και έναντι της συνδεδεμένης στο ινώδες θρομβίνης.
- ✓ Δεν αντιδρούν με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχουν σταθερή αντιπηκτική δράση.
- ✓ Παραταύτα, τα αποτελέσματα των μελετών που συνέκριναν την *ιρουδίνη* και *λεπιρουδίνη* (Refludan) με την UFH, έδειξαν μικρές διαφορές σε όφελος αυτών των φαρμάκων και γ'αυτό χρησιμοποιούνται μόνο όταν έχουμε θρομβοπενία από UFH ή LMWH.
- ✓ Πρόσφατα, στην μελέτη *ACUITY* (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), μελετήθηκε η *μιβαλουριδίνη* (Angiomax) στους ασθενείς με *NSTEMI* κατά την διάρκεια της PCI. Βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα του συνδυασμού UFH & GP IIb/IIIa, αλλά ήταν πιο ασφαλής όταν δρούσε μόνη της.



ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ *Per os*



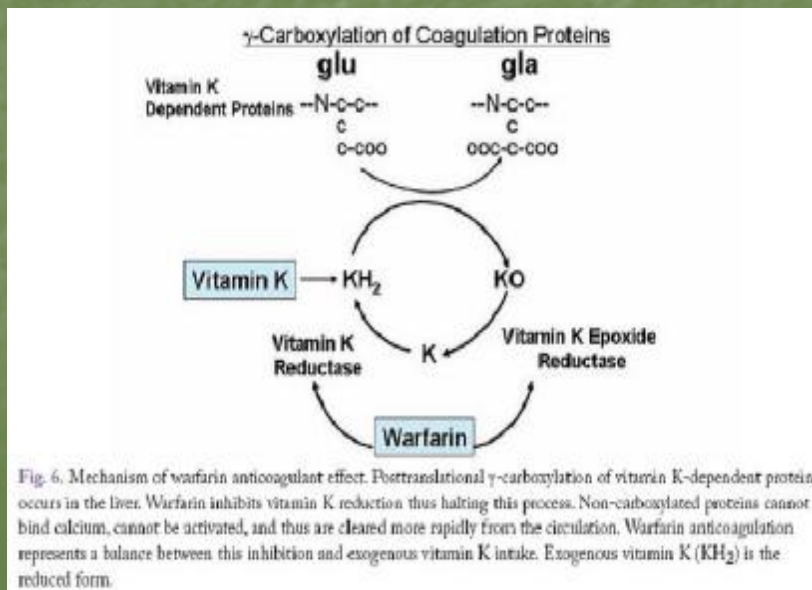
α Σε πρόσφατες μελέτες και σε μια μεταανάλυση της OASIS-2, φάνηκε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης συν βαρφαρίνης είναι πιο αποτελεσματικός από την ασπιρίνη, σε ασθενείς με UA/NSTEMI, μόνο για μακροπρόθεσμη δευτερογενή πρόληψη.

α Ωστόσο, δεδομένου του παρόμοιου οφέλους που παρατηρείται με την κλοπιδογρέλη συν την ασπιρίνη, η έλλειψη της ανάγκης παρακολούθησης του INR και η συχνή χρήση PCI & stent στον πληθυσμό των ασθενών στον οποίο η κλοπιδογρέλη είναι καλά εδραιωμένη, η κλινική χρήση της ασπιρίνης συν της βαρφαρίνης είναι περιορισμένη.

α Όμως, μεταξύ των ασθενών που έχουν άλλη ένδειξη για βαρφαρίνη λόγω κινδύνου συστηματικής εμβολής (AF, σοβαρή αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία), ο συνδυασμός ασπιρίνης συν βαρφαρίνης θα ήταν προτιμότερος για μακροπρόθεσμη αντιθρομβωτική στρατηγική.

α Σ'αυτούς τους ασθενείς, αν υποβληθούν σε εισαγωγή stent, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τριπλός συνδυασμός, με την προσθήκη κλοπιδογρέλης για 1 μήνα (την περίοδο κατά την οποία ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent είναι υψηλότερος).

α Νεότερο αντιπηκτικό *per os* που δοκιμάζεται, είναι η ξιμελαγατράνη, με καλά αποτελέσματα, χορηγείται σε καθορισμένη δόση, δεν απαιτεί παρακολούθηση του INR, αλλά απαιτεί συχνό έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.



Αναποτελεσματικότητα θρομβόλυσης στο NSTEMI

- Επειδή η θρομβολυτική θεραπεία είναι ωφέλιμη στο **STEMI**, δοκιμάστηκε μήπως μπορεί να παίξει και κάποιο ρόλο στο **NSTEMI**.
- Στην έρευνα **TIMI III B**, ασθενείς με **UA/NSTEMI** που θεραπεύονταν με ασπιρίνη, UFH και αντιισχαιμική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε **t-PA**, είτε placebo. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην εμφάνιση θανάτου ή ΕΜ μετά την τυχαιοποίηση ή επαναλαμβανόμενης, αντικειμενικά τεκμηριωμένης, ισχαιμίας μέσα σε 6 βδομάδες.
- Τα θρομβολυτικά φάρμακα δεν θεωρούνται δραστικά στην αντιμετώπιση του **NSTEMI**, διότι ενώ προκαλούν λύση του θρόμβου, τα υπολείμματά του ανασυγκροτούνται. Η απελευθέρωση της θρομβίνης που ήταν δεσμευμένη στο θρόμβο, οδηγεί σε ενεργοποίηση των PLT, τα οποία συσσωρεύονται και συγκολλούνται.
- Αντίθετα, τα αντι-PLT φάρμακα παρεμποδίζουν την ανασυγκρότηση του θρόμβου και οδηγούν στην οριστική λύση του.

Primary therapeutic measures

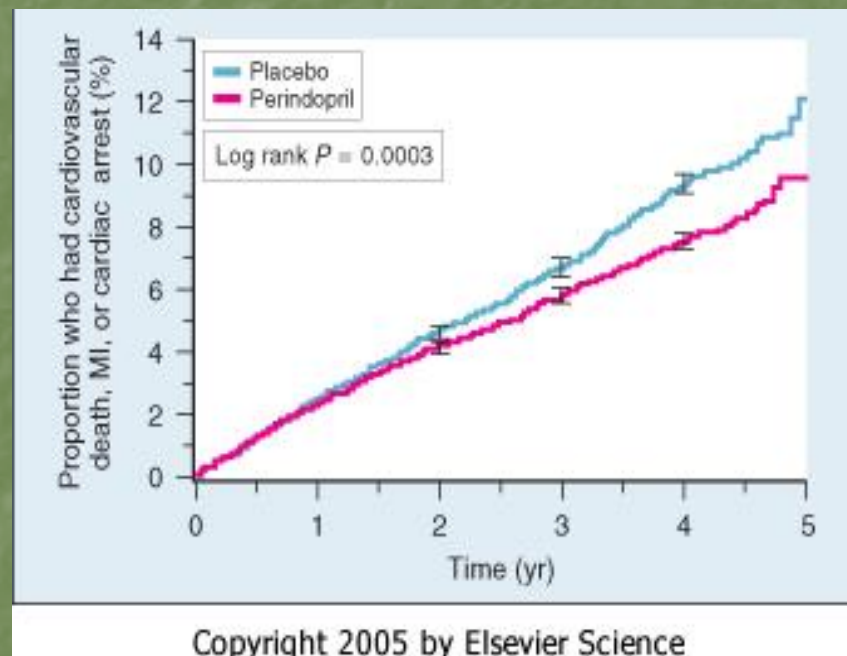
Oxygen	Insufflation (4 to 8 L/min) if oxygen saturation is < 90%
Nitrates	Sublingually or intravenously (caution if systolic blood pressure < 90mmHg)
Aspirin	Initial dose of 160–325mg non-enteric formulation followed by 75–100 mg/d (intravenous administration is acceptable)
Clopidogrel	Loading dose of 300mg (or 600mg for rapid onset of action) followed by 75 mg daily
Anticoagulation	Choice between different options depends on strategy: <ul style="list-style-type: none">• UFH intravenous Bolus 60–70 IU/kg (maximum 5000 IU) followed by infusion of 12–15 IU/kg/h (IU/h maximum 1000) titrated to aPTT 1.5–2.5 times control• Fondaparinux 2.5 mg/daily subcutaneously• Enoxaparin 1 mg/kg twice/daily subcutaneously• Dalteparin 120 IU/kg twice/daily subcutaneously• Nadroparin 86 IU/kg twice/daily subcutaneously• Bivalirudin 0.1 mg/kg bolus followed by 0.25 mg/kg/h
Morphine	3 to 5 mg intravenous or subcutaneous, depending on pain severity
Oral betablocker	Particularly, if tachycardia or hypertension without sign of heart failure
Atropine	0.5 - 1 mg intravenously, if bradycardia or vagal reaction

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

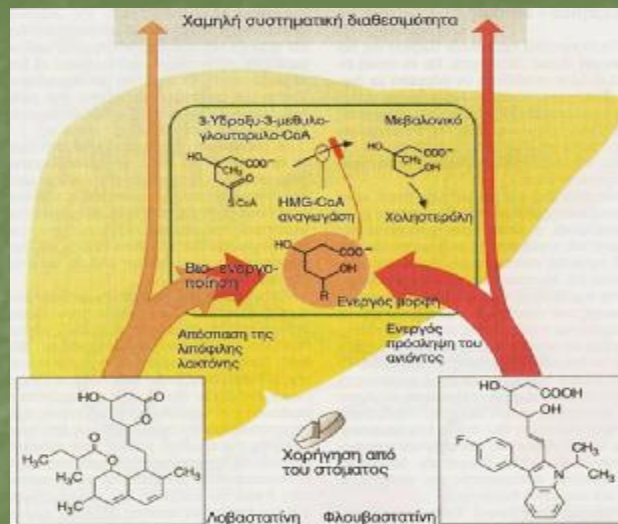
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

- Για την οξεία φάση της θεραπείας, στη μελέτη [ISIS-4](#) (4th International Study of Infarct Survival), η χορήγησή τους σε **UA/NSTEMI** δεν παρουσίασε όφελος.
- Όμως, η μακρόχρονη χορήγησή τους είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ΣΝ.
- Για τους **α-MEA**, στις μελέτες [SAVE](#) (Survival And Ventricular Enlargement) & [SOLVD](#) (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), βρέθηκε ότι το υποτροπιάζον ΕΜ και η ανάγκη για επαναγγείωση μειώθηκαν με [καπτοπρίλη](#) ([Capoten](#)) και [εναλαπρίλη](#) ([Renitec](#)) και έχει πλέον επιβεβαιωθεί χρησιμοποιώντας [ραμιπρίλη](#) ([Triatec](#)), [περινδοπρίλη](#) ([Coversyl](#)) και [ζοφενοπρίλη](#) ([Zofepril](#)), αντίστοιχα στις [HOPE](#) (Heart Outcomes Prevention Evaluation) & [EUROPA](#) (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) και [SMILE-ISCHEMIA](#), υποδηλώνοντας ένα αντιισχαιμικό αποτέλεσμα ολόκληρης της τάξης αυτών των ουσιών.
- Για τους **ARBs**, έχουμε παρόμοια αποτελέσματα μείωσης της θνητότητας, όπως στη μελέτη [VALIANT](#) (VALsartan In Acute myocardial iNfarction Trial) όπου χρησιμοποιήθηκε [βαλοσαρτάνη](#) ([Diovan](#)).



ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΣΤΑΤΙΝΕΣ



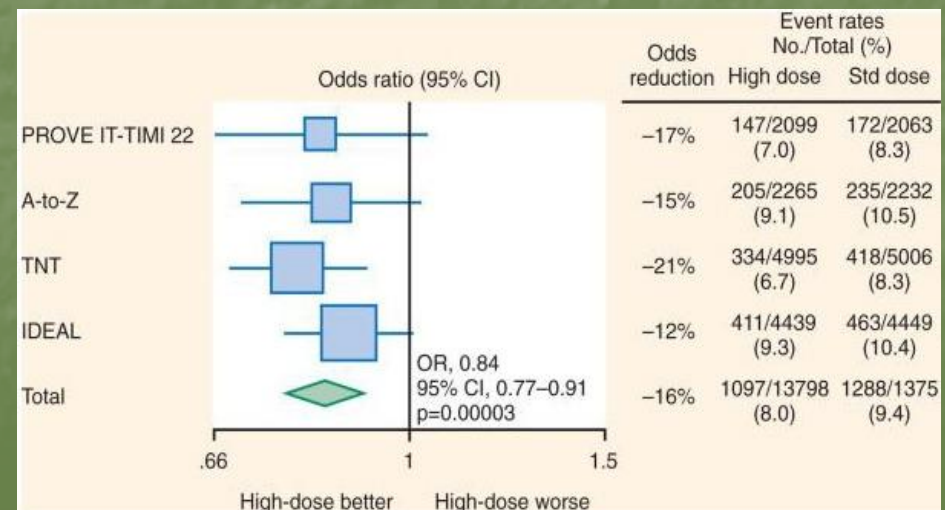
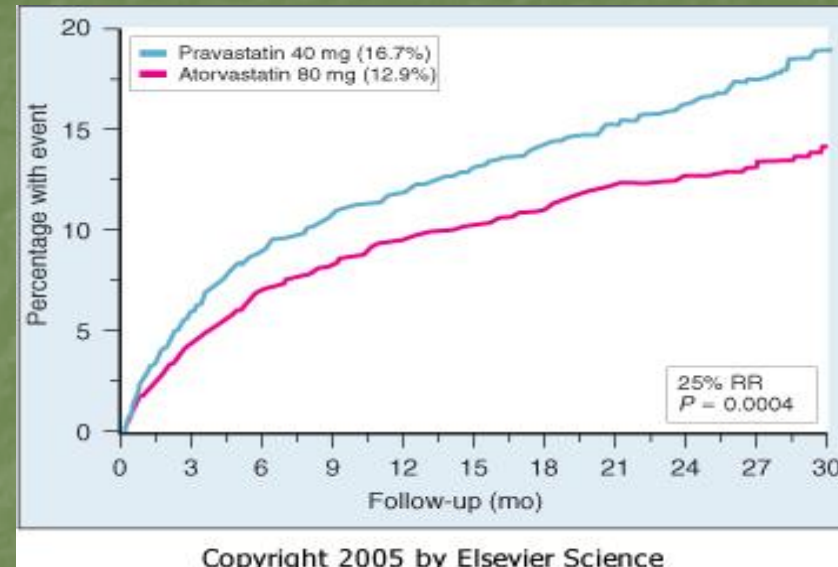
- Η χορήγηση στατινών μετά από **UA/NSTEMI**, μειώνει την θνητότητα, τις επεμβάσεις επαναιμάτωσης και νέα επεισόδια ΕΜ.
- Οι στατίνες έχουν πλειοτροπικές δράσεις:
 - Υπολιπιδαιμική δράση.
 - Αντιφλεγμονώδη δράση.
 - Σταθεροποιούν τις αθηρωματικές πλάκες που έχουν προκαλέσει το ΟΣΣ.
- Η μελέτη **4S** (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), μελέτησε την δράση της **σιμβαστατίνης** (**Zocor, Lepur, Vassor**) & έδειξε μείωση της θνητότητας κατά 30%, νέου ΕΜ κατά 37% και της στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά 37%.
- Στις μελέτες **LIPID** (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) και **CARE** (*Cholesterol And Recurrent Events*) επιβεβαιώθηκαν αυτά τα αποτελέσματα και καθιερώθηκε ο στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής για την LDL (<100mg/dl) σε ασθενείς με γνωστή ΣΝ.

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΣΤΑΤΙΝΕΣ

- Η μελέτη PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) συγκρίνε την αποτελεσματικότητα της επιθετικής έναντι της συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ. Φάνηκε ότι όσο χαμηλότερη η LDL, τόσο το καλύτερο. Η δραστικότερη ελάττωση της LDL με την ατορβαστατίνη (Lipitor) σε σύγκριση με την πραβαστατίνη (Maxudin, Pravachol) συνοδεύτηκε από μεγαλύτερη ελάττωση των κλινικών συμβαμάτων.

- Άλλες στατίνες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μακροχρόνια είναι η ροσουβαστατίνη (Crestor) και η φλουβαστατίνη (Lescol).



ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Η τριμεταζιδίνη (**Vastarel**), προφυλλάσει τον ενεργειακό μεταβολισμό του κυττάρου που εκτίθεται σε υποξία ή ισχαιμία, αποτρέποντας την μείωση των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων του ΑΤΡ.
- Η βελτίωση του καρδιακού ενεργειακού μεταβολισμού είναι αποτέλεσμα μερικής αναστολής της οξειδωσης λιπαρών οξέων που προέρχεται εκ της αναστολής της 3-κετοακυλ-συνενζύμου Α θειολάσης μακράς αλύσου (3-KAT αναστολέας).
- Αυτό οδηγεί σε αύξηση της οξειδωσης της γλυκόζης (αερόβια γλυκόλυση).
- Η αλλαγή της προτίμησης σε ενεργειακό υπόστρωμα από την οξειδωση των λιπαρών οξέων στην οξειδωση της γλυκόζης μπορεί να εξηγήσει τις αντιστηθαγχικές ιδιότητες της τριμεταζιδίνης.
- Η δοσολογία που πρέπει να χορηγείται είναι: 35mg X 2.

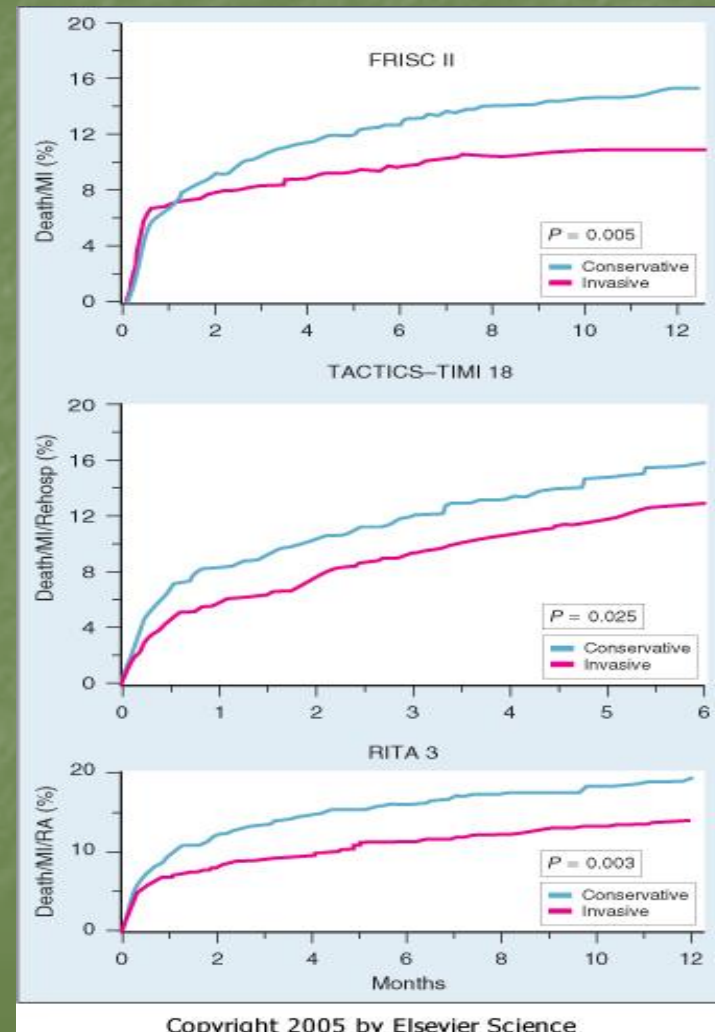
Επεμβατικές έναντι συντηρητικών στρατηγικών

- Υπάρχουν 2 γενικές προσεγγίσεις όσον αφορά την επαναγγείωση στους ασθενείς με **UA/NSTEMI**:

1) **Πρώιμη επεμβατική αντιμετώπιση**, που περιλαμβάνει το στεφανιογραφικό έλεγχο και την άμεση επεμβαση επαναϊμάτωσης με PTCA ή GABG ανάλογα με την ανατομία των στεφανιαίων αρτηριών.

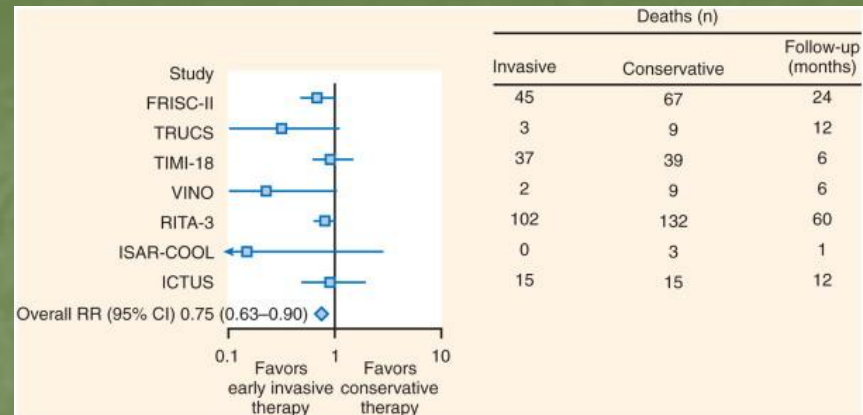
2) **Συντηρητική αντιμετώπιση**, κατά την οποία σταθεροποιείται ο ασθενής με τη φαρμακευτική αγωγή και υποβάλλεται σε στεφανιογραφία αν έχει στηθάγχη σε ηρεμία ή αν προκαλείται ισχαιμία με διάφορες δοκιμασίες.

- Σε μελέτες που διενεργήθηκαν τελευταία και στις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία 3-7 ημέρες μετά το ΟΣΣ και χρησιμοποιήθηκαν κυρίως stent & GP IIb/IIIa, φάνηκε υπεροχή της επεμβατικής προσέγγισης έναντι της συντηρητικής.

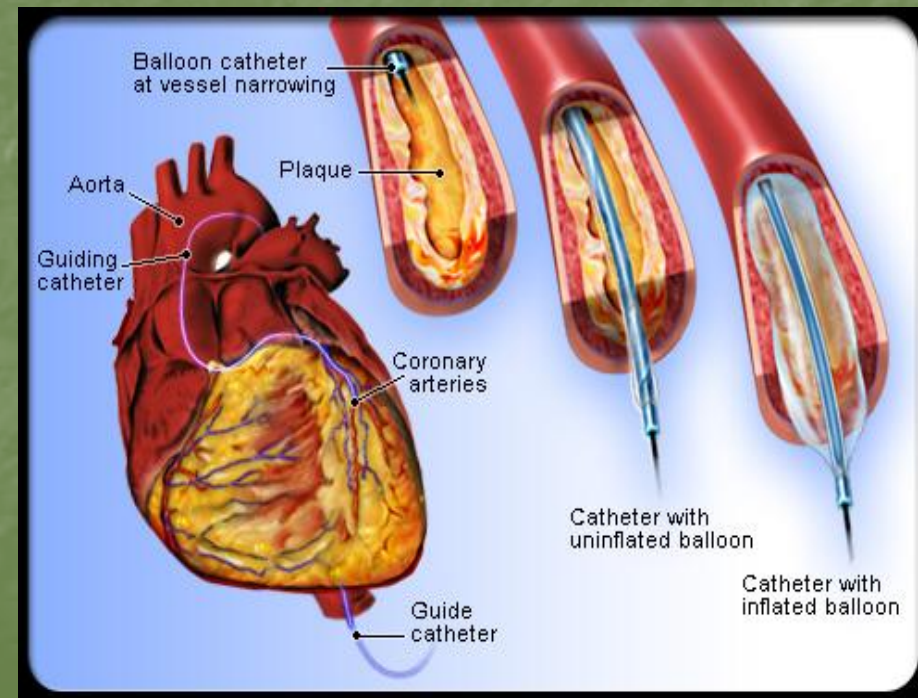


Επεμβατικές έναντι συντηρητικών στρατηγικών

- Τα οφέλη της PCI έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου, ειδικά σε αυτούς με αλλαγές στο ST και που είχαν θετική τροπονίνη στην εισαγωγή.

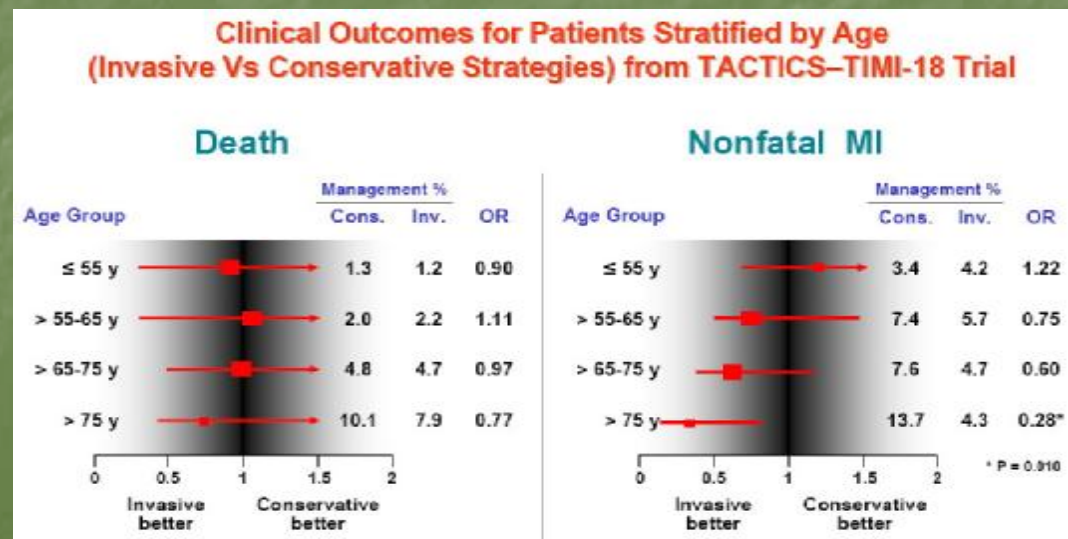


- Χρησιμοποιώντας την βαθμολογία κινδύνου κατά TIMI στην **TACTICS**, υπήρχε σημαντικό όφελος της PCI στους ασθενείς ενδιάμεσου (TIMI score:3-4) και υψηλού κινδύνου (TIMI score:5-7), ομάδες ασθενών που αποτελούσαν το 75% της μελέτης.
- Ο ιδανικός χρόνος για PCI, φαίνεται να είναι μέσα στις πρώτες 48 ώρες από την προσέλευση.

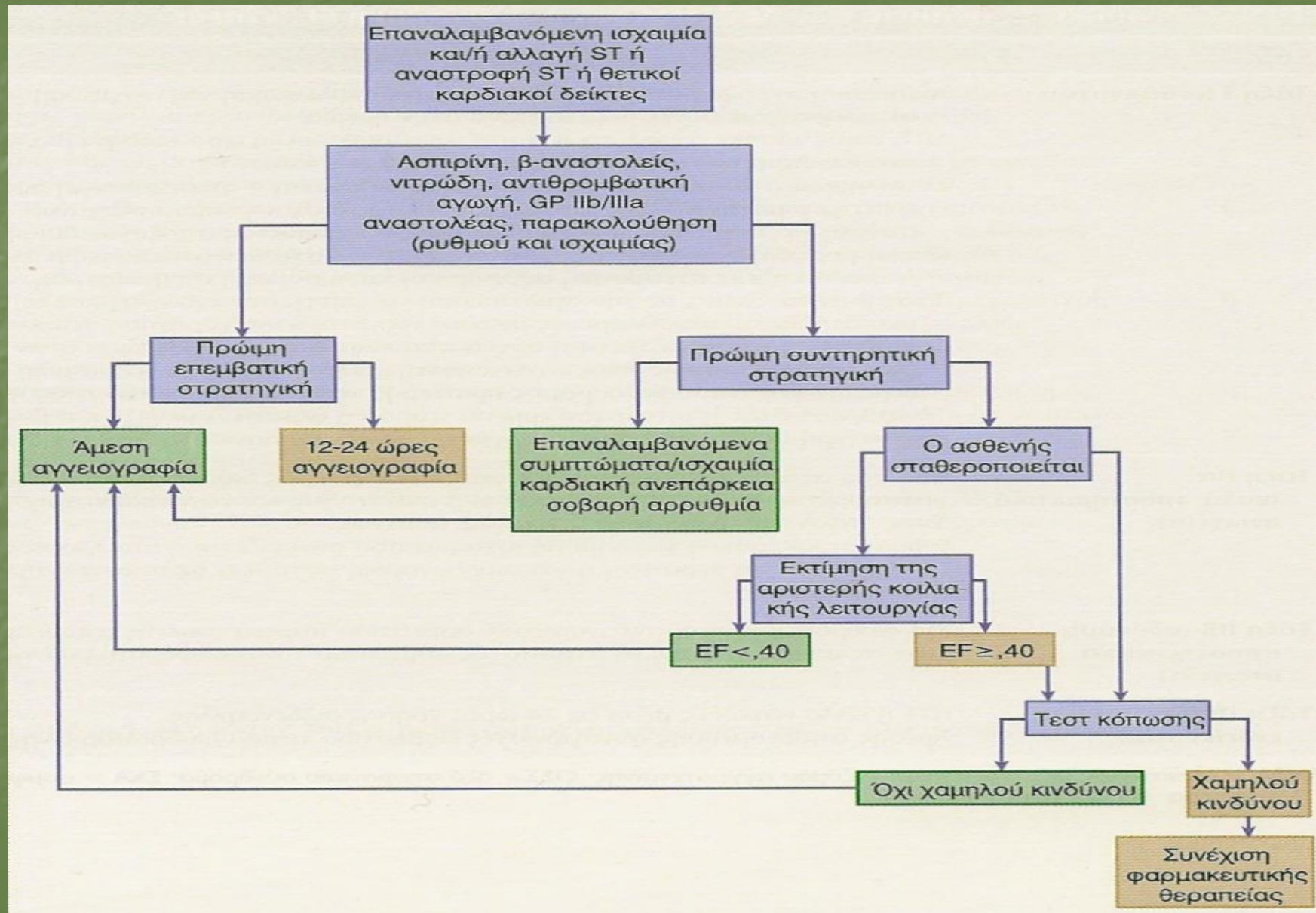


Επεμβατικές έναντι συντηρητικών στρατηγικών

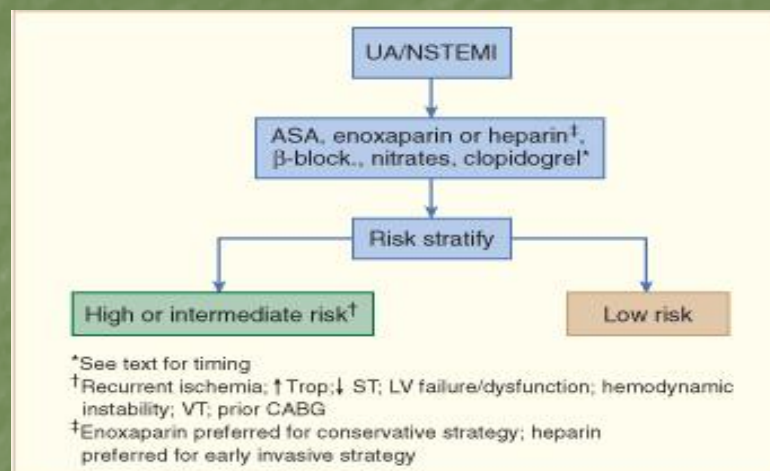
- Τόσο η συντηρητική, όσο και η επεμβατική προσέγγιση είναι αποδεκτές για την αντιμετώπιση των ασθενών με **UA/NSTEMI**.
- Για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, οι ενδείξεις για στεφανιογραφικό έλεγχο είναι:
 1. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια στηθάγχης σε ημερία.
 2. Συμφορητική Κ.Α.
 3. Αιμοδυναμική αστάθεια.
 4. Ισχαιμία σε δοκιμασία κόπωσης.
 5. Παρατεταμένες κοιλιακές αρρυθμίες.
- Όσον αφορά την PCI, είναι πλέον αποδεκτό, ότι αποφέρει οφέλη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ιδίως οι ηλικιωμένοι ασθενείς με αλλοιώσεις του ST και αύξηση καρδιακών ενζύμων, ή οι ασθενείς με μετεμφραγματική στηθάγχη πρέπει να υποβάλλονται σε άμεσο στεφανιογραφικό έλεγχο, με προοπτική την επεμβατική αντιμετώπιση.



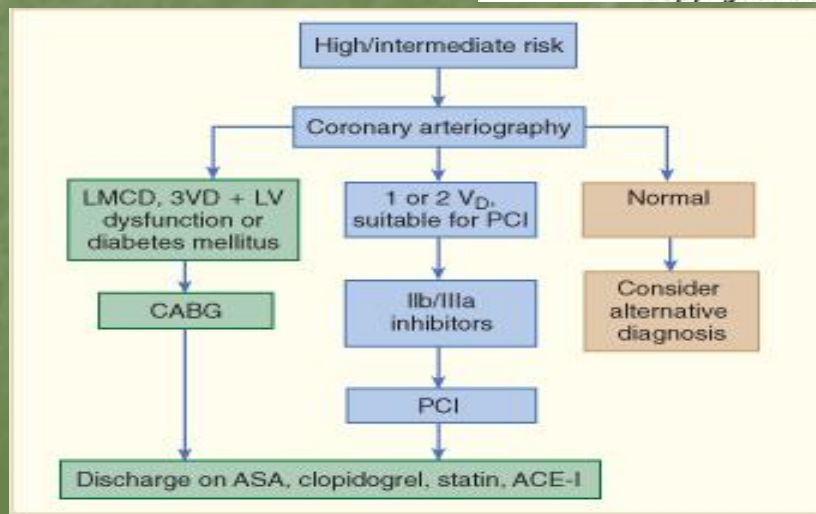
Επεμβατικές έναντι συντηρητικών στρατηγικών



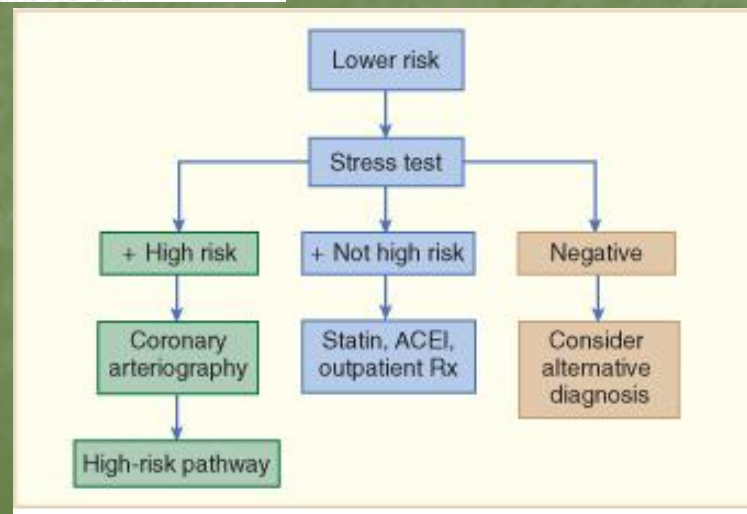
Αλγόριθμος αντιμετώπισης UA/NSTEMI



Copyright 2005 by Elsevier Science



Copyright 2005 by Elsevier Science



Copyright 2005 by Elsevier Science

ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

- ∅ Κατά την υποξεία φάση της **UA/NSTEMI** (2 μήνες), υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανάληψης του επεισοδίου. Μετά από αυτό το διάστημα, η πλειονότητα των ασθενών έχει παρόμοια πρόγνωση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη.

- ∅ Ο στόχος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο είναι διπλός:
 1. Η φυσική αποκατάσταση του ασθενούς.
 2. Η επανεκτίμηση της μακροχρόνιας θεραπευτικής του αντιμετώπισης και ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου.

Οδηγίες στον ασθενή



ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

- Όσον αφορά στην **διαστρωμάτωση κινδύνου για μελλοντικό καρδιακό συμβάν**, προτείνονται ορισμένα κριτήρια βασισόμενα στην κλινική κατάσταση των ασθενών, και στα ευρήματα από τις δοκιμασίες κόπωσης, με ή χωρίς απεικονιστικές μεθόδους.



ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Υψηλού κινδύνου

1. Σοβαρή εμμένουσα δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (ΚΕ <35%)
2. Υψηλού κινδύνου στη δοκιμασία κόπωσης (score ≤ -11)
3. Σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας επί άσκησης (ΚΕ <35%)
4. Έλλειμμα αιμάτωσης στο μυοκάρδιο σε υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης (κυρίως πρόσθιο)
5. Πολλοπλά έλλειμματα αιμάτωσης στο μυοκάρδιο σε υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης
6. Εκτεταμένο έλλειμμα αιμάτωσης στο μυοκάρδιο με διάταση της αριστερής κοιλίας ή αυξημένη πρόσληψη θαλλίου από τον πνεύμονα
7. Έλλειμμα αιμάτωσης στο μυοκάρδιο με διάταση της αριστερής κοιλίας ή αυξημένη πρόσληψη θαλλίου
8. Δυσκινησία του τοιχώματος (σε περισσότερα από 2 τμήματα) υπερηχοκαρδιογραφικά με χαμηλές δόσεις δοβουταμίνης ή σε χαμηλό καρδιακό ρυθμό (<120/min)
9. Υπερηχοκαρδιογραφική απόδειξη εκτεταμένης ισχαιμίας σε υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης

Ενδιάμεσου κινδύνου

1. Ήπια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην ηρεμία
2. Ενδιάμεσου κινδύνου treadmill score (-11 <score <5)
3. Μέτριο έλλειμμα αιμάτωσης στο μυοκάρδιο χωρίς διάταση της αριστερής κοιλίας ή αυξημένη πρόσληψη θαλλίου από τον πνεύμονα
4. Περιορισμένης έκτασης ισχαιμία του μυοκαρδίου και δυσκινησία του τοιχώματος (σε περισσότερα από δύο τμήματα) σε υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης με δοβουταμίνη όταν αυτή είναι σε υψηλές δόσεις

Χαμηλού κινδύνου

1. Χαμηλού κινδύνου στη δοκιμασία κόπωσης (score >5)
2. Καθόλου ή μικρό έλλειμμα στο μυοκάρδιο σε ηρεμία και σε άσκηση
3. Φυσιολογική κινητικότητα του τοιχώματος υπερηχογραφικά στην ηρεμία ή στην υπερηχογραφία φόρτισης

ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

- ∅ Κατά την έξοδο του ασθενούς, η φαρμακευτική αγωγή που πρέπει οπωσδήποτε να δίδεται είναι:
 1. Ασπιρίνη: 100mg/day. (Όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις).
 2. Κλοπιδογρέλη: 75mg/day.
 3. Στατίνη. (Στόχος LDL < 70mg/dl).
 4. β-blocker. (Όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις).
 5. α-MEA ή ARB.

- ∅ Πρέπει να δίδονται οδηγίες για το πότε θα επανεκτιμηθεί ο ασθενής.

- ∅ Πρέπει να δίδονται οδηγίες και στο περιβάλλον του ασθενούς, για την ενεργό συμβολή του στην δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ. Η οικογένεια μπορεί να συμβάλει στη στήριξη του ασθενούς και στην αλλαγή του τρόπου ζωής! (διατροφή, κάπνισμα, κλπ).



Ευχαριστώ...