ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

‘’Εκτίμηση του μυοκαρδιακού εμφράκτου σε τυχαιοποιημένους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του ST διαστήματος, οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση, υπό κλοπιδογρέλη η τικαγρελόρη’’

Διδακτορική διατριβή

Στυλιανός Πετούσης

Επιβλέπων Καθηγητής

Παναγιώτης Βάρδας

Ηράκλειο 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων : Παναγιώτης Βάρδας,

Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιατρική σχολή ,Πανεπιστήμιο Κρήτης

Συνεπιβλέπων 1: Εμμανουήλ Σκαλίδης

Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιατρική σχολή ,Πανεπιστήμιο Κρήτης

Συνεπιβλέπων 2: Γεώργιος Λαζόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Θώρακο/Κάρδιοχειρουργικής

Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Επταμελής εξεταστική επιτροπή

Βάρδας Παναγιώτης , Ομότιμος Καθηγητής

Σκαλίδης Εμμανουήλ, Καθηγητής

Λαζόπουλος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Κοχιαδάκης Γεώργιος, Καθηγητής

Σημαντηράκης Εμμανουήλ ,Καθηγητής

Μαρκέτου Μαρία , Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Κοντοπόδης Νικόλαος, Επίκουρος Καθηγητής

Ευχαριστίες

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, πρωτεργάτη της καρδιολογικής κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν.Η. και εξέχουσα προσωπικότητα της σύγχρονης καρδιολογίας κ. Πάνο Βάρδα για την μεγάλη τιμή που μου έκανε να συμμετάσχει ως επιβλέπων καθηγητής στην διατριβή μου. Επίσης ευχαριστώ από καρδιάς τον καθηγητή κ. Εμμανουήλ Σκαλίδη για την στήριξη και την καθοδήγηση, που μου προσέφερε, ιδιαίτερα τις δύσκολες στιγμές της πορείας αυτής, αλλά και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεώργιο Λαζόπουλο για την αμέριστη εμπιστοσύνη την οποία επέδειξε στο πρόσωπό μου τα χρόνια αυτά. Δεν μπορώ να μην αναφερθώ στον πολύτιμο, συνεργάτη και ερευνητή Μιχάλη Χαμηλό για την σημαντική του προσφορά, με την εργασία αυτή να φέρει και την δική του ‘’υπογραφή’’. Η καθημερινή ,άνευ όρων στήριξη των συναδέλφων Ευάγγελου Ζάχαρη και Γιάννη Αναστασίου με βοήθησε σημαντικά στις διάφορες φάσεις της δουλειάς αυτής. Είναι μεγάλη μου τιμή επίσης η συμμετοχή στην επταμελή εξεταστική επιτροπή της διατριβής, των καθηγητών κ. Γεωργίου Κοχιαδάκη και Εμμανουήλ Σημαντηράκη όπως και της αναπληρώτριας καθηγήτριας κ. Μαρίας Μαρκέτου ,καθώς μαθήτευσα κοντά τους στην ειδικότητα της καρδιολογίας αλλά και μετέπειτα ως επιμελητής ,οφείλοντας τους πολλά από αυτά τα οποία έμαθα στην εώς τώρα πορεία μου . Η συμμετοχή του επίκουρου Καθηγητή κ. Νικόλαου Κοντοπόδη στην εξεταστική επιτροπή δεν μπορεί παρά να με χαροποιήσει ιδιαίτερα αφού αποτελεί υπόδειγμα ιατρού συναδέλφου και ερευνητή. Επίσης οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον ακτινοδιαγνώστη ιατρό κ. Κωσταντίνο Παγωνίδη για την καθοριστική συμβολή του στην μελέτη αυτή.

Στην οικογένεια μου θα ήθελα να πω ένα μεγάλο Ευχαριστώ για την ηθική στήριξη την οποία αγόγγυστα μου προσέφεραν, αλλά και να τους ζητήσω ένα τεράστιο Συγνώμη για τις στιγμές τις οποίες στερήθηκα από κοντά τους.

Περιεχόμενα

Γενικό Μέρος

1.1 Εισαγωγή

1.2 Έμφραγμα του μυοκαρδίου - Ορισμοί

1.3 Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος

1.4 STEMI : Διάγνωση

1.5 STEMI: Αρχική αντιμετώπιση

1.6 STEMI: Επιλογή Θεραπείας επαναιματώσεως

1.7 STEMI: Πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική

1.8 STEMI : Θρομβόλυση

1.9 Επαναιμάτωση σε ασθενείς με STEMI- Δεδομένα από τη Ελλάδα

2. Βλάβη από ισχαιμία/επαναματώση -Στεφανιαία μικροκυκλοφορία και Μικροαγγειακή δυσλειτουργία

2.1 Βλάβη από επαναιμάτωση-Εκδηλώσεις

2.2 Στεφανιαία μικροκυκλοφορία και μηχανισμοί μικροαγγειακής βλάβης σε έμφραγμα του μυοκαρδίου

2.3 Αγγειόσπασμος

2.4 Οίδημα

2.5 Τριχοειδική βλάβη και μυοκαρδιακή αιμορραγία

2.6 Εμβολικά και θρομβωτικά φαινόμενα-Εμπλεκόμενα κύτταρα

2.7 Εκτίμηση της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στο αιμοδυναμικό εργαστήριο

3. Τα αιμοπετάλια και ο ρόλος τους στην αθηροθρόμβωση και την μυοκαρδιακή βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση

3.1 Αιμοπετάλια -Χαρακτηριστικά -Λειτουργίες

3.2 Αιμοπετάλια και αθηροθρόμβωση

3.3 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην μυοκαρδιακή βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση

4.Το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου και ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου

4.1 Απεικόνιση του μεγέθους του εμφράγματος-

Ο ρόλος της μαγνητικής καρδιάς

4.2 Εκτίμηση της περιοχής του μυοκαρδίου ΄΄σε κίνδυνο΄΄

4.3 Ο Δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου (Myocardial Salvage Index)

4.4 Προγνωστική αξία του δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου και του μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου

5. Στρατηγικές περιορισμού του εμφράγματος του μυοκαρδίου

5.1 Παρεμβάσεις σε επίπεδο οργάνωσης

5.2 Επεμβατικές παρεμβάσεις

5.3 Μεταβολικές Παρεμβάσεις

5.4 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Ειδικό Μέρος

Περίληψη

Εισαγωγή

Υλικά και μέθοδοι

Μετρήσεις

Αγγειογραφικές αναλύσεις

Μαγνητική Καρδιάς

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος και στατιστική ανάλυση

Αποτελέσματα

Αγγειογραφικοί και λοιποί παράμετροι σχετιζόμενοι με την διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική

Μετρήσεις με Μαγνητική Καρδίας

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο -Δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου

Συζήτηση

Συμπεράσματα

Περίληψη διδακτορικής διατριβής στα Αγγλικά

Περιεχόμενα Πινάκων

Πίνακας 1 Αγγειογραφική μέθοδος υπολογισμού APPROACH

Πίνακας 2 Αντιμετώπιση ασθενών με STEMI στην Ελλάδα

Πίνακας 3: Συγκριτικές κλινικές μελέτες κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου

με ανάσπαση του ST διαστήματος

Πίνακας 4 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Πίνακας 5 Αγγειογραφικές παράμετροι ασθενών της μελέτης

Πίνακας 6 Μετρήσεις Μαγνητικής καρδιάς ασθενών της μελέτης

Περιεχόμενα Εικόνων

Εικόνα 1 Σχηματισμός θρόμβου λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας σε έμφραγμα του μυοκαρδίου

Εικόνα 2 Στρατηγικές προστασίας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Εικόνα 3 Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες - Αναστολείς υποδοχέων P2Y12

Εικόνα 4 Διάγραμμα ροής της μελέτης

Εικόνα 5 Δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου κατά BARI

Εικόνα 6 Δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου κατά APPROACH

Συντομογραφίες

APPROACH: Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease

BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

FIS : Final Infarct Size

CMRI: Cardiac Magnetic Resonance Imaging

MSI: Myocardial Salvage Index

PCI: Percutaneous Coronary Intervention PPCI : Primary Percutaneous Intervention

STEMI : ST Elevation Myocardial Infarction

NSTEMI : NST Elevation Myocardial Infarction

DES: Drug Eluting Stents

BMS: Bare Metal Stents

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction flow grade

CFR: Coronary Flow Reserve

IMR: Index of Microvascular Resistance

ATP: Adenosine Triphosphate

ADP: Adenosine Diphosphate

WMSI: Wall Motion Scoring Index

GLS: Global Longitudinal Strain

Γενικό Μέρος

1.1 Εισαγωγή

Η αθηρωματική νόσος αποτελεί τη πρώτη αιτία θανάτου και αναπηρίας στις ανεπτυγμένες χώρες και ευθύνεται για ένα πλήθος κλινικών εκδηλώσεων όπως η στεφανιαία νόσος, η περιφερική αγγειακή νόσος και τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (1). Η στεφανιαία νόσος χαρακτηρίζεται από αθηροσκληρυντικές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων και μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική, να εμφανιστεί ως χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο η με την πλέον δραματική μορφή της ως έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μείζον αίτιο θνητότητας και νοσηρότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Μπορεί να έχει ως πρώτη εκδήλωση τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο η να έχει μακροχρόνιες συνέπειες λόγω ισχαιμικής καρδιοπάθειας, με τους ασθενείς οι οποίοι επιβιώνουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου να έχουν υψηλά ποσοστά ετησίας θνητότητας και νοσηρότητας.

Ενώ τα τελευταία 30 έτη στην Ευρώπη παρατηρείται τάση για μείωση της θνητότητας λόγω ισχαιμικής καρδιακής νόσου, η ισχαιμική καρδιοπάθεια ευθύνεται για μεγάλο αριθμό θανάτων παγκοσμίως (1-3).Στην Ευρώπη , εάν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις καταγραφές μεταξύ των διαφόρων χωρών, υπολογίζεται ότι προκαλεί περίπου 1.8 εκατομμύρια θανάτους κάθε έτος ,το οποίο αντιστοιχεί στο 20% του συνολικού αριθμού θανάτων (2).Πέραν της αυξημένης θνητότητας η ισχαιμική καρδιακή νόσος επιφέρει σημαντική νοσηρότητα με μεγάλης βαρύτητας επιπτώσεις

στην ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και στο κόστος υγείας των χωρών. Παρά το γεγονός ότι η στεφανιαία νόσος συνεχίζει να ευθύνεται για ένα μεγάλο αριθμό θανάτων παρατηρείται μια τάση για μείωση της θνητότητας στις ανεπτυγμένες χώρες απ' όπου τουλάχιστον υπάρχουν καταγεγραμμένα σχετικά στοιχεία.

Σημαντικό μέρος της μείωσης της θνητότητας οφείλεται στην αποτελεσματικότερη πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη αλλά και σε παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στην δραστικότερη αντιμετώπιση της οξείας φάσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

1.2 Έμφραγμα του μυοκαρδίου - Ορισμοί

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου συνίσταται στον θάνατο μυοκαρδιακών κυττάρων, συνέπεια παρατεταμένης ισχαιμίας. Κλινικά η διάγνωση τίθεται συμπληρωματικά από το ιστορικό του ασθενούς ,από εξετάσεις όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα, τους βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης (κυρίως της τροπονίνης) και μεθόδους καρδιακής απεικόνισης.

Έτσι σύμφωνα και με τις σχετικές οδηγίες της Ευρωπαικής καρδιολογικής εταιρείας, η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου τίθεται όταν υπάρχει οξεία μυοκαρδιακή βλάβη με κλινική ένδειξη οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, με αύξηση και/η πτώση των τιμών τροπονίνης τουλάχιστον μίας μονάδας πάνω από το 99 στο ποσοστιαίο ανώτερο όριο και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

1.Συμπτώματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου

2.Νέες ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές

3.Ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q

4.Απεικονιστική ένδειξη νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου η νέα τμηματική κινητική ανωμαλία του μυοκαρδίου συμβατή με ισχαιμική αιτιολογία.

5.Ανάδειξη θρόμβου στα στεφανιαία αγγεία σε αγγειογραφικό έλεγχο η σε νεκροψία (4) .

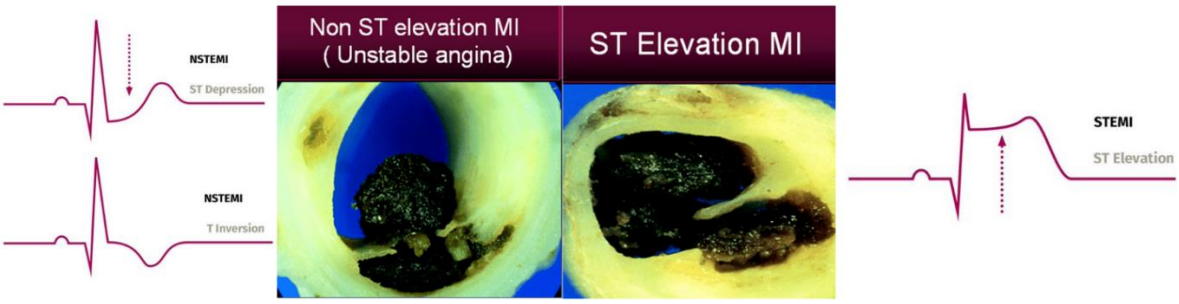
Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλείται από ρήξη η διάβρωση μιας αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αγγείων και σχηματισμό θρόμβου . Πράγματι η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να παραμείνει υποκλινική (ασυμπτωματική), να παρουσιαστεί με σταδιακή απόφραξη του αυλού των στεφανιαίων αγγείων προκαλώντας στηθάγχη η ισοδύναμα αυτής, η να εκδηλωθεί οξέος ως έμφραγμα του μυοκαρδίου (5).

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε διάφορους τύπους σύμφωνα με κλινικά και παθολογικά κριτήρια, τα οποία θα καθορίσουν και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

Όταν προκαλείται εμμένουσα και πλήρης η σχεδόν πλήρης απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου εμφανίζεται ηλεκτροκαρδιογραφικά ανάσπαση του ST διαστήματος με διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI). Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει εκτεταμένη νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων καθώς υπόκεινται σε μεγάλου βαθμού ισχαιμία, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει ανάπτυξη παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας.

Όταν η απόφραξη του αυλού του αγγείου είναι μερική χωρίς να υπάρχει ηλεκτροκαρδιογραφικά εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος (αλλά δυναμικές αλλαγές όπως η κατάσπαση του ST, τα αρνητικά T) , τίθεται η διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI).

Φαίνεται ότι η επίπτωση των εμφραγμάτων NSTEMI αυξάνεται (6), ενώ στα εμφράγματα STEMI υπάρχει μία τάση μείωσης της επίπτωσης (6,7).



Εικόνα 1: Ο σχηματισμός θρόμβου λόγω ρήξης/διάβρωσης της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου με μερική η πλήρη απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου αντιστοιχώντας σε NSTEMI η STEMI αναλόγως την Ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα.

1.3 Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος – STEMI

Επιδημιολογικά στοιχεία – Θνητότητα

Στις ευρωπαικές χώρες, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς με STEMI κυμαίνεται μεταξύ του 4%-12% (8) ,ενώ η ετήσια θνητότητα υπολογίζεται περίπου στο

10% (9,10). Διάφορες μελέτες αναδεικνύουν την τάση μείωσης της θνητότητας όπως προαναφέρθηκε, καθώς στην σύγχρονη καθημερινή κλινική πράξη γίνεται χορήγηση νεότερων αντιθρομβωτικών και άλλων φαρμάκων, αλλά και εκτενέστερη χρήση μεθόδων επαναιμάτωσης, με την πρωτογενή αγγειοπλαστική να έχει τον πρωταγωνιστικό ρόλο (11,12,13). Η θνητότητα εξαρτάται επίσης σε μεγάλο βαθμό από την ύπαρξη συννοσηροτήτων, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ύπαρξη πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου, το ιστορικό προηγηθέντος εμφράγματος του μυοκαρδίου, όπως και από τον συνολικό χρόνο επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Φαίνεται ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος είναι συχνότερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και σε νεότερα άτομα σε σχέση με τους ηλικιωμένους (14,15).

1.4 STEMI : Διάγνωση

Η διάγνωση του εμφράγματος STEMI τίθεται όταν υπάρχουν συμπτώματα συμβατά με ισχαιμία του μυοκαρδίου (προκάρδιο άλγος/βάρος με αντανάκλαση στον τράχηλο, την κάτω γνάθο ,την ράχη, η το αριστερό άνω άκρο, την ωμοπλάτη) η ακόμα και άτυπη εμφάνιση (όπως ναυτία και έμετο, δύσπνοια, αδυναμία η συγκοπή) σε συνδυασμό με ανάσπαση του ST διαστήματος σε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών.

Οι ανασπάσεις θα πρέπει να καταγράφονται σε δύο τουλάχιστον συνεχόμενες απαγωγές με ανάσπαση του ST πάνω από 2,5 mm σε άνδρες κάτω των 40 ετών, πάνω από 2mm σε άνδρες πάνω από 40 ετών και πάνω από 1,5 mm σε γυναίκες στις απαγωγές V1 εώς V3, η και πάνω από 1 mm στις άλλες απαγωγές, απουσία αριστερού

block η υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Σε περίπτωση κατωτέρου εμφράγματος του μυοκαρδίου θα πρέπει να γίνεται καταγραφή των δεξιών απαγωγών (V3R-V4R) καθώς μπορεί να συνυπάρχει έμφραγμα των δεξιών κοιλοτήτων όπως συμβαίνει σε περίπτωση απόφραξης του εγγύτερου τμήματος της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας με συνέπεια την απουσία ροής στους αρτηριακούς κλάδους οι οποίοι αιματώνουν την δεξιά κοιλία. Επιπλέον, η καταγραφή κατάσπασης του ST διαστήματος στις απαγωγές V1 εώς V3 με συνυπάρχον θετικό κύμα T, θα πρέπει να εγείρει την υποψία οπισθίου εμφράγματος και συνιστάται να γίνεται καταγραφή των οπίσθιων απαγωγών V7-V9. Η ύπαρξη ανάσπασης του ST πάνω από 0,5 mm στις απαγωγές αυτές είναι ενδεικτικό οπισθίου εμφράγματος STEMI (16).

Η παρουσία αριστερού block (LBBB) περιπλέκει την ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση και χρειάζονται ειδικά κριτήρια τα οποία είναι τα παρακάτω:

1. Ανάσπαση του ST ≥ από 1 mm στις απαγωγές με θετικό QRS

2. Κατάσπαση του ST ≥ από 1 mm στις απαγωγές V1 εώς V3

3. Ανάσπαση του ST ≥ 5 mm στις απαγωγές με αρνητικό σύμπλεγμα QRS.

Τα παραπάνω κριτήρια μπορούν να εφαρμοστούν όταν υπάρχει βηματοδοτικός ρυθμός από την δεξιά κοιλία αν και με μικρότερη ειδικότητα. Αντίθετα, η παρουσία δεξιού block (RBBB) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δυσχεραίνει την διάγνωση του STEMI ,ενώ όταν οφείλεται σε έμφραγμα αποτελεί δείκτη πτωχής πρόγνωσης .Έτσι όταν υπάρχουν τυπικά συμπτώματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου και παρουσία RBBB ,ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πάσχων με STEMI (16).

1.5 STEMI: Αρχική αντιμετώπιση

Ο ασθενής θα πρέπει κατ' αρχήν να ανακουφίζεται από τον πόνο του εμφράγματος ώστε να καθησυχαστεί και παράλληλα να μειωθεί η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος η οποία αυξάνει τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την χορήγηση οπιοειδών φαρμάκων όπως η μορφίνη ,ενώ σε ιδιαίτερα αγχώδεις ασθενείς μπορούν να χορηγηθούν και βενζοδιαζεπίνες. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχουν κάποιοι προβληματισμοί σχετικά με την χορήγηση της μορφίνης καθώς μπορεί να προκαλέσει μειωμένη απορρόφηση αλλά και δράση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ορισμένους ασθενείς (17,18,19).

Η χορήγηση οξυγόνου συνιστάται μόνο σε περίπτωση υποξυγοναιμίας με κορεσμό οξυγόνου ≤90%, ενώ σε αντίθετη περίπτωση δεν προτείνεται αφού δεν προκύπτει όφελος από αυτό (20,21).

Πρέπει να τονιστεί ότι πολλοί ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο συνέπεια κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής κατά την οξεία φάση του εμφράγματος (22), συχνά σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον. Συνεπώς το ιατρικό και παραιατρικό προσωπικό θα πρέπει να έχει πρόσβαση σε απινιδωτή και να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο για την αντιμετώπιση επικίνδυνων κοιλιακών αρρυθμιών. Στη συνέχεια ο θεραπευτικός σκοπός πρέπει να είναι η ταχεία αποκατάσταση της αιματικής ροής στο ισχαιμικό μυοκάρδιο (επαναιμάτωση).

1.6 STEMI: Επιλογή Θεραπείας επαναιματώσεως

Η θεραπεία επαναιμάτωσης μπορεί να πραγματοποιηθεί με την διενέργεια θρομβόλυσης, πρωτογενούς διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής , αλλά και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Στην καθημερινή κλινική πράξη η τελευταία πραγματοποιείται εξαιρετικά σπάνια οπότε δεν θα γίνει περαιτέρω αναφορά στην συγκεκριμένη μέθοδο.

Η αποκατάσταση της αιματικής ροής στο αποφραγμένο στεφανιαίο αγγείο περιορίζει τη έκταση της νέκρωσης του ισχαιμικού μυοκαρδίου σε κίνδυνο, το οποίο αρδεύεται από αυτό. Έτσι, η επαναιμάτωση αποτελεί την πλέον αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με STEMI , ενώ η έγκαιρη διεξαγωγή της μειώνει σημαντικά την βλάβη που υπόκειται το μυοκάρδιο λόγω της ισχαιμίας (23). Η θεραπεία επαναιμάτωσης ενδείκνυται σε όλους εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν συμπτώματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου διάρκειας ίσης η λιγότερης των 12 ωρών και εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (16).

Η συνολική διάρκεια της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι μία παράμετρος ζωτικής σημασίας. Η πρωιμότερη αποκατάσταση της αιματικής ροής στο αποφραγμένο αγγείο συσχετίζεται με καλύτερη ανάκαμψη της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (24), μεγαλύτερο ποσοστό διασωθέντος μυοκαρδίου και μειωμένη θνητότητα (24,25,26). Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και μετά από επιτυχημένη θεραπεία επαναιμάτωσης, μπορεί να παρατηρηθεί μια περίοδος δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου γνωστή ως myocardial stunning (απόπληκτο μυοκάρδιο) ,φαινόμενο το οποίο οφείλεται σε μία διαδικασία προσαρμογής των μυοκαρδιακών κυττάρων σε συνθήκες ισχαιμικής προσβολής και stress (27). Σημαντικό ρόλο στην προστασία του

μυοκαρδίου σε συνθήκες ισχαιμίας αλλά και στην αποκατάσταση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας έχει η παρουσία παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας (28), αλλά και η ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου μετά από επεισόδια παροδικής ισχαιμίας πριν την εγκατάσταση του εμφράγματος (preconditioning) (29).

Τόσο στην περίπτωση της θρομβόλυσης όσο και της πρωτογενούς διαδερμίκής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής, είναι απαραίτητη η χορήγηση κατάλληλης αντιθρομβωτικής θεραπείας ,η οποία αποτελείται από αντιπηκτικά και από αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Επιλογή θεραπείας επαναιμάτωσης-Χρόνοι

Οι παράμετροι εκείνοι οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας επαναιμάτωσης συνοψίζονται ως εξής:

1.*Ο συνολικός χρόνος ο οποίος μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων οφειλόμενα στην ισχαιμία του μυοκαρδίου και την εκτιμώμενη έναρξη της θεραπείας επαναιμάτωσης*. Ο χρόνος αυτός αντιστοιχεί σε νέκρωση του μυοκαρδιακού ιστού και κατά συνέπεια έχει άμεση συσχέτιση με την κλινική έκβαση του ασθενούς

2.*Ο εκτιμώμενος χρόνος μεταφοράς σε νοσοκομείο πρωτογενούς αγγειοπλαστικής*

3. Ο *αιμορραγικός κίνδυνος*. Σε ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και κατά συνέπεια με αντένδειξη για θρομβολυτική θεραπεία, η πρωτογενής αγγειοπλαστική αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία.

4.*Καρδιογενές σοκ λόγω εμφράγματος*. Στην περίπτωση αυτή η πρωτογενής αγγειοπλαστική αποτελεί θεραπεία εκλογής.

1.7 STEMI: Πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική-Primary PCI.

Η πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική συνιστάται στην επείγουσα αγγειοπλαστική μιας οξέος αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας χωρίς να έχει προηγηθεί θρομβόλυση, ενώ αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη αντιμετώπιση των ασθενών με STEMI με έναρξη των συμπτωμάτων εντός 12 ωρών. Συγκρινόμενη με την θρομβόλυση υπερτερεί ως μέθοδος επαναιμάτωσης καθώς μειώνει σημαντικά την θνητότητα, τις αιμορραγίες, τις νοσηλείες για νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια (30-33)

Η πρωτογενής αγγειοπλαστική θα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρες ομάδες οι οποίες περιλαμβάνουν εκτός του επεμβατικού καρδιολόγου ειδικά εκπαιδευμένο και έμπειρο προσωπικό όπως νοσηλευτές και τεχνολόγο ακτινολογικού εργαστηρίου. Είναι επίσης ευρέως αποδεκτό ότι όταν αυτή πραγματοποιείται σε αιμοδυναμικά εργαστήρια με υψηλούς αριθμούς πράξεων, αυτό έχει ως αποτέλεσμα την γρηγορότερη διεξαγωγή της επέμβασης αλλά και σαφώς καλύτερες εκβάσεις σε όρους θνητότητας (34).

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής, όταν αυτή δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί εντός προκαθορισμένων χρονικών ορίων, η θρομβόλυση αποτελεί την ενδεδειγμένη αρχική θεραπεία επαναιμάτωσης. Τα χρονικά όρια τα οποία καθορίζουν την επιλογή της μίας έναντι της άλλης μεθόδου συνεχίζουν να είναι αντικείμενο έρευνας, υπάρχει έλλειψη ειδικά σχεδιασμένων μελετών , ενώ οι ευρωπαικές αλλά και οι αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες των

αντίστοιχων καρδιολογικών εταιρειών ,λαμβάνοντας υπόψιν δεδομένα από μελέτες καταγραφής, έχουν θέσει πλέον ως όριο τα 120 λεπτά από την διάγνωση του STEMI εώς την διέλευση του σύρματος στην αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία (16). Οι σημαντικότεροι χρονικοί - στόχοι έχουν ως εξής:

1.Μέγιστος χρόνος επαφής με ιατρό εώς την διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος και διάγνωσης STEMI ≤10 λεπτά.

2.Μέγιστος χρόνος από την διάγνωση του STEMI εώς την πρωτογενή αγγειοπλαστική ≤120 λεπτά

3.Μέγιστος χρόνος από την διάγνωση του STEMI εώς την διέλευση του σύρματος στην αποφραγμένη αρτηρία θεωρούνται τα 60 λεπτά όταν ο ασθενής παρουσιάζεται σε νοσοκομεία στα οποία πραγματοποιείται πρωτογενή αγγειοπλαστική.

4. Μέγιστος χρόνος από την διάγνωση του STEMI σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρονται από άλλο νοσοκομείο θεωρούνται τα 90 λεπτά.

5. Μέγιστος χρόνος από την διάγνωση του STEMI εώς την έναρξη της θρομβόλυσης είναι τα 10 λεπτά, όταν δεν είναι δυνατή η επίτευξη του προβλεπόμενου χρόνου για την διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.

6.Το χρονικό διάστημα για την αξιολόγηση της επιτυχίας η μη της θρομβόλυσης θεωρούνται τα 60 με 90 λεπτά.

7.Σε περίπτωση επιτυχούς θρομβόλυσης ο ασθενής θα πρέπει να μεταφερθεί σε κατάλληλο νοσοκομείο για στεφανιογραφικό έλεγχο εντός 24 ωρών (16) , ενώ η μεταφορά θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσα σε περίπτωση ανεπιτυχούς θρομβόλυσης.

Πρωτογενής αγγειοπλαστική - Επεμβατική Διαδικασία

Η μέθοδος πραγματοποιείται μετά από την παρακέντηση μίας περιφερικής αρτηρίας (μηριαίας, κερκιδικής η και ωλενίου) ,τον καθετηριασμό της αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας με την χρήση κατάλληλων καθετήρων και την διάνοιξη αυτής με την προώθηση ειδικών οδηγών συρμάτων, διάταση μπαλονιών ,τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων όπως και χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

Η παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας αποτελεί την ενδεδειγμένη αρτηριακή πρόσβαση για την διεξαγωγή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής όταν αυτή βέβαια πραγματοποιείται από έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους. Δεδομένα από διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσβαση από την κερκιδική αρτηρία συσχετίζεται με λιγότερες αγγειακές επιπλοκές, αιμορραγίες ,ανάγκη για μετάγγιση αλλά και μειωμένη θνητότητα (35-37).

Όσον αφορά την διάνοιξη της ένοχης αποφραγμένης αρτηρίας συνιστάται η τοποθέτηση φαρμακοεκλυόμενης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (Drug Eluting Stent). Πράγματι η τοποθέτηση stent υπερτερεί έναντι της διάνοιξης της αρτηρίας μόνο με μπαλόνι έχοντας ως αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά επανεμφράγματος και επαναγγείωσης της ένοχης αρτηρία (38). Επίσης η τοποθέτηση φαρμακοεκλυόμενων ενδοστεφανιαίων προθέσεων μειώνει σημαντικά τα ποσοστά επαναγγείωσης στο μέλλον συγκρινόμενα με τα ‘’γυμνές’’ μεταλλικές προθέσεις (BMS-Bare Metal Stents) (39,40). Τα αποτελέσματα φαίνεται ότι είναι ακόμα καλύτερα με τα νέας γενιάς DES σε όρους θρόμβωσης του stent, επανεμφράγματος και επαναγγείωσης (41).

Η αναρρόφηση θρόμβου ως πρακτική ρουτίνας κατά την πρωτογενή αγγειοπλαστική δεν συνιστάται, ενώ μπορεί να ληφθεί υπόψη σε περίπτωση μεγάλου φορτίου θρόμβου

στην αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία και αφού έχει προηγηθεί διάταση μπαλονιού (16).Οι ασθενείς με STEMI, παρουσιάζουν συχνά πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο (42) ,η οποία τις περισσότερες φορές αναδεικνύεται κατά την διάρκεια του στεφανιογραφικού ελέγχου ο οποίος πραγματοποιείται λόγω του εμφράγματος. Ένα καίριο ερώτημα το οποίο έχει επανειλημμένα τεθεί είναι η επαναγγείωση η όχι των μη ένοχων στεφανιαίων αρτηρίων οι οποίες εμφανίζουν στενώσεις και η χρονική φάση στην οποία πρέπει αυτή να λάβει χώρα. Διάφοροι ερευνητές ασχολήθηκαν με αυτό το θέμα (43-45). Η τρέχουσα γνώση υποδεικνύει ότι θα πρέπει να γίνεται πλήρης επαναγγείωση των μη ένοχων βλαβών στους ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται λόγω STEMI και πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο προτού λάβουν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Φυσικά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες ,όπως η συμπλοκότητα της στεφανιαίας νόσου (έχοντας ως οδηγό το syntax score), αλλά και η συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι μια πλήρης επαναγγείωση καθοδηγούμενη από την εκτίμηση των στενώσεων με την χρήση κλασματικής εφεδρείας ροής (FFR) μειώνει την ανάγκη για μελλοντική επαναγγείωση, (46) αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα (47,48,49), σχετικά με το όφελος όσον αφορά τα σκληρά καταληκτικά σημεία όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο θάνατος. Είναι εμφανές ότι χρειάζονται περισσότερες μεγάλες τυχαιοποιημένες σχετικές μελέτες και μεγαλύτερα διαστήματα κλινικής παρακολούθησης ενώ αποτελέσματα προς αυτήν την κατεύθυνση αναμένονται από την μελέτη FULL REVASC (50) . Παράλληλα άλλες μελέτες σε εξέλιξη θα προσπαθήσουν να δώσουν απαντήσεις σχετικά με την πλήρη επαναγγείωση σε ασθενείς με STEMI και πολυαγγειακή νόσο, κάνοντας χρήση μεθόδων όπως του iFR (51) και της οπτικής

συνεκτικής τομογραφίας (OCT) (52).Όσον αφορά τους ασθενείς με STEMI και καρδιογενές σοκ, με αποφρακτική βλάβη στεφανιαίας αρτηρίας πέραν της ένοχης βλάβης (53) , συνιστάται η αγγειοπλαστική της ένοχης μόνο αρτηρίας στην οξεία φάση.

Στους ασθενείς με STEMI επιπλεγμένου με καρδιογενές shock η χρήση της ενδοαορτικής αντλίας δεν φαίνεται να ωφελεί παρά μόνο σε περίπτωση μηχανικής επιπλοκής (16,54).Τέλος η επαναγγείωση με την χρήση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης περιορίζεται στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπάρχει μεγάλη περιοχή ισχαιμικού μυοκαρδίου και αδυναμία πραγματοποίησης διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (16) .

Πρωτογενής αγγειοπλαστική-Αντιθρομβωτική θεραπεία

Απαραίτητη προϋπόθεση για την διενέργεια της πρωτογενούς στεφανιαίας αγγειοπλαστικής είναι η χορήγηση κατάλληλης αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής θεραπείας. Η αγωγή αυτή βασίζεται σε δύο άξονες και αποτελείται από αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά φάρμακα, στοχεύοντας αντίστοιχα στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και στον καταρράκτη της πήξης.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή την οποία λαμβάνει ο ασθενής αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιθρομβωτικής θεραπείας στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ενώ συνιστάται από ασπιρίνη και από έναν P2Y12 αναστολέα των αιμοπεταλίων.

Η ασπιρίνη μπορεί να δοθεί από του στόματος (κατά προτίμηση μασώμενη), σε δόση εφόδου 150-300 mg η και ενδοφλέβια σε δόση εφόδου 75-250 mg, επιτυγχάνοντας αναστολή των αιμοπεταλίων εντός δύο ωρών. Η ασπιρίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλο-οξυγενάσης (COX)1 και της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX 2) στα αιμοπετάλια .Η κυκλοοξυγενάση μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες ,από αυτές η προστακυκλίνη και η θρομβοξάνη Α2 (ΤΧΑ2) έχουν ιδιαίτερη σημασία στην λειτουργία των αιμοπεταλίων, καθώς η προστακυκλίνη μειώνει ενώ η θρομβοξάνη αυξάνει σημαντικά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η ασπιρίνη αναστέλλει κυρίως την COX-2 ,με αποτέλεσμα την δραστική μείωση της παραγωγής της θρομβοξάνης Α2 (ΤΧΑ2) και συνεπώς την μείωση της ενεργοποίησης και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (55).

Η αναστολή του σημαντικού υποδοχέα P2Y12 των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται με την χορήγηση τικαγρελόρης, πρασουγρέλης η κλοπιδογρέλης. Οι νεότεροι παράγοντες τικαγρελόρη και πρασουγρέλη προτιμώνται στην περίπτωση διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς επιτυγχάνουν γρηγορότερη και ισχυρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων, αλλά και γιατί έχουν ως αποτέλεσμα ευνοικότερες κλινικές εκβάσεις σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (57-59). Η δόση εφόδου για την τικαγρελόρη είναι τα 180 mg και με δόση συντήρησης τα 90 mg δις ημερησίως, ενώ για την πρασουγρέλη είναι τα 60 mg με δόση συντήρησης τα 10 mg μία φορά την ημερησίως.

Παρ ’ όλα αυτά και οι δύο αυτές ουσίες θα πρέπει να αποφεύγονται όταν υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος, ιστορικό προηγηθέντος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου η σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Επιπλέον η πρασουγρέλη

αντενδείκνυται σε ασθενείς ≥ 75 ετών, κάτω των 60 κιλών η με ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Όταν υπάρχει σχετική αντένδειξη για την χορήγησή τους, η αυτά δεν είναι διαθέσιμα μπορεί να χορηγείται κλοπιδογρέλη σε δόση εφόδου 600 mg.

Η κλοπιδογρέλη είναι Θειένο-πυριδίνη δεύτερης γενιάς και θεωρείται προφάρμακο, καθώς για να μετατραπεί στην ενεργή μορφή του (R-130964 ,clop-AM) χρειάζεται συγκεκριμένα στάδια μεταβολισμού στο ήπαρ από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Αποτελεί μη αναστρέψιμο αναστολέα των ADP-υποδοχέων 2PY12, ενώ η ανταπόκριση των ασθενών στο φάρμακο μπορεί να ποικίλει, κυρίως λόγω πολυμορφισμών των γονιδίων για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και κυρίως του CYP2C19 (59,60).

Η τικαγρελόρη αντίθετα, χαρακτηρίζεται από ταχεία, ισχυρή και αναστρέψιμη δράση αναστολής των ADP υποδοχέων 2PY12 των αιμοπεταλίων. Δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση ,ενώ η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα κορυφώνεται εντός 1,5-3 ωρών μετά την από την λήψη του από το στόμα (60).Στην μελέτη PLATO, η τικαγρελόρη αναδείχθηκε ανώτερη της κλοπιδογρέλης, μειώνοντας την θνητότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, με η χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (56).

Η πρασουγρέλη είναι Θειένο-πυριδίνη τρίτης γενιάς και αποτελεί μη αναστρέψιμο αναστολέα των ADP-υποδοχέων 2PY12. Για να δράσει χρειάζεται να υποστεί υδρόλυση από εστεράσες και στη συνέχεια να μεταβολιστεί στο ήπαρ και συγκεκριμένα στο κυτόχρωμα P450 αποκτώντας την ενεργή μορφή της (R-138727). Επιτυγχάνει την μέγιστη συγκέντρωση της στο πλάσμα εντός 30 λεπτών, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 7 ώρες. Σε ανάλυση υποπληθυσμού της μελέτης TRITON-TIMI 38 σε ασθενείς με

STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική , η πρασουγρέλη ήταν αποτελεσματικότερη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη μειώνοντας τα καρδιαγγειακά συμβάματα χωρίς αύξηση των αιμορραγιών (61).

Οι αναστολείς GP IIb/IIIa υποδοχέων των αιμοπεταλίων (τιρομπιφάνη, επτιφιμπατίδη, αμπσιξιμάμπη) φαίνεται ότι δεν προσφέρουν όφελος όταν χορηγούνται ως φαρμακευτική αγωγή ρουτίνας, μπορούν όμως να χορηγηθούν ως θεραπεία ‘’διάσωσης’’ (bail out therapy) όταν κατά την πρωτογενή αγγειοπλαστική υπάρχει μεγάλο φορτίο θρόμβου η φαινόμενο βραδείας ροής η μη επαναρροής (slow flow/no reflow phenomenon) (16).

Η κανγρελόρη, είναι ένας ισχυρός, αναστρέψιμος αναστολέας των υποδοχέων P2Y12 ο οποίος χορηγείται ενδοφλέβια και χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη αλλά και λήξη της δράσης του (62). Ο παράγοντας αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πρωτογενή αγγειοπλαστική σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα P2Y12 αλλά και σε περίπτωση αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με NSTEMI οι οποίοι δεν λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα-αναστολέα P2Y12, πέραν της ασπιρίνης.

Αντιπηκτικά φάρμακα

Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική θα πρέπει να λαμβάνουν ταχεία και επαρκή αντιπηκτική αγωγή. Τα αντιπηκτικά τα οποία χρησιμοποιούνται είναι η κλασσική ηπαρίνη, η ενοξαπαρίνη και η μπιβαλιρουδίνη. Η ηπαρίνη χορηγείται σε δόση 70-100 μονάδων ανά χιλιόγραμμο βάρους άπαξ, αποτελώντας την πρώτη επιλογή , ενώ εναλλακτικά μπορεί να

χρησιμοποιηθεί και η ενοξαπαρίνη σε δόση 0,5 mg/kg άπαξ , μετά και τα ιδιαίτερα θετικά αποτελέσματα της μελέτης ATOLL (63) όπου η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ενοξαπαρίνης συγκρίθηκαν με αυτές της κλασσικής ηπαρίνης. Ο ρόλος της μπιβαλιρουδίνης φαίνεται πλέον ότι περιορίζεται στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι εμφανίζουν θρομβοπενία από ηπαρίνη, ενώ η συνιστώμενη δόση είναι 0,75 mg/kg άπαξ και στη συνέχεια ενδοφλέβια έγχυση 1,75 mg/kg/hour εώς 4 ώρες μετά την επέμβαση.

1.8 STEMI : Θρομβόλυση

Στους ασθενείς εκείνους με STEMI όπου δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί πρωτογενής αγγειοπλαστική εντός των προβλεπόμενων χρονικών ορίων , η θρομβόλυση αποτελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο επαναιμάτωσης. Φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν πραγματοποιείται εντός 2 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (64), καθώς η αποτελεσματικότητα της μειώνεται με την πάροδο του χρόνου , αφού ο θρόμβος στην αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία οργανώνεται και γίνεται ανθεκτικότερος στο θρομβολυτικό φάρμακο, ενώ συνιστάται εώς και 12 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και εφόσον δεν υπάρχουν σχετικές αντενδείξεις. Πράγματι φαίνεται ότι μειώνει την θνητότητα ακόμα και όταν αυτή πραγματοποιείται μεταξύ 6 και 12 ωρών από την έναρξη της συμπτωματολογίας (65,66). Η θρομβόλυση αποτελεί αναμφισβήτητα μία σημαντική μέθοδο θεραπείας στους ασθενείς με STEMI καθώς μπορεί να αποκαταστήσει την βατότητα της αποφραγμένης από τον θρόμβο στεφανιαίας αρτηρίας ,μειώνοντας το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου ,έχοντας έτσι ως αποτέλεσμα την βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και προσφέροντας σημαντικό όφελος επιβίωσης (67-69).

Τα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι είναι διαθέσιμη ακόμα και σε απομακρυσμένες μονάδες υγείας και πρωτοβάθμια νοσοκομεία , δεν χρειάζεται εξειδικευμένο προσωπικό, ειδικό αιμοδυναμικό εργαστήριο και εξοπλισμό, ενώ επιπλέον μπορεί να πραγματοποιηθεί σχετικά γρήγορα εντός λίγων λεπτών, με την χορήγηση των κατάλληλων φαρμάκων. *Τα μειονεκτήματα* της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι αποτυγχάνει περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων ενώ ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζουν αντενδείξεις για θρομβόλυση. Μία σημαντική επιπλοκή της θρομβόλυσης αποτελεί το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο συνήθως παρουσιάζεται το πρώτο 24ωρο, σε ποσοστό περίπου 1% . Φαίνεται ότι παράγοντες όπως το γυναικείο φύλο, το χαμηλό βάρος σώματος, η αρτηριακή υπέρταση αλλά και το ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικής αιμορραγίας. Τα ποσοστά των λοιπών μειζόνων αιμορραγιών υπολογίζονται στο 4-13% (16).

Απόλυτες αντενδείξεις για την θρομβόλυση είναι το ιστορικό προηγηθείσας εγκεφαλικής αιμορραγίας , το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό τους προηγούμενους 6 μήνες, βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος νεοπλασίες η αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, γνωστή αιμορραγική διάθεση, αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα τον τελευταίο μήνα, μη συμπιέσιμες παρακεντήσεις τον τελευταίο μήνα όπως για την βιοψία ήπατος η οσφυονωτιαία παρακέντηση, αορτικός διαχωρισμός και πρόσφατο μείζον τραύμα /χειρουργείο η κάκωση κεφαλής. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες, η από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία , η εγκυμοσύνη η πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό, η παρατεταμένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, το

ενεργό έλκος πεπτικού, η προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια και η ανθεκτική υπέρταση με συστολική αρτηριακή πίεση >180 mmhg και διαστολική πίεση >110mm hg.

Προνοσοκομειακή θρομβόλυση

Το όφελος της προνοσοκομειακής έναρξης της θρομβολυτικής θεραπείας έχει αναδειχθεί μετά από τυχαιοποιημένες σχετικές μελέτες (68). Η στρατηγική αυτή φαίνεται ότι μειώνει την πρώιμη θνητότητα κατά 17% σε σχέση με μία στρατηγική θρομβόλυσης στο νοσοκομειακό περιβάλλον μόνο. Ακόμα πιο ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα της μελέτης STREAM (69) από την οποία οι ερευνητές συμπέραναν ότι μια στρατηγική προνοσοκομειακής θρομβόλυσης η οποία ακολουθείται από πρώιμη μεταφορά για στεφανιογραφικό έλεγχο και αγγειοπλαστική, προσφέρει συγκρίσιμα οφέλη στους ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς αυτούς οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική εντός 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Συνεπώς οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ότι όταν η θρομβόλυση επιλέγεται ως προτιμώμενη θεραπεία επαναιμάτωσης η έναρξη της θα πρέπει κατά προτίμηση να γίνεται προνοσοκομειακά (16).

Θρομβολυτικοί φαρμακευτικοί παράγοντες

Συνιστάται η χορήγηση θρομβολυτικών φαρμάκων με αυξημένη ειδικότητα για το ινώδες, όπως η τενεκτεπλάση ,η αλτεπλάση και η ρετεπλάση (IB) (71). Σε ασθενείς ≥ 75 ετών συνιστάται η χορήγηση μισής δόσης τενεκτεπλάσης (IIA) (16). Οι ουσίες αυτές είναι ένζυμα της ομάδας των προτεασών της σερίνης και λειτουργούν καταλύοντας την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, ουσία η οποία με την σειρά της αποδομεί το ινώδες ,κύριο συστατικό του θρόμβου. Η τενεκτεπλάση αποτελεί έναν

ευρέως χρησιμοποιούμενο ινωδολυτικό παράγοντα τρίτης γενιάς ο οποίος έχει υψηλή ειδικότητα για το ινώδες και αυξημένη αντίσταση στον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Γενικά προτιμάται λόγω της ευκολίας στην χορήγηση της καθώς αποτελείται από μία δόση άπαξ, γεγονός το οποίο μειώνει την πιθανότητα ιατρικού λάθους, ευνοεί την προνοσοκομειακή χρήση της, ενώ φαίνεται ότι έχει ευνοικό προφίλ όσον αφορά την θνητότητα και τις αιμορραγικές επιπλοκές (72,73).

Θρομβόλυση : Αντιαιμοπεταλιακή-αντιπηκτική αγωγή

Συνιστάται η χορήγηση από του στόματος ασπιρίνης (μασώμενη) σε δόση 150-300 mg η ενδοφλεβίως σε δόση 75-250 mg. Ως δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο χορηγείται η κλοπιδογρέλη σε δόση εφόδου 300 mg και κατόπιν 75 μια φορά ημερησίως. Σε ηλικιωμένους ασθενείς η δόση εφόδου της κλοπιδογρέλης είναι τα 75 mg.

΄΄Οι ισχυρότερες αντιαιμοπεταλιακές ουσίες τικαγρελόρη και πρασουγρέλη δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, σε αυτή την κλινική περίσταση΄΄.

Όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή συνιστάται η χορήγηση ενοξαπαρίνης (IA) σε σχέση με την κλασσική ηπαρίνη(IB) ,μετά από τα αποτελέσματα σχετικών μελετών όπου η ενοξαπαρίνη φάνηκε να έχει μεγαλύτερο κλινικό όφελος (74,75). Η χρήση της fondaparinoux περιορίζεται στις περιπτώσεις εκείνες όπου γίνεται χρήση της στρεπτικινάσης ως θρομβολυτικού παράγοντα (IIA/B). Η στρεπτοκινάση μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις και υποτασικά επεισόδια ενώ αντενδείκνυται η επαναχορήγηση της λόγω της δημιουργίας αντισωμάτων (16).

Σε σχετικό πίνακα των κατευθυντήριων οδηγιών της ευρωπαικής καρδιολογικής εταιρείας αναφέρονται λεπτομερώς οι δοσολογίες των θρομβολυτικών, αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων (16).

Μεταφορά σε νοσοκομείο PCI μετά την θρομβόλυση

Ο ασθενής μετά την θρομβόλυση πρέπει να διακομίζεται εντός 2-24 ωρών, σε νοσοκομείο το οποίο διαθέτει αιμοδυναμικό εργαστήριο ώστε να υποβληθεί σε στεφανιογραφικό έλεγχο και αγγειοπλαστική εφόσον υπάρχει ένδειξη. Οι περιπτώσεις εκείνες στις οποίες ο ασθενής θα πρέπει να διακομίζεται άμεσα είναι:

1. Ανεπιτυχής θρομβόλυση ,δηλαδή πτώση του ST μικρότερης του 50%, 60-90 λεπτά μετά την θρομβόλυση και επιμονή του ισχαιμικού συμπτώματος, η/και επιδεινούμενης ισχαιμίας.

2. Εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, αιμοδυναμικής η/και ηλεκτρικής αστάθειας

3.Η εκ νέου εμφάνιση ισχαιμίας ,με ενδείξεις επαναπόφραξης του αγγείου ,μετά από επιτυχημένη θρομβόλυση.

Η αγγειοπλαστική η οποία πραγματοποιείται μετά από ανεπιτυχή θρομβόλυση ονομάζεται *''αγγειοπλαστική διάσωσης'' (Resque PCI).*

1.9 Επαναιμάτωση σε ασθενείς με STEMI

Δεδομένα από τη Ελλάδα

Πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με STEMI στον ελληνικό χώρο έχουμε από τις παλαιότερες μελέτες GREECS (2005) HELIOS(2007) τις μεταγενέστερες STENT FOR LIFE (2012) και PHAETHON (2016) αλλά και την πιο πρόσφατη καταγραφή ILIAKTIS (2022) .Οι μελέτες αυτές αντικατοπτρίζουν σε μεγάλο βαθμό την ελληνική πραγματικότητα σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η μελέτη STENT FOR LIFE (76) πραγματοποιήθηκε στην χώρα μας μετά από μια πανευρωπαική πρωτοβουλία και δημοσιεύτηκε το 2012 με τα εξής ευρήματα όσον αφορά την αντιμετώπιση ασθενών με STEMI.Το 40,3% αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση και το 31,82 % με πρωτογενή αγγειοπλαστική. Στο λεκανοπέδιο της αττικής το ποσοστό πρωτογενούς αγγειοπλαστικής έφτανε το 60% περίπου, ενώ το 27,88% των ασθενών συνολικά δεν έλαβαν θεραπεία επαναιμάτωσης.

Η μελέτη PHAETHON (77) έλαβε χώρα στην χώρα μας από τον Μάιο του 2012 εώς τον Φεβρουάριο του 2014 σε 37 κέντρα, ενώ τα αποτελέσματα της δημοσιεύτηκαν το 2016. Το ποσοστό ασθενών με STEMI ήταν 51,38%. Από αυτούς το 44,5% αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση ενώ το 38,9% υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο με το 34,1% να επαναματώνονται με πρωτογενή αγγειοπλαστική. Το 16,5% δεν έλαβε θεραπεία επαναιμάτωσης.

Η ILIAKTIS (78) αποτελεί την πλέον πρόσφατη καταγραφή των εμφραγμάτων στον ελληνικό χώρο, αν και πραγματοποιήθηκε μεταξύ απριλίου και ιουνίου του 2020 εν

μέσω πανδημίας COVID-19, γεγονός το οποίο ίσως να έχει επηρεάσει τα ευρήματα της σημαντικότατης αυτής καταγραφής. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από καρδιολογικές κλινικές από 50 νοσοκομεία από όλη την Ελλάδα συμπεριλαμβανομένης και της καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Τα κύρια ευρήματα σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με STEMI ήταν τα εξής: Στα νοσοκομεία τα οποία διέθεταν αιμοδυναμικό εργαστήριο (PCI Hospitals) το 76,9% των ασθενών αντιμετωπίστηκαν με πρωτογενή αγγειοπλαστική ενώ στα νοσοκομεία non - PCI to 39,9% από αυτούς. Θρομβόλυση πραγματοποιήθηκε στα non PCI νοσοκομεία σε ποσοστό 47,3% ενώ στα PCI νοσοκομεία ποσοστό θρομβόλυσης ήταν 17,9%.Οι ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν επαναγγείωση ήταν 4,8% στα PCI νοσοκομεία και 12,8% στα non PCI νοσοκομεία. Συνολικά το 24,6% των ασθενών με STEMI θρομβολύθηκαν ,ποσοστό σημαντικά μικρότερο από εκείνο το οποίο είχε καταγραφεί στην μελέτη HELIOS (47%) και στην PHAETHON (44%).

Συμπερασματικά φαίνεται ότι στην διάρκεια των τελευταίων ετών υπάρχει μία σημαντική βελτίωση όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίζονται με πρωτογενή αγγειοπλαστική. Το παραπάνω εύρημα φαίνεται ότι οφείλεται στην ταχύτερη διάγνωση των ασθενών με STEMI, την βελτιούμενη ανάπτυξη δικτύων πρωτογενούς αγγειοπλαστικής αλλά και στην λειτουργία περισσότερων αιμοδυναμικών κέντρων τα οποία μπορούν να προσφέρουν πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική.

Παρ'όλα αυτά ένα σημαντικό μέρος των ασθενών με STEMI στα περιφερειακά νοσοκομεία, υποβάλλονται σε θρομβόλυση υπενθυμίζοντας την σημαντικότητα της συγκεκριμένης θεραπείας στην καθημερινή κλινική πράξη.

	Total (n = 796)	Males (n = 628)	Females (n = 168)	p-value	PCI-hospital (n = 603)	Non-PCI hospital (n = 193)	p-value
STEMI Management							
Primary PCI	445 (68.5)	363 (69.8)	82 (63.2)	.037	386 (76.9)	59 (39.9)	<.0001
Thrombolysis	160 (24.6)	132 (25.4)	28 (21.5)	.211	89 (17.9)	70 (47.3)	<.0001
ABG	2 (0.3)	0	2 (1.5)	.044	2 (0.4)	0	.574
No REVASC	43 (6.6)	25 (4.8)	18 (13.8)	.001	24 (4.8)	19 (12.8)	.002

Πίνακας 1: Αντιμετώπιση εμφραγμάτων με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) στην Ελλάδα ,σε νοσοκομεία με δυνατότητα (PCI- hospitals) η μη (non PCI hospitals) Διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής. Συντμήσεις: Primary PCI: Πρωτογενής αγγειοπλαστική, Thrombolysis: θρομβόλυση , No REVASC: χωρίς επαναγγείωση

Οι τιμές αντιστοιχούν σε αριθμό ασθενών και ποσοστά

Από την μελέτη ILIAKTIS (Kanakakis I, Stafylas P, Tsigkas G, et al. Epidemiology, reperfusion management, and outcomes of patients with myocardial infarction in Greece: The ILIAKTIS study. *Hellenic J Cardiol*. 2022;67:1-8.)

2.Βλάβη ισχαιμίας/επαναματώσεως

Στεφανιαία μικροκυκλοφορία και Μικροαγγειακή δυσλειτουργία

Η ταχεία διάνοιξη της αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας και η αποκατάσταση ικανής ροής σε αυτή, αποτελεί πρωταρχικό στόχο στην αντιμετώπιση των ασθενών με STEMI καθώς έτσι περιορίζεται η μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση η οποία προκαλείται από την ισχαιμία.

Η θρομβόλυση και η πρωτογενής αγγειοπλαστική με την ανάπτυξη κατάλληλων δικτύων διασύνδεσης των μονάδων υγείας, συνέβαλλαν καθοριστικά στην βελτίωση της αντιμετώπισης και ως εκ τούτου της πρόγνωσης των ασθενών με STEMI. Πράγματι η έγκαιρη επαναιμάτωση των ασθενών αυτών έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των δραματικών συνεπειών της ισχαιμίας αφού περιορίζεται το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου και οι αρνητικές επιπτώσεις στο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής αριστερής κοιλίας και κατά συνέπεια η ενδονοσοκομειακή αλλά και μακροχρόνια θνητότητα.

Συχνά όμως μετά από την επιτυχή αποκατάσταση της αιματικής ροής στο επικαρδιακό αγγείο με την χρήση των παραπάνω μεθόδων παρατηρείται περαιτέρω βλάβη του μυοκαρδιακού ιστού. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο ονομάζεται βλάβη από επαναιμάτωση (79) και είναι αποτέλεσμα σύμπλοκων φυσιοπαθολογικών μηχανισμών. Τα αποτελέσματα του φαινομένου αυτού μπορεί να είναι καταστροφικά, αφού φαίνεται να ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για το μεγέθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου (79,80).

Σημαντικό ρόλο στις διεργασίες του παθοφυσιολογικού αυτού φαινομένου φαίνεται να έχουν τα αιμοπετάλια.

2.1 Βλάβη από επαναιμάτωση-Εκδηλώσεις

Οι κύριες εκδηλώσεις της βλάβης από επαναιμάτωση μπορούν συνοπτικά να περιγραφούν ως εξής:

Αρρυθμίες από επαναιμάτωση

Αμέσως μετά την αποκατάσταση της αιματικής ροής στο αποφραγμένο στεφανιαίο αγγείο συχνά παρατηρούνται αρρυθμίες (81) ,συχνά κοιλιακής αρχής, όπως κοιλιακή ταχυκαρδία, ιδιοκοιλιακός ρυθμός αλλά και κοιλιακή μαρμαρυγή. Οι αρρυθμίες αυτές στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων είτε τερματίζονται από μόνες τους, είτε μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς από έναν έμπειρο κλινικό καρδιολόγο.

Απόπληκτο μυοκάρδιο (myocardial stunning)

Το ''απόπληκτο μυοκάρδιο'' συνιστάται στην *παροδική δυσλειτουργία* του μυοκαρδίου μετά από ένα χρονικό διάστημα ισχαιμίας το οποίο δεν επιφέρει όμως κυτταρικό θάνατο. Αποδίδεται στην ενδοκυτταρική υπερφόρτωση ασβεστίου και στο οξειδωτικό stress, οφειλόμενο σε μεγάλο βαθμό στις παραγόμενες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ,τα οποία ακολουθούν την περίοδο της ισχαιμίας (82,83).

Μη αναστρέψιμη βλάβη του μυοκαρδιακού ιστού

Η νέκρωση του μυοκαρδιακού ιστού ο οποίος ήταν βιώσιμος κατά την θεραπεία επαναιμάτωσης και η οποία την ακολουθεί , οφείλεται σε ένα σύνολο επιβλαβών

διεργασιών οι οποίες περιλαμβάνουν την ενδοκυτταρική υπερφόρτωση ασβεστίου λόγω των διαταραχών στις διαδικασίες ομοιόστασης του, το οξειδωτικό stress κυρίως λόγω αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου , την ταχεία μεταβολή του PH η οποία ακολουθεί την επαναιμάτωση, την υπερσυσταλτικότητα των καρδιακών μυοκυττάρων και την αυξημένη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων. Η καταστροφική αυτή οντότητα έχει αναδειχθεί μέσα από κλινικές και πειραματικές μελέτες και εκτιμάται ότι ευθύνεται για εώς και το 50% του τελικού μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου (84), μειώνοντας σημαντικά τα οφέλη τα οποία έχουν αποκομιστεί από τις σύγχρονες μεθόδους επαναιμάτωσης. Παράλληλα, ενώ είναι εμφανές ότι μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό θεραπευτικό στόχο στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλοντα σε θεραπεία επαναιμάτωσης λόγω STEMI ,μειώνοντας το μέγεθος της μυοκαρδιακής βλάβης, εώς τώρα δεν έχουν αναδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδοι θεραπείας. Το φαινόμενο αυτό δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ενώ μερικοί από τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς είναι οι παρακάτω:

Η αυξημένη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων η οποία οφείλεται στην παθολογική διάνοιξη πόρων οι οποίοι βρίσκονται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν επιτρέπουν την διαπερατότητα της. Αντίθετα μετά από την επαναιμάτωση, λόγω μίας σειράς παραγόντων όπως της αύξησης των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου, των υψηλών επιπέδων ασβεστίου στο μιτοχόνδριο και την ταχεία αποκατάσταση του PH ,προκαλείται διάνοιξη των πόρων αυτών με αποτέλεσμα την είσοδο διαφόρων μορίων, ηλεκτρολυτών και νερού, έχοντας ως συνέπεια την διαταραχή της διαδικασίας της φωσφορυλίωσης της αναπνευστικής αλυσίδας στο μιτοχόνδριο και εν τέλει την καταστροφή του και την ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικού θανάτου (85,86).

Η επαναιμάτωση προκαλεί *ενδοκυττάρια υπερφόρτωση ασβεστίου* στο μυοκαρδιακό κύτταρο, με αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης στην μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου, την υπερσυσταλτικότητα του μυοκαρδιακού κυττάρου αλλά και την αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου στα μιτοχόνδρια και την αυξημένη διαπερατότητα τους (86,87).

Το οξειδωτικό stress το οποίο ακολουθεί την επαναιμάτωση (88,89) ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την μυοκαρδιακή βλάβη και τον θάνατο των μυοκαρδιακών κυττάρων μέσω διαφόρων μηχανισμών . Φαίνεται επίσης ότι συνεισφέρει σημαντικά στην διάνοιξη των πόρων των μιτοχονδρίων, ενώ παράλληλα προάγει την μείωση της διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (του οποίου η παραγωγή είναι ήδη μειωμένη) και κατά συνέπεια όλων των ευεργετικών του ιδιοτήτων.

Απόφραξη του μικροαγγειακού στεφανιαίου δικτύου με φαινόμενο μη η βραδείας επαναρροής

Μετά από την αποκατάσταση της αιματικής ροής στο ένοχο επικαρδιακό αγγείο στους ασθενείς με STEMI , μπορεί να παρατηρηθεί σοβαρό έλλειμα στην άρδευση του μυοκαρδίου το οποίο οφείλεται σε δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας σε ποσοστό εώς και 50% (90) .Η οντότητα αυτή μπορεί να εκδηλωθεί με το φαινόμενο της μη επαναρροής η βραδείας επαναρροής μετά από την αγγειοπλαστική σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου ενώ έχει προβληματίσει κλινικούς ιατρούς και ερευνητές καθώς η παρουσία του συσχετίζεται με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (91,92) αλλά και πτωχή πρόγνωση (93,94).

Πράγματι η κατάσταση της μικροκυκλοφορίας κατά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι καθοριστικής σημασίας για την μετέπειτα ανάκαμψη της λειτουργίας του μυοκαρδίου και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις εκείνες οι οποίες μπορούν να βελτιώσουν την λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας κατά την περίοδο του εμφράγματος, μπορούν να έχουν ιδιαίτερα θετικές επιπτώσεις στην πρόγνωση των ασθενών αυτών. Δυστυχώς, παρά την σχετική πρόοδο των διαγνωστικών μεθόδων και των φαρμακευτικών ουσιών , η εώς τώρα κατανόηση των μηχανισμών του φαινομένου αυτού παραμένει περιορισμένη, ενώ παρά το πλήθος σχετικών κλινικών μελετών δεν υπάρχει σαφής θεραπεία. Μία σειρά διαγνωστικών μεθόδων στο αιμοδυναμικό εργαστήριο μπορούν να βοηθήσουν περισσότερο στην κατανόηση αλλά και κατ΄επέκταση στην αντιμετώπιση της ιδιαίτερα επιβλαβούς αυτής οντότητας (95).

2.2 Στεφανιαία μικροκυκλοφορία και μηχανισμοί μικροαγγειακής βλάβης σε έμφραγμα του μυοκαρδίου

Στεφανιαία μικροκυκλοφορία

Υπό κανονικές συνθήκες η στεφανιαία μικροκυκλοφορία είναι σε κατάσταση αγγειοδιαστολής όταν υπάρχουν στένωσεις στα στεφανιαία αγγεία οι οποίες επηρεάζουν την αιματική ροή ,με αποτέλεσμα να διατηρείται σταθερή η αιμάτωση του μυοκαρδίου. Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί μέρος της αυτορρύθμισης του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου, η οποία εξασφαλίζει την επαρκή αιμάτωση του μυοκαρδίου σε διάφορες τιμές συστηματικών και επικαρδιακών στεφανιαίων πιέσεων (96,97).

Τα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία ονομάζονται αγγεία αγωγής καθώς υπό φυσιολογικές συνθήκες παρουσιάζουν ελάχιστη αντίσταση στην αιματική ροή. Τα αγγεία αυτά διακλαδίζονται σε μικρότερες επικαρδιακές αρτηρίες και αυτές με την

σειρά τους σε όλο και μικρότερες αρτηρίες οι οποίες ονομάζονται αρτηριόλια μειούμενης διαμέτρου από 200 εώς 20 μm, (98) τα οποία διεισδύουν στο μυοκάρδιο και κατόπιν στο ενδοκάρδιο , δίνοντας συνέχεια στα τριχοειδή αγγεία διαμέτρου 5-10 μm που καταλήγουν σε φλέβίδια τα οποία συρρέοντας σχηματίζουν τις φλέβες (99). Υπολογίζεται ότι οι αρτηρίες είναι υπεύθυνες για το 5% περίπου των συνολικών αντιστάσεων της στεφανιαίας κυκλοφορίας, τα αρτηριόλια για το 60% περίπου ,τα τριχοειδή για το 25% περίπου ,ενώ τα φλεβίδια και οι φλέβες για το υπόλοιπο 10% (100-102).*Τα αρτηριόλια* παίζουν κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας , έχουν μυικό τοίχωμα και δυνατότητα γρήγορης ανταπόκρισης σε μηχανικούς και μεταβολικούς παράγοντες. Με βάση την διάμετρο τους μπορούν να ταξινομηθούν σε τρείς ομάδες, τα μικρά αρτηριόλια διαμέτρου μικρότερης των 40 μm, μεσαίου μεγέθους διαμέτρου 40-100 μm και μεγάλα διαμέτρου > 100 μm. Κατά την περίοδο της καρδιακής συστολής υπόκεινται σε συμπίεση από το μυοκάρδιο αλλά και από τις αυξημένες πιέσεις εντός της αριστερής κοιλίας (103) , με αποτέλεσμα την αναστροφή της στεφανιαίας ροής προς τις επικαρδιακές αρτηρίες (104). Συνέπεια αυτού είναι ότι η άρδευση του μυοκαρδίου λαμβάνει χώρα κατά κύριο λόγο στην διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου (105), κατά την διάρκεια της οποίας υπάρχει μυοκαρδιακή χάλαση και έτσι τα αρτηριόλια δεν δέχονται δυνάμεις συμπίεσης.

Τα τριχοειδή ,βρίσκονται σε πολύ μεγάλο αριθμό στο μυοκάρδιο περίπου 3000 σε επιφάνεια ενός τετραγωνικού χιλιοστού και υποδέχονται το 90% περίπου του όγκου του αίματος του μυοκάρδιο. Η διατριχοειδική κλίση πίεσης καθορίζει κατά κύριο λόγο το άνοιγμα και το κλείσιμο των τριχοειδών αγγείων διατηρώντας μια σχετικά σταθερή μέση τριχοειδική υδροστατική πίεση (106) ενώ σε καταστάσεις ηρεμίας το 50% περίπου δεν παρουσιάζει ροή. Αυτός ο μηχανισμός αυτορρύθμισης των τριχοειδών, εξασφαλίζει

την σταθερότητα της οδηγού πίεσης άρδευσης του μυοκαρδίου και του όγκου αίματος, ενώ φαίνεται να διατηρείται σε ένα ευρύ διάστημα στεφανιαίων πιέσεων από 45 εώς 120 mm Hg (107).

Αυτορρύθμιση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας

Οι μηχανισμοί εκείνοι οι οποίοι ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο σε τοπικό επίπεδο μπορούν να κατηγοροποιηθούν σε τρείς ομάδες

α. Ενδοθηλιακός έλεγχος (μεγάλες αρτηρίες και αρτηριόλια)

β. Μυογενής έλεγχος (μεσαίου μεγέθους αρτηριόλια)

γ. Μεταβολικός έλεγχος (μικρά αρτηριόλια)

Ενδοθηλιακός έλεγχος

Ο μηχανισμός αυτός εντοπίζεται στα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία ,αλλά και στις μεγάλου μεγέθους αρτηριόλια. Η διατμητική τάση την οποία προκαλεί η στεφανιαία αιματική ροή στο ενδοθήλιο, ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα να παράγουν *μονοξείδιο του αζώτου* από το αμινοξύ L-αργινίνη μέσω της ενδοηθηλιακής συνθετάσης (eNOS) (108).Το μονοξείδιο του αζώτου διαχέεται προς τις υποκείμενες στιβάδες των λείων μυικών κυττάρων τα οποία βρίσκονται στο μέσο χιτώνα του τοιχώματος των αρτηριών, προκαλώντας την ενεργοποίηση του ενζύμου γουανυλική κυκλάση με την παραγωγή cGMP (κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη) από GTP (τριφωσφορική γουανοσίνη).Το cGMP οδηγεί στην χάλαση των λείων μυικών κυττάρων και κατά συνέπεια σε αγγειοδιαστολή.

Ο μηχανισμός αυτός καθορίζεται από την ροή των στεφανιαίων αγγείων και διατηρεί την διατμητική τάση σταθερή στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες και τα μεγάλα αρτηριόλια. Άλλες ουσίες οι οποίες επιδρούν στον αγγειακό τόνο των αρτηριών αυτών είναι οι προσταγλανδίνες, με κύριο αντιπρόσωπο την προστακυκλίνη η οποία έχει αγγειοδιασταλτική δράση, ο παραγόμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF) (109) και η ενθοθηλίνη-1 η οποία χαρακτηρίζεται από αγγειοσυσπαστική δράση.

Μυογενής έλεγχος

Στα μεσαίου μεγέθους αρτηριόλια ο επικρατέστερος μηχανισμός ελέγχου φαίνεται να είναι μυογενής. Όταν η ενδοαυλική αγγειακή πίεση αυξάνει, ενεργοποιούνται κανάλια ασβεστίου εξαρτώμενα από την τάση (τα οποία καθορίζουν την συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου) αυξάνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, με αποτέλεσμα την σύσπαση των μυοκυττάρων και κατά συνέπεια την αγγειοσύσπαση. Αντίθετα όταν η αρτηριακή πίεση μειώνεται, μέσω του ίδιου μηχανισμού, η συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου μειώνεται .γεγονός το οποίο οδηγεί σε αγγειοδιαστολή (110).

Μεταβολικοί παράγοντες

Κατά την διάρκεια περιόδων αυξημένων αναγκών του μυοκαρδίου αυξάνονται ουσίες του μεταβολισμού όπως η αδενοσίνη (111) με μηχανισμούς οι οποίοι θα αναφερθούν παρακάτω και το διοξείδιο του άνθρακα (112) το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του PH. Οι μεταβολίτες αυτοί επιδρώντας στα λεία μυικά κύτταρα έχουν ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αύξηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Άλλος παράγοντας ο οποίος έχει σημαντική επίδραση στον αγγειακό τόνο των αρτηριόλιων ,είναι η

συγκέντρωση του οξυγόνου (113) ,ενώ τα ATP εξαρτώμενα κανάλια καλίου φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στους μεταβολικούς μηχανισμούς αγγειοδιαστολής (114).

Η αδενοσίνη έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας τόσο σε φυσιολογικές αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις. Παράγεται από διάφορους ιστούς όπως το μυοκάρδιο, τα ερυθροκύτταρα και το ενδοθήλιο , σε καταστάσεις ισχαιμίας αλλά και φλεγμονής (115) , ενώ διαχέεται εύκολα μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών εξασφαλίζοντας μία ισορροπημένη ένδο και εξωκυττάρια συγκέντρωση της.

Η αδενοσίνη αλληλεπιδρά με ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς οι οποίοι εντοπίζονται στα λεία μυικά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η επίδραση της ασκείται κυρίως στα αρτηριόλια διαμέτρου <100 mμ προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αύξηση της αιματικής ροής , ενώ αυξάνει έμμεσα την αιματική ροή και στις μεγαλύτερες αρτηρίες μέσω εξαρτώμενων από το ενδοθήλιο μηχανισμών αφού αυξάνει σε αυτές η διατμητική τάση λόγω της αύξησης της αιματικής ροής (116).

Το μόριο αυτό μπορεί να παραχθεί ενδοκυτταρικά από νουκλεοσιδάσες από τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) η μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) ,από την μετατροπή του κυκλικού AMP (cAMP) σε AMP μέσω της φωσφοδιεστεράσης , η και από την S-αδενοσυλ-ομοκυστείνη από την αντίστοιχη υδρολάση. Η δράση της ασκείται μέσω 4 γνωστών υποδοχέων A1R, A2AR, A2BR, A3R.Ενώ οι υποδοχείς A1R και A3R μέσω της αδενυλ -κυκλάσης μειώνουν τα επίπεδα του cAMP, οι υποδοχείς A2A Rκαι A2BR αυξάνουν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα του cAMP .Φαίνεται επίσης ότι η συγκέντρωση των παραπάνω υποδοχέων στα στεφανιαία αγγεία

διαφέρει .Η αδενοσίνη από τον εξωκυτταρικό χώρο μπορεί να διαχυθεί μέσω της κυτταρικής μεμβράνης η και να μεταφερθεί μέσα στο κύτταρο μέσω ειδικών μεταφορέων (ENT και CNT). Αμφότεροι οι υποδοχείς αυτοί εντοπίζονται σε καρδιά και αγγεία , όμως οι υποτύποι ENT1 και ENT2 έχουν τον βασικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα με τον ENT2 να ανευρίσκεται σε διπλάσια συγκέντρωση . Στη συνέχεια η αδενοσίνη αποδομείται σε ινοσίνη από την απαμινάση της αδενοσίνης (adenosine deaminase ADA) η μπορεί να φωσφορυλιωθεί από την αδενοσίνη κινάση ώστε να σχηματίσει μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) (117-121).

Πέραν από την αύξηση της αιματικής ροής στη στεφανιαία κυκλοφορία, η αδενοσίνη φαίνεται ότι δρα ανασταλτικά στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (122) κυρίως μέσω υποδοχέων A2AR, μια ιδιότητα η οποία μεταξύ άλλων, μπορεί να έχει καρδιοπροστατευτική επίδραση σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

Τέλος ,το αυτόνομο νευρικό σύστημα επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την στεφανιαία κυκλοφορία με δύο οδούς (123).

Α. Με την απευθείας δράση τελικών νευρικών απολήξεων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα λεία μυικά κύτταρα ,μέσω α και β -αδρενεργικών υποδοχέων .

Β. Με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και συσπαστικότητας αλλά και του μεταφόρτιου και ως εκ τούτου του συνολικού καρδιακού έργου, το οποίο έχει ως συνέπεια την αύξηση των μεταβολιτών εκείνων οι οποίοι προκαλούν αγγειοδιαστολή.

Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί ελέγχου της στεφανιαίας κυκλοφορίας δρουν σε αλληλεξάρτηση μεταξύ τους ώστε να εξασφαλίζεται στιγμιαία η βέλτιστη ισορροπία μεταξύ αιμάτωσης του μυοκαρδίου και των μεταβολικών αναγκών.

2.3 Αγγειόσπασμος

Σε συνθήκες ισχαιμίας-εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρείται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (124) ενώ ανευρίσκονται σημαντικές συγκεντρώσεις αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η ενδοθηλίνη, η σεροτονίνη η θρομβοξάνη Α2 (125,126) *οι οποίες παράγονται σε μεγάλο βαθμό από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια*. Επίσης η αυξημένη συγκεντρωση του παράγοντα νέκρωσης α (TNF-a) προάγει επιπλέον δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αγγειόσπασμο (127). Επιπλέον, η έντονη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος κατά την περίοδο της ισχαιμίας/εμφράγματος του μυοκαρδίου ,μέσω των α-αδρενεργικών μεσολαβητών ,συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην αγγειοσύσπαση .

2.4 Οίδημα

Το οίδημα ,αποτέλεσμα της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου εξελίσσεται σχετικά γρήγορα ,εντός λεπτών από το συμβάν, ενώ έχει τόσο κυτταρική όσο και εξωκυτταρική (διάμεση) εντόπιση. Το ενδοκυττάριο οίδημα εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά και μυοκαρδιακά κύτταρα, λόγω του σημαντικού ενεργειακού ελλείματος το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την σοβαρή δυσλειτουργία των ενεργοεξαρτώμενων αντλιών ιόντων . Παράλληλα το οίδημα του διάμεσου χώρου αναπτύσσεται λόγω της διαταραχής του ενδοθηλιακού φραγμού με αύξηση της διαπερατότητας του και κατά συνέπεια την αύξηση των καταβολιτών στον διάμεσο χώρο κατά την περίοδο της ισχαιμίας (128). Η διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλιακού φραγμού οφείλεται στην

κυτταροσκελετική αποσύνθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων με την δημιουργία μεταξύ τους κενών (129), αλλά και την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα, (130,131) γεγονότα τα οποία λαμβάνουν χώρα κατά την ισχαιμική περίοδο και κατά την περίοδο της αντιδραστικής υπεραιμίας. Η ανάπτυξη του μυοκαρδιακού οιδήματος μετά από την ισχαιμία και επαναιμάτωση του μυοκαρδίου, συμπίέζει την στεφανιαία μικροκυκλοφορία με συνέπεια την απόφραξη της (132). Το οιδηματικό μυοκάρδιο χαρακτηριζόμενο από μειωμένη ενδοτικότητα και αυξημένη ακαμψία, σε συνδυασμό με την μερική απώλεια της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας λόγω του εμφράγματος ,οδηγούν σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις αυτής (133), γεγονότα τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την επιπλέον συμπίεση της μικροκυκλοφορίας, την περαιτέρω μείωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (134) και κατά συνέπεια την αύξηση του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου. Το οίδημα αυτό φαίνεται να έχει μία διφασική χρονική εξέλιξη, μια πρώιμη φάση κορύφωσης στις δύο ώρες περίπου το οποίο το διαδέχεται η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού και μία όψιμη κορύφωση μετά από 1 εβδομάδα (135).

2.5 Τριχοειδική βλάβη και μυοκαρδιακή αιμορραγία

Η έντονη εξοίδηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η καταστροφή τους, η απώλεια της στεγανότητας του του ενδοθηλιακού φραγμού, σε συνδυασμό με την απότομη αποκατάσταση της αιμάτωσης και την αύξηση της υδροστατικής ροής στα στεφανιαία αγγεία ,μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ρήξη του τοιχώματος των μυοκαρδιακών τριχοειδών αγγείων και την ανάπτυξη αιμορραγικών φαινομένων στον διάμεσο χώρο (136). Ενώ παρατηρείται σπάνια η και καθόλου στους ασθενείς οι οποίοι δεν

επαναματώνονται, είναι ένα φαινόμενο αρκετά συχνό μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και επαναιμάτωση (137,138). Σύμφωνα με απεικονιστικά ευρήματα από μαγνητικές καρδίας με T2 ακολουθίες σε σχετικά περιστατικά ,φαίνεται να κορυφώνεται στις 2 ημέρες μετά την επαναιμάτωση (139). Η ενδομυοκαρδιακή αιμορραγία έρχεται να συνεισφέρει και αυτή στην συμπίεση την οποία δέχονται τα τριχοειδή αγγεία ενώ τα αποδομημένα ερυθροκύτταρα και ο σίδηρος τα οποία εναποτίθενται στον διάμεσο χώρο προκαλούν μια φλεγμονώδη αντίδραση, με προσέλευση μακροφάγων κυττάρων και οξειδωτικό stress , η οποία επιδεινώνει περαιτέρω την βλάβη από την ισχαιμία και επαναιμάτωση ενώ προάγει και την δημιουργία ίνωσης (140,141).

Η παρουσία ενδομυοκαρδιακής αιμορραγίας έχει σαφώς δυσμενή προγνωστική αξία, καθώς έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερα εμφράγματα ,δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με αρνητική μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση της , αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών και χειρότερες κλινικές εκβάσεις (142-144).

2.6 Εμβολικά και θρομβωτικά φαινόμενα -Εμπλεκόμενα κύτταρα

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας σε ένα στεφανιαίο αγγείο έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση αθηροθρομβωτικού υλικού το οποίο στη συνέχεια μπορεί να εμβολίσει την περιφέρεια της στεφανιαίας κυκλοφορίας (145) προκαλώντας μηχανική απόφραξη και μικροέμφρακτα, αλλά και ενεργοποίηση διεργασιών όπως φλεγμονή και in situ πήξη. Πέραν του υλικού αυτού από την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, απελευθερώνονται ουσίες οι οποίες συνεισφέρουν στην δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας .

Ο σχηματισμός σωρών λευκοκυττάρων με αιμοπετάλια (146) και η προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο ,σε συνδυασμό με την απελευθέρωση επιβλαβών ουσιών από αυτά (147), επιδεινώνουν περαιτέρω τα φαινόμενα απόφραξης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μετά από ισχαιμία/επαναιμάτωση. Πράγματι σε ζώνες του μυοκαρδίου όπου παρατηρείται φαινόμενο μη επαναρροής έχουν ανευρεθεί μεγάλες συγκεντρώσεις σωρών λευκοκυττάρων αλλά και συσσώρευση ερυθρών κυττάρων (148,149). Η μικροκυκλοφορία μετά από ισχαιμία αποτελεί κατάλληλο περιβάλλον για την εκ νέου δημιουργία θρόμβων για μία σειρά από αιτίες ,κυρίως λόγω της υποξίας (150) και της προπηκτικής κατάστασης. Η κατάσταση αυτή οποία οφείλεται σε ένα βαθμό στην έκφραση ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί ισχαιμική βλάβη , όπως επίσης στην έκφραση διαφόρων μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια κυκλοφορούντων κυττάρων όπως λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων αλλά και του ενδοθηλίου, ευνοώντας την μεταξύ τους προσκόλληση και αλληλεπίδραση (151-153). Επιπρόσθετα, η παρουσία χαμηλών αιματικών ροών προδιαθέτει στην συσσώρευση των ερυθρών κυττάρων (154) ,των σχηματισμό σωρών λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (155) αλλά και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο (156).

Στα παραπάνω φαινόμενα έρχεται να προστεθεί η δυσλειτουργία του ενδογενούς συστήματος ινωδόλυσης ως αποτέλεσμα της εξασθενημένης απελευθέρωσης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου από το ενδοθήλιο το οποίο έχει υποστεί ισχαιμική βλάβη (157), με αποτέλεσμα την ατελή λύση των θρόμβων και την απομάκρυνση του από την μικροκυκλοφορία.

Σε αυτή την κατεύθυνση διάφορες μελέτες χορήγησης ινωδολυτικών φαρμάκων αμέσως μετά από αγγειοπλαστική σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανέδειξαν βελτιωμένη κατάσταση της μικροκυκλοφορίας ,με μείωση του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου ,βελτιωμένη ανάκαμψη της αριστερής κοιλίας και καλύτερες κλινικές εκβάσεις (158-161)

2.7 Εκτίμηση της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στο αιμοδυναμικό εργαστήριο

Αγγειογραφικές μεθόδοι -Ροή κατά TIMI

Η ροή κατά TIMI είναι μία γρήγορη και εύκολη αγγειογραφική μέθοδος εκτίμησης της επικαρδιακής στεφανιαίας ροής. Η TIMI ροή 0 αντιστοιχεί σε απουσία ροής στο αγγείο. Η TIMI 1 ροή σημαίνει ροή πέραν της στενώσεως με αδυναμία πληρώσεως του περιφερικού τμήματος του αγγείου. Η TIMI 2 ροή αντιστοιχεί σε ροή πέραν της στενώσεως με πλήρωση και του περιφερικού του τμήματος πλην όμως με βραδεία ροή. Τέλος TIMI 3 ροή σημαίνει φυσιολογική ροή στο αγγείο συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού του τμήματος (162) .Όπως είναι αναμενόμενο η ροή TIMI 3 συσχετίζεται με καλύτερες κλινικές εκβάσεις σε σχέση με την TIMI ≤2 ροή (163).Παρά την ευκολία εκτίμησης της παραπάνω μεθόδου, παραπάνω από τους μισούς ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν TIMI 3 ροή έχουν ευρήματα μικροαγγειακής απόφραξης σε μαγνητική καρδίας (164) εύρημα το οποίο καθιστά την μέθοδο TIMI όχι αρκετά ευαίσθητη στο να εκτιμήσει τον βαθμό της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Επίσης χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμό μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρητών γεγονός το οποίο οδήγησε στην δημιουργία του corrected TIMI frame count (cTIMI frame count). Η μέθοδος αυτή

παρέχει την δυνατότητα μίας αντικειμενικότερης εκτίμησης της ροής στου στεφανιαίου αγγείου καθώς βασίζεται στην μέτρηση των στιγμιοτύπων ακτινοσκόπησης που χρειάζονται, από την έγχυση του σκιαγραφικού μέσου από τον καθετήρα εώς αυτό να φτάσει σε ένα συγκεκριμένο περιφερικό σημείο του αγγείου. Έτσι το cTIMI frame count χαρακτηρίζεται από μικρότερο βαθμό μεταβλητότητας της εκτίμησης/επανεκτίμησης του ίδιου παρατηρητή η σε εκτιμήσεις διαφορετικών παρατηρητών ενώ χρησιμοποιείται σε σχετικές μελέτες ως μία μέθοδος εκτίμησης της κατάστασης της μικροκυκλοφορίας του μυοκαρδίου.

Επεμβατικές μεθόδοι εκτίμησης της δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου

Οι επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας αποτελούνται από την στεφανιαία εφεδρεία ροής (Coronary Flow Reserve-CFR) και τον δείκτη μικροαγγειακής αντίστασης (Index of Microvascular Resistance).

Η εκτίμηση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής μπορεί να γίνει με την χρήση ειδικού σύρματος το οποίο φέρει κεφαλή doppler στο περιφερικό του άκρο (μεθοδολογία η οποία αποτελεί το gold standard) και την χορήγηση κατάλληλων φαρμάκων (αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως η αδενοσίνη) ενώ η ύπαρξη μικροαγγειακής δυσλειτουργίας αντικατοπτρίζεται με χαρακτηριστικά σήματα Doppler (165). Ένας άλλος τρόπος εκτίμησης της στεφανιαίας εφεδρείας ροής είναι η μεθοδολογία της θερμοαραίωσης (thermodiluition), κατά την οποία πραγματοποιείται έγχυση φυσιολογικού ορού μέσα στον επεμβατικό καθετήρα, ενώ ένα ειδικό σύρμα τοποθετημένο στο στεφανιαίο αγγείο ανιχνεύει τις αλλαγές στην θερμοκρασία μέσω δύο αισθητήρων (εγγύς και άπω). Οι μετρήσεις της στεφανιαίας εφεδρείας ροής

βασίζονται στον μέσο χρόνο μετάβασης μεταξύ των δύο αισθητήρων τον οποίο χρειάζεται το διάλυμα του φυσιολογικού ορού. Οι μετρήσεις επαναλαμβάνονται μετά την χορήγηση αγγειοδιασταλτικών ουσιών και ο λόγος μεταξύ των δύο μετρήσεων ,μετά και πριν , αποτελεί την στεφανιαία εφεδρεία ροής.

Ο δείκτης της μικροαγγειακής αντίστασης μπορεί να παράσχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση της μικροκυκλοφορίας ενώ οι μετρήσεις του είναι ανεξάρτητες από τις αιμοδυναμικές παραμέτρους του ασθενούς. Με την μέθοδο της θερμοαραίωσης ο δείκτης της μικροαγγειακής αντίστασης υπολογίζεται ώς το γινόμενο του μέσου χρόνου μετάβασης του φυσιολογικού ορού επί την τιμή της ενδοστεφανιαίας πίεσης όπως αυτή μετριέται στον άπω αισθητήρα του ειδικού σύρματος. Οι τιμές του δείκτη αυτού φαίνεται ότι έχουν προγνωστική αξία ενώ προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την ανάκαμψη της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (166).

3.Τα αιμοπετάλια και ο ρόλος τους στην αθηροθρόμβωση και την βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση

Τα αιμοπετάλια πέραν των φυσιολογικών τους λειτουργιών, έχουν κεντρικό ρόλο τόσο στον σχηματισμό του θρόμβου λόγω ρήξης/διάβρωσης της αθηρωματικής πλάκας στο στεφανιαίο αγγείο ,όσο και στις ιδιαίτερα επιβλαβείς διεργασίες του φαινομένου της βλάβης από ισχαιμία/επαναιμάτωση το οποίο συχνά ακολουθεί την αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής .

3.1 Αιμοπετάλια-Χαρακτηριστικά -Λειτουργίες

Αιμοπετάλια- παραγωγή

Τα αιμοπετάλια είναι απύρηνα, μικρά δισκοειδή κύτταρα διαμέτρου 2-3 μm, σε αριθμό 150-400.000/μl και μέσο όρο ζωής μεταξύ 8 και 10 ημερών, τα οποία παράγονται από κυτταροπλασματικά θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων στον ερυθρό μυελό των οστών (167) και τα οποία εάν δεν πραγματοποιήσουν αιμοστατικές διαδικασίες υπόκεινται σε φαγοκυττάρωση κυρίως στον σπλήνα αλλά και στο ήπαρ και στον πνεύμονα. Τα μεγακαρυοκύτταρα παράγονται αρχικά στο ήπαρ και στο σπλήνα κατά την εμβρυική ζωή ,ενώ στη συνέχεια στον ερυθρό μυελό των οστών. Οι πρόγονοί του είναι το προμεγαρυοκύτταρο, ο μεγακαρυοβλάστης, το μονοδύναμο αρχέγονο κύτταρο και τέλος το πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο. Όταν τα μεγακαρυοκύτταρα φτάσουν σε ένα συγκεκριμένο στάδιο ωριμότητας αρχίζουν να αναδιοργανώνουν το κυτταρόπλασμά τους, να μεγαλώνουν σε μέγεθος και να σχηματίζουν τα λεγόμενα ψευδοπόδια τα οποία προβάλλουν από τον μυελό των οστών μέσα στον αυλό των τριχοειδών αγγείων αποτελώντας μία πρόδρομη μορφή των αιμοπεταλίων (168).Παράλληλα μέσω μικροσωληνίσκων πραγματοποιείται στα ψευδοπόδια αυτά η μεταφορά διαφόρων κοκκίων και οργανιδίων. Τα ψευδοπόδια αυτά εν τέλει αποσπώνται σχηματίζοντας τα πρόδρομα αιμοπετάλια τα οποία κατακερματίζονται περαιτέρω σχηματίζοντας έναν πολύ μεγάλο αριθμό αιμοπεταλίων (169) (περίπου 100 αιμοπετάλια παράγονται από κάθε μεγακαρυοκύτταρο) ενώ το μεγακαρυοκύτταρο θα εισέλθει σε διαδικασία απόπτωσης αφού θα έχει πια πραγματοποιήσει τον σκοπό του. Η παραγωγή και ωρίμανση των αιμοπεταλίων ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ερυθροποιητίνη η οποία παράγεται από νεφρικά κύτταρα. Τα αιμοπετάλια έχουν σημαντική συμβολή στις διαδικασίες φλεγμονής, αθηροσκλήρυνσης και

αγγειοκινητικότητας . Οι αλληλεπιδράσεις τους με το ενδοθήλιο παίζουν βασικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας όσο και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (170,171).

Αιμοπετάλια -δομή και χαρακτηριστικά

Το εξωτερικό περίβλημα των αιμοπεταλίων αποτελείται από την κυτταρική μεμβράνη και έναν γλυκοκάλυκα. Η κυτταρική μεμβράνη αποτελείται από ένα διπλό στρώμα λιπιδίων (κατά βάση φωσφολιπιδίων) και πρωτεινών. Ενώ τα ουδέτερα φωσφολιπίδια σφιγγομυελίνη και φωσφατιδυλχολίνη επικρατούν σε αριθμό στο εξωτερικό μέρος της μεμβράνης, στο εσωτερικό μέρος της βρίσκονται κυρίως φωσφολιπίδια με αρνητικό φορτίο όπως η φωσφατιδυλαιθανολαμίνη, η φωσφατιδυλσερίνη και η φωσφατιδύλινοσιτόλη. Τα φωσφολιπίδια αυτά υπό συνθήκες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (κυρίως η φωσφατιδυλινοσιτόλη) παρέχουν αραχιδονικό οξύ το οποίο είναι βασικό συστατικό για την παραγωγή θρομβοξάνης Α2 και προσταγλανδίνης. Επίσης η φωσφατιδυλοσερίνη κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αλλάζει προσανατολισμό και εκτίθεται πλέον στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης όπου θα έρθουν να συγκεντρωθούν οι παράγοντες πήξης V,VIII,IX και X (172).

Ο γλυκοκάλυκας των αιμοπεταλίων έχει αυξημένο πάχος (20mm περίπου) σε σχέση με τα ερυθροκύτταρα και τα λευκοκύτταρα , στον οποίο βρίσκονται πολυάριθμοι γλυκοπρωτεινικοί υποδοχείς, οι οποίοι εμπλέκονται τόσο στις διαδικασίες ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων αλλά και στις αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο και τα άλλα κύτταρα, παίζοντας βασικό ρόλο στις διαδικασίες προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα κατά την αιμόσταση (172).

Κυτταροσκελετός

Ο κυτταροσκελετός των αιμοπεταλίων αποτελείται από μικροινίδια και μικροσωληνίσκους. Ένας κυκλοτερής σχηματισμός από κυλινδρικούς μικροσωληνίσκους διαμέτρου 25 mm , διατηρεί το δισκοιδές σχήμα των αιμοπεταλίων ενώ τα μικροινίδια είναι βασικό μέρος του μηχανισμού αλλαγής σχήματος των αιμοπεταλίων . Επίσης κατά την αλλαγή σχήματος σχήματος των αιμοπεταλίων οι μικροσωληνίσκοι αναδιαρθρώνονται σε παράλληλους σχηματισμούς ώστε να προσφέρουν σταθερότητα στα ψευδοπόδια (172,173).

Μεμβρανικά συστήματα του αιμοπεταλίου

Η μεμβράνη των αιμοπεταλίων παρουσιάζει έναν εξαιρετικά μεγάλο αριθμό εγκολπώσεων με αποτέλεσμα μία πολύ μεγάλη συνολική επιφάνεια το οποίο ονομάζεται open canalicular system (ανοικτό καναλοειδές σύστημα) .Το σύστημα αυτό εμφανίζει πόρους διαμέσου των οποίων το κυτταρόπλασμα επικοινωνεί με το εξωκυττάριο περιβάλλον, με τη πρόσληψη και την έκκριση διαφόρων ουσιών (174). Ένα άλλο μεμβρανικό σύστημα το οποίο βρίσκεται στα αιμοπετάλια είναι το πυκνό σωληνοειδές σύστημα (dense tubular system).Το σύστημα αυτό το οποίο θεωρείται υπόλειμμα του μεγακαρυοκυττάρου, δεν επικοινωνεί άμεσα με το κυτταρόπλασμα η το ανοικτό καναλοειδές σύστημα, ενώ περιέχει ιόντα ασβεστίου και ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όπως η κυκλοοξυγενάση ,η φωσφολιπάση Α2,και η συνθετάση της θρομβοξάνης (175).

Κοκκία -Λυσοσώματα

Τα αιμοπετάλια ενώ δεν διαθέτουν πυρήνα διαθέτουν μιτοχόνδρια και κοκκία ,έτσι στο κυτταρόπλασμα τους περιέχονται τρεις τύποι από κοκκία τα οποία είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνα για τις διάφορες δράσεις των αιμοπεταλίων.

Τα κοκκία τύπου α είναι τα μεγαλύτερα, βρίσκονται σε αριθμό περίπου 50-60 σε κάθε αιμοπετάλιο και περιέχουν ουσίες οι οποίες εμπλέκονται στις διαδικασίες της πήξης, όπως τον παράγοντα von Willebrand, ινωδογόνο ,παράγοντες V,XI,XIII και παράγοντες ανάπτυξης όπως ,τον ιστικό παράγοντα ανάπτυξης, τον αγγειακό ενδοθηλιακό παράγοντα ανάπτυξης, τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4, μία σειρά χημειοκινών, αλλά και διάφορους υποδοχείς προσκόλλησης όπως η P-σελεκτίνη, η ιντεγκρίνη AIIb β3 και άλλους (176). Κατά την ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου τα α-κοκκία ενώνονται με το ανοικτό καναλοειδές σύστημα και τόσο μέσω της έκκρισης ουσιών όσο και μέσω των μεμβρανικών μορίων σύνδεσης τα οποία περιέχουν, συμβάλουν σημαντικά στις διεργασίες συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων αλλά και στην ενίσχυση των διαδικασιών της πήξης.

Τα πυκνά κοκκία ανευρίσκονται σε μικρότερο αριθμό (3-8) σε σχέση με τα α-κοκκία, έχουν μικρότερο μέγεθος και περιέχουν σεροτονίνη , νουκλεοτίδια της αδενίνης, ιόντα ασβεστίου και φωσφορικά .Οι ουσίες αυτές όταν απελευθερώνονται προάγουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τον αγγειόσπασμο. Επίσης περιέχουν μόρια προσκόλλησης όπως γλυκοπρωτείνες IIb/IIIa , Ib και P-σελεκτίνη , μόρια τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων καθορίζοντας σε μεγάλο βαθμό τις αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα άλλα αιμοπετάλια (177).

Τα λυσοσώματα των αιμοπεταλίων περιέχουν κυρίως ένζυμα όπως καθεψίνες και υδρολάσες οι οποίες αποδομούν γλυκοζαμινογλυκάνες ,γλυκοπρωτείνες και γλυκολιπίδια τα οποία εμπλέκονται στους μηχανισμούς ρύθμισης του θρόμβου (ινωδόλυση) και της αναδιαμόρφωσης του εξωκυτταρικού στρώματος (178).

Αιμοπετάλια-Κύριοι Υποδοχείς

Τα αιμοπετάλια εκφράζουν έναν μεγάλο αριθμό υποδοχέων στην επιφάνεια τους ,οι οποίοι στην πλειονότητα τους είναι αποθηκευμένοι στα κοκκία και εκτίθενται στην εξωτερική τους επιφάνεια όταν αυτά ενεργοποιούνται. Έτσι οι υποδοχείς αυτοί καθορίζουν τις αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο, τα λευκοκύτταρα, τα άλλα αιμοπετάλια αλλά και άλλα κύτταρα και παράγοντες, καθιστώντας τα πρωταγωνιστές στις διαδικασίες σχηματισμού του θρόμβου και σε άλλες διεργασίες όπως την φλεγμονή ,την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου και την αγγειογένεση.

Ο υποδοχέας GPIIB/IIIa, ανήκει στην ομάδα των ιντεγκρινών, αποτελείται από δύο υπομονάδες α και β, βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων σε αδρανή μορφή σε αριθμό περίπου 80.000 ,ενώ ένας ακόμα μεγαλύτερος αριθμός από αυτούς συγκεντρώνεται και ενεργοποιείται αλλάζοντας την μορφολογία του κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα κύρια μόρια συνδέσης του είναι το ινωδογόνο, ο παράγοντας von Willebrand, η φιμπρονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη και έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (179,180) , με την αναστολή του να αποτελεί έναν καλά καθορισμένο θεραπευτικό στόχο .

Το σύμπλεγμα του υποδοχέα GPIb/IX/V αποτελείται από τέσσερις διαμεμβρανικές υπομονάδες , έχει ως κύριο συνδέτη τον παράγοντα von Willebrand και βρίσκεται σε αριθμό περίπου 50.000 μονάδων ανά αιμοπετάλιο. Η σύνδεση του παράγοντα von

Willebrand στον υποδοχέα αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγωγή σημάτων τα οποία οδηγούν στην ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIB/IIIa ο οποίος γίνεται κατάλληλος για να συνδεθεί με την σειρά του με το ινωδογόνο και τον παράγοντα vWF και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων (181). Πέραν του παράγοντα vWF ,ο υποδοχέας GPIb έχει ικανότητα σύνδεσης και άλλων μορίων όπως την ιντεγκρίνη Mac 1 στα λευκοκύτταρα, την θρομβίνη, την θρομβοσπονδίνη, τους παράγοντες πήξης VII,XII,XI και άλλων μορίων (182) οι δράσεις όμως οι οποίες προκύπτουν από την σύνδεση τους δεν είναι καλά μελετημένες.

Οι ιντεγκρίνες GPVI και GPa2b1 αντιπροσωπεύουν τους βασικούς υποδοχείς του κολλαγόνου και έχουν κυρίαρχο ρόλο στις αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων με το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο κατά τις διεργασίες της αιμόστασης (183). Η προσκόληση των αιμοπεταλίων μέσω της ιντεγκρίνης α2β1 έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIB/IIIa μέσω της φωσφολιπάσης C. Ο υποδοχέας GPVI ανήκει στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών και υπάρχει τόσο στην κυτταρική επιφάνεια όσο και στα κοκκία τύπου α, ενώ η έκφραση του αυξάνεται κατά την ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου. Προσδένεται στο κολλαγόνο (κυρίως τύπου III) και αποτελεί ένα υποδοχέα κλειδί για τις θρομβωτικές και αιμοστατικές διαδικασίες του οργανισμού .

Οι ενεργοποιούμενοι από τις προτεάσες υποδοχείς (Protease Activated Receptors), PAR-1,PAR-2,PAR-3,PAR-4, ανήκουν στην οικογένεια των συζευγμένων με πρωτείνη G υποδοχέων και μεσολαβούν στις δράσεις επαγόμενες από την θρομβίνη, η οποία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων(184), με τον PAR-1 να αποτελεί τον κύριο αντιπρόσωπό τους .Μέσω των υποδοχέων αυτών η

θρομβίνη επιφέρει ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με απελευθέρωση των κοκκίων και αλλαγή του σχήματος τους.

Οι υποδοχείς θρομβοξανίου ανήκουν στη οικογένεια των υποδοχέων των προσταγλανδινών και των συζευγμενών με την G πρωτείνη υποδοχέων. Έχουν ταυτοποιηθεί δύο μορφές ,ο TPα και ο TPβ, με τον TPα να αποτελεί την επικρατέστερη μορφή. Το θρομβοξάνιο απελευθερώνεται από διάφορα κύτταρα μεταξύ των άλλων και των αιμοπεταλίων και η δράση του έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση, την αλλαγή σχήματος των αιμοπεταλίων την απελευθέρωση κοκκίων και την ενίσχυση των δράσεων των άλλων υποδοχέων με συνολική ενδυνάμωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Άλλοι υποδοχείς των προσταγλανδινών είναι οι υποδοχείς της προστακυκλίνης ο οποίος φαίνεται να έχει ανασταλτικό αποτέλεσμα στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων, και της προσταγλανδίνης E2 .Οι υποδοχείς αυτοί παρουσιάζουν μία διφασική συμπεριφορά, όταν η προσταγλανδίνη E2 βρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις ενισχύει την δράση του ADP ενώ όταν οι συγκεντρώσεις αυξάνονται δρα ανασταλτικά στην αιμοπεταλιακή συσσώρευση (185,186).

*Οι υποδοχείς P2Y των αιμοπεταλίων (P2Y*1 και *P2Y12)* ανήκουν στις συζευγμένες από την πρωτείνη G υποδοχείς, ο κύριος συνδέτης τους είναι το ADP και κατέχουν κεντρικό ρόλο στις δράσεις των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση του P2Y1 έχει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή του θρομβοξανίου (TXA2) , την ενεργοποίηση του υποδοχέα για το ινωδογόνο, ενώ αυξάνει τη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου προκαλώντας την αλλαγή του σχήματος και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η πρόσδεση του ADP στον P2Y12 υποδοχέα προκαλεί επίσης απελευθέρωση του περιεχομένου των α-κοκκίων και των πυκνών κοκκίων με αύξηση της έκφρασης της P-

σελεκτίνης, παραγωγή θρομβοξανίου με ενίσχυση των θρομβωτικών διεργασιών και περαιτέρω στρατολόγηση άλλων αιμοπεταλίων. Παράλληλα η ενεργοποίηση του σημαντικού αυτού υποδοχέα, αναστέλλει την δράση της αδενυλικής κυκλάσης μειώνοντας τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης, με αποτέλεσμα την ενίσχυση και σταθεροποίηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων αλλά και αυξάνοντας έμμεσα την δράση των άλλων αγωνιστών των υποδοχέων των αιμοπεταλίων ,με τελικό αποτέλεσμα την συνολική ενδυνάμωση της διαδικασίας ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (187,188).Η αναστολή του συγκεκριμένου υποδοχέα, με φαρμακευτικούς παράγοντες όπως η κλοπιδογρέλη ,η πρασουγρέλη, η τικαγρελόρη και η κανγρελόρη, αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Αιμοπετάλια και ενδοθήλιο

Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν κοντά στο αγγειακό τοίχωμα χωρίς όμως να προσκολλώνται σε αυτό, γεγονός στο οποίο συμβάλλει το ενδοθήλιο.

Ο γλυκοκάλυκας του ενδοθηλίου (189) αποτελείται από ένα στρώμα από πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτείνες, παρεμβάλλεται μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και του αίματος και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τις αλληλεπιδράσεις του ενδοθηλίου με τα άλλα κύτταρα όπως τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα ,αλλά και την διαπερατότητα του αυτού. Η ύπαρξη αυτής της δομής, αποτρέπει την επαφή των ενδοθηλιακών κυττάρων με τα άλλα κύτταρα λόγω του αρνητικού του φορτίου και εμποδίζει την έκθεση των μορίων πρόσδεσης σε αυτά

Η προστακυκλίνη PGI2 παράλληλα, παράγεται από το αραχιδονικό οξύ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ,έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες ενώ συγχρόνως αναστέλλει

την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η ουσία αυτή δρα συνεργικά με το μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο πέραν της αγγειοδιασταλτικής του ιδιότητας, δρα ανασταλτικά στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μέσω της ενίσχυσης της παραγωγής της μονοφοσφωρικής γουανοσίνης , την μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης στα αιμοπετάλια και την καταστολή της πρόσδεσης της ιντεγκρίνης στο ινωδογόνο αλλά και την αλλαγή σχήματος του υποδοχέα GPIIb/IIIa στη ενεργή του μορφή.

Η ecto-ADPase (CD-39) είναι δομικό στοιχείο της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων και καθώς καταβολίζει το ADP ,το οποίο αποτελεί ισχυρό αγωνιστή των αιμοπεταλίων, εμποδίζει την αντιδραστικότητα τους (190).

Σε περίπτωση λύσης της συνέχεια του ενδοθηλίου εκτίθενται διάφορα υπενδοθηλιακά μόρια και λαμβάνει χώρα μία σειρά γεγονότων η οποία έχει ως σκοπό τον περιορισμό του αγγειακού ελλείματος. Πρωταγωνιστικό ρόλο στις διαδικασίες αυτές έχουν τα αιμοπετάλια.

Τα αρχικά γεγονότα περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση του συμπλέγματος GP1b-V -IX (συγκεκριμένα του μέρους GP1b και του τμήματος A1 του παράγοντα vWF) στο εκτεθειμένο ενδοθήλιο (191,192). Ο παράγοντας vWF παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα, περιέχεται στα α κοκκία των αιμοπεταλίων, στο υπενδοθηλιακό στρώμα αλλά και σε διαλυτή μορφή στο πλάσμα. Η πρόσδεση αυτή πραγματοποιείται με ακινητοποιημένο παράγοντα vWF στον εξωκυττάριο χώρο και συγκεκριμένα προσδεμένο στις ίνες κολλαγόνου I και III, ο οποίος έχει υποστεί δομικές αλλαγές από την πρόσδεση αυτή, αποτρέποντας έτσι την δημιουργία θρόμβων στο αίμα από κυκλοφορούντα παράγοντα. Η ενεργοποιημένη ιντεγκρίνη αIIbβ3 δεσμεύει επίσης τον παράγοντα vWF. Το σύμπλεγμα του GP1b-V -IX διαθέτει επιπρόσθετα θέσεις

δέσμευσης και άλλων μορίων όπως της P-σελεκτίνης, της θρομβίνης, του παράγοντα της πήξης XII, του υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνου και της ιντεγκρίνης Mac-1.

Η αρχική αυτή αλληλεπίδραση αυτή δεν είναι αρκετά ισχυρή ώστε να προσφέρει σταθερή προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ φαίνεται ότι εξαρτάται και από τις συνθήκες της αιματικής ροής και την διατμητική τάση. Παρ΄ όλα αυτά το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κύλισης των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο αγγειακό τοίχωμα, ευνοώντας περαιτέρω διάδοχες αλληλεπιδράσεις με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση της προσκόλλησης των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα. Το εξωκυττάριο υπόστρωμα περιλαμβάνει διάφορες ουσίες οι οποίες αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια, όπως το κολλαγόνο (κυρίως οι τύποι I, II, VI) η φιμπρονεκτίνη, η θρομβοσπονδίνη, η λαμινίνη και άλλες. Το κολλαγόνο είναι η σημαντικότερη από αυτές.

Οι *ιντεγκρίνες GPVI και α2β1 αποτελούν τους* κύριους υποδοχείς των αιμοπεταλίων για το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα ,ενώ η πρόσδεση τους σε αυτό εξαρτάται από την την προηγηθείσα πρόσδεση σε αυτά του παράγοντα vWF. Αυτό γίνεται τόσο γιατί η τελευταία επιβραδύνει την κύλιση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα ,ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρόσδεση του vWF στον υποδοχέα GP1b προάγει δομικές μεταβολές στην υπομονάδα α2 της ιντεγκρίνης α2β1 αυξάνοντας την σύνδεση με το κολλαγόνο αλλά και διευκολύνοντας την σύνδεση του υποδοχέα GPVI με αυτό (192,193). Ο υποδοχέας GPVI έχει τον σημαντικότερο ρόλο στην αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο στο σημείο της βλάβης, και έχει καταλυτική σημασία για την ενεργοποίηση αυτών μετά την προσκόλλησή τους.

Αφού σταθεροποιηθεί η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης του αγγείου ξεκινούν μία σειρά από αντιδράσεις οι οποίες οδηγούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Οι αντιδράσεις αυτές πυροδοτούνται από την σύνδεση των ειδικών υποδοχέων με το κολλαγόνο και με την μεσολάβηση άλλων αγωνιστών όπως το ADP, το θρομβοξάνιο Α2 και η θρομβίνη (194,195). Η θρομβίνη αποτελεί ισχυρότατο αγωνιστή μέσω των υποδοχέων ενεργοποιούμενων από τις πρωτεάσες, PAR και ενώ η ενεργοποίηση της PAR -1 συμβαίνει σε χαμηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης, η ενεργοποίηση της PAR-4 απαιτεί υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης. Το θρομβοξάνιοΑ2 παράγεται από τα αιμοπετάλια και ενεργοποιεί μέσω υποδοχέων συζευγμένων με την πρωτείνη G . Το ADP ελευθερώνεται τόσο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί βλάβη, όσο και από τα ήδη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια , προσδένεται στους υποδοχείς P2Y1 και P2Y12 με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση ακόμα περισσότερου ADP (196).

Το τελικό αποτέλεσμα της πρόσδεσης όλων των αγωνιστών η αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, και μία σειρά δομικών και λειτουργικών αλλαγών. Οι δομικές αλλαγές ξεκινούν με την αναδιαμόρφωση του κυτταρικού σκελετού με τον πολυμερισμό ακτίνης και μυοσίνης αλλά και την φωσφορυλίωση των ελαφρών αλύσων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων με τον σχηματισμό ψευδοποδίων, η περαιτέρω απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων , η ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης αIIbβ3 και η μετακίνηση των αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων από την εσωτερική στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης .Άλλοι αγωνιστές όπως η επινεφρίνη η σεροτονίνη και η προσταγλανδίνη Ε2 φαίνεται να ενισχύουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (196).

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων συνιστάται στην μεταξύ τους σύνδεση και αλληλεπίδραση και είναι απαραίτητη για την αιμοστατική λειτουργία του οργανισμού. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIb-IIIa (η αλλίως ιντεγκρίνης αIIbβ3) , βρίσκεται σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων σε ανενεργή μορφή, και ενεργοποιείται έμμεσα από την δράση διαφόρων αγωνιστών ,έχει σημαντικότατο ρόλο στην διεργασία αυτή. Το κύριο μόριο σύνδεσης της είναι το ινωδογόνο, το οποίο λόγω της δισθενούς δομής του, μπορεί να συνδεθεί σε δύο διαφορετικά αιμοπετάλια με αποτέλεσμα την μεταξύ τους σύνδεση (197).

3.2 Αιμοπετάλια και Αθηροθρόμβωση

Τα αιμοπετάλια έχουν σημαντική συμβολή στις διαδικασίες φλεγμονής, αθηρωμάτωσης και αγγειοκινητικότητας (198,199). Οι αλληλεπιδράσεις τους με το ενδοθήλιο (198) και το υπενδοθηλιακό στρώμα παίζουν βασικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας όσο και στις διαδικασίες της θρομβογένεσης τις οποίες προκαλεί η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία η οποία οδηγεί στο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η έναρξη του σχηματισμού του θρόμβου σηματοδοτείται από την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με εκτεθειμένες ουσίες του υπενδοθηλιακού στρώματος όπως ίνες κολλαγόνου αλλά και άλλες πρωτείνες όπως φιμπρονεκτίνη, λαμινίνη και παράγοντα von Willebrand. Η σύνδεση τους μέσω των υποδοχέων GPVI και των ιντεγκρινών GPIa/IIa εξασφαλίζουν την σταθερή και μη αναστρέψιμη πρόσδεση των αιμοπεταλίων στην περιοχή του εκτεθειμένου ,από την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας ,αγγείου (200). Η σταθερή αυτή σύνδεση οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ,την αλλαγή του σχήματος τους και την απελευθέρωση μίας πληθώρας ουσιών από τα κοκκία τα

οποία περιέχουν, οι οποίες ενισχύουν τις θρομβωτικές διαδικασίες στην περιοχή της βλάβης. Επιπλέον οι ουσίες αυτές επιφέρουν αλλαγές στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων με την έκφραση P-σελεκτίνης και θρομβοξάνης A-2 (TXA2) (200,201) . Η θρομβοξάνη A-2 προσδένεται στους αντίστοιχους υποδοχείς οι οποίοι βρίσκονται σε λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια αλλά και στο αγγειακό τοίχωμα με αποτέλεσμα την περαιτέρω ενεργοποίηση άλλων αιμοπεταλίων και την περαιτέρω δημιουργία θρόμβου.Οι κύριοι μηχανισμοί της ενεργοποίησης του καταρράκτη πήξης είναι η έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα αφρώδη κύτταρα και η σύνδεση του με τον παράγοντα VII/VIIa (202) με την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού ,το ενδοθήλιο απελευθερώνει έναν αναστολέα του αναστολέα του ιστικού πλασμινογόνου εμποδίζοντας την ινωδόλυση, ενώ τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκθέτουν φωσφολιπίδια στο εξωτερική πλευρά της μεμβράνης τους τα οποία προάγουν την σύνδεση διαφόρων παραγόντων πήξης (200,201).Η ενεργοποίηση αμφότερων των οδών του καταρράκτη της πήξης έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρομβίνης και την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες, τον εγκλωβισμό αιμοπεταλίων και άλλων έμμορφων στοιχείων και την σταθεροποίηση του θρόμβου.

3.3 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση είναι υπεύθυνη για το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου σε ποσοστό εώς και 50% (203), ενώ εώς και οι μισοί ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου (STEMI) εμφανίζουν φαινόμενα μικροαγγειακής απόφραξης γεγονός το οποίο συσχετίζεται με χειρότερες κλινικές εκβάσεις (204).

Έχει πλέον αρχίσει να διαφαίνεται ο σημαντικός ρόλος των αιμοπεταλίων στους μηχανισμούς της βλάβης από επαναιμάτωση οι οποίοι μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

Α. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στην περιοχή του εμφράγματος δημιουργώντας μικροθρόμβους και έμβολα στην μικροκυκλοφορία, συνήθως στα τριχοειδή αγγεία η στα φλεβίδια (205).Πράγματι αποτελούν την πρώτη κατηγορία κυττάρων τα οποία διηθούν το μυοκάρδιο στο έμφραγμα με κορύφωση της ενεργοποίησης τους περίπου 2 ώρες μετά (206).Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διάρκεια της ισχαιμίας αυξάνει των αριθμό των συγκεντρωμένων αιμοπεταλίων στην περιοχή του εμφράγματος. Πιθανά ερεθίσματα υπεύθυνα για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προέρχονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο της μικροκυκλοφορίας του ισχαιμικού μυοκαρδίου, από το θρομβοξάνιο το οποίο απελευθερώνεται και διάφορες κυτοκίνες αλλά και την έντονη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος (207).Ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι τα αιμοπετάλια τα οποία βρίσκονται στην περιφέρεια και όχι στην εμφραγματική περιοχή υπόκεινται επίσης σε λειτουργικές αλλαγές (208).Επιπλέον προκαλούν ερεθισμό στις απολήξεις προσαγωγών νεύρων επιτείνοντας τον πόνο από την ισχαιμία και ενεργοποιώντας περαιτέρω το συμπαθητικό σύστημα ευνοώντας την πρόκληση αρρυθμιών, ταχυκαρδίας και υπέρτασης (209).

Β. Τα ενεργοποιημένα αυτά αιμοπετάλια απελευθερώνουν ουσίες με αγγειοσυσπαστική δράση μεταξύ των άλλων σεροτονίνη και θρομβοξάνιο Α2 με αποτέλεσμα την ισχυρή αγγειοσύσπαση αλλά και φαινόμενα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου (210)

Γ. Τα αιμοπετάλια σχηματίζουν σωρούς με τα λευκοκύτταρα μέσω της P-σελεκτίνης και του μορίου σύνδεσης PSGL-1 ,με διάδοχες αντιδράσεις μεταξύ του υποδοχέα GPIb και Mac-1, οι οποίοι διηθούν τον ισχαιμικό καρδιακό ιστό ενισχύοντας περαιτέρω την φλεγμονή και την καρδιακή βλάβη (211).Η έκταση των σωρών αυτών συσχετίζονται με το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου ενώ καίριο ρόλο στους σχηματισμούς αυτούς έχουν η σελεκτίνη (P-selectin) και οι υποδοχείς GPIIb/IIIa .

Δ. Εξωσώματα, μικροκυστίδια τα οποία εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια ενδυναμώνουν περαιτέρω την φλεγμονώδη κατάσταση ,ενώ φαίνεται ότι διάφορα αποθηκευμένα σε αυτά mi-RNA όπως το mi-RNA -199 το mi-RNA-29 αλλά και το mi-RNA 126, τα οποία απελευθερώνουν έχουν ιδιαίτερα επιβλαβή δράση (212- 215).Τόσο το mi-RNA 126 όσο και το mi-RNA-223 συσχετίζονται με την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα των δεικτών της ενεργοποίησης τους, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι το mi-RNA 126 τροποποιεί την έκφραση των σημαντικότατων υποδοχέων P2Y12 και ADAM-9 αυξάνοντας την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Τα επίπεδα των μικροσωματίων αυτών και των περιεχόμενών τους σχετίζονται με την έκταση της ισχαιμίας, ενώ στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος εμφανίζονται σε μεγαλύτερο αριθμό σε σχέση με τους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, άρα μικρότερης έκτασης της βλάβης, αποτελώντας έτσι έναν έμμεσο δείκτη της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης αλλά και της προθρομβωτικής κατάστασης του ασθενούς.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων είναι αυξημένος στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (216) και συσχετίζεται άμεσα με την αντιδραστικότητα τους . Η αύξηση του όγκου τους αυτή έχει πράγματι συνδεθεί με

πτωχή επαναιμάτωση του μυοκαρδίου , υψηλή θνητότητα και άλλες δυσμενείς κλινικές εκβάσεις (217,218).

4. Το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου και ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου

4.1 Απεικόνιση του μεγέθους του εμφράγματος- Ο ρόλος της μαγνητικής καρδιάς.

Το μέγεθος του τελικού μυοκαρδιακού εμφράκτου στους ασθενείς με STEMI καθορίζεται από το ανατομικό σημείο της απόφραξης του στεφανιαίου αγγείου, την παρουσία παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας, την ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου, το χρονικό διάστημα το οποίο μεσολάβησε για την επαναιμάτωση και βέβαια την έκταση της βλάβης από επαναιμάτωση.

Το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες μεθόδους απεικόνισης όπως ο υπέρηχος καρδιάς, το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και η μαγνητική καρδίας αλλά και με την χρήση τιμών εργαστηριακών βιοδεικτών όπως η CK-MB και η τροπονίνη. Η χρήση των τιμών των βιοδεικτών δεν μπορεί να παράσχει ακριβή εκτίμηση του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου λόγω της δυσκολίας στο να καθοριστούν χρονικά οι μέγιστες τιμές τους, τις μεταβολές που επιφέρει η επαναιμάτωση στην κινητική των ουσιών αυτών αλλά και τις διαφορές που μπορούν να υπάρχουν από ασθενή σε ασθενή (219).

Το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου (Τομογραφία μονοφωτονικής εκπομπής (Single photon emission computed tomography) για την εκτίμηση του μυοκαρδιακού εμφράκτου είναι μια καλά μελετημένη μέθοδος η οποία έχει συχνά χρησιμοποιηθεί ως

καταληκτικό σημείο σε διάφορες μελέτες ενώ φαίνεται ότι μπορεί να παράσχει αξιόπιστες μετρήσεις κυρίως σε περιπτώσεις διατοιχωματικού εμφράγματος του μυοκαρδίου (220).

Ο υπέρηχος καρδίας μέσω νεότερων τεχνικών όπως το wall motion score index (WMSI) αλλά και το global longitudinal strain (GLS) (221,222) μπορούν να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την εκτίμηση του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου αλλά και τις επιπτώσεις του στην καρδιακή λειτουργία.

Η μαγνητική καρδιάς (CMRI) ως απεικονιστική μέθοδος εκτίμησης ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μία μη επεμβατική τεχνική, ελεύθερη ιονίζουσας ακτινοβολίας, η οποία προσφέρει πλήθος πολύτιμων πληροφοριών όπως την παρουσία οιδήματος του μυοκαρδίου στην οξεία φάση ,στην ύπαρξη και την έκταση της μικροαγγειακής απόφραξης και ενδομυοκαρδιακής αιμορραγίας , την παρουσία ίνωσης ,αλλά και τον υπολογισμό του τελικού μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου. Επιπρόσθετα μας παρέχει ακριβείς εκτιμήσεις σχετικά με την λειτουργία της αριστερής και δεξιάς κοιλίας της καρδιάς, των βαλβιδοπαθειών, την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα αλλά και άλλα χαρακτηριστικά σχετικά με την αιμάτωση του μυοκαρδιακού ιστού και την ύπαρξη βιωσιμότητας (223,224).

Από όλες τις απεικονιστικές μεθόδους ,η μαγνητική καρδίας λόγω της υψηλής διακριτικής ικανότητας της και της διαθεσιμότητάς της σε πολλά κέντρα, αποτελεί σήμερα την μέθοδο εκλογής για την ακριβή εκτίμηση του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου με την τεχνική του καθυστερημένου εμπλουτισμού γαδολινίου.Το γαδολίνιο αποτελεί μία ουσία η οποία δεν διαπερνά τις άθικτες κυτταρικές μεμβράνες και έτσι κατανέμεται στον εξωκυττάριο διάμεσο χώρο στην περιοχή του μυοκαρδιακού

εμφράκτου. Ενώ στην οξεία φάση ο εξωκυτταρικός χώρος είναι αυξημένος λόγω τοπικού οιδήματος ,αιμορραγίας και νεκρωμένων κυττάρων, με την πάροδο του χρόνου ο νεκρωμένος ιστός αντικαθίσταται από ινώδη ιστό, έτσι η μετεμφραγματική περιοχή του μυοκαρδίου με όψιμο εμπλουτισμό γαδολινίου στην μαγνητική καρδιάς, αντανακλά το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου. Οι εικόνες αποκτώνται 10 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου στις ακολουθίες έμφασης T1.

Ο ουλώδης, μη βιώσιμος ιστός εμφανίζεται λαμπερός (αυξημένη ένταση σήματος) στην μαγνητική καρδιάς σε αντίθεση με το σκοτεινό, βιώσιμο, υγιές μυοκάρδιο (225). Ο υπολογισμός του τελικού μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου μπορεί να γίνει με μεγάλη ακρίβεια και μπορεί να εκφραστεί ως μάζα σε γραμμάρια (g), όγκος σε χιλιοστόλιτρα (ml) η ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας (% LV).

Φαίνεται ότι το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου τείνει να σταθεροποιείται μεταξύ του πρώτου μήνα και του ενός έτους, ενώ το χρονικό διάστημα του έκτου μήνα αποτελεί ένα καλό ‘’παράθυρο’’ εκτίμησης τόσο του τελικού μεγέθους όσο και της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά από το συμβάν (226,227).

Ο υπολογισμός της έκτασης του μυοκαρδιακού εμφράγματος τις πρώτες ημέρες μετά από το οξύ συμβάν οδηγεί σε υπερεκτίμηση του μεγέθους του λόγω της σημαντικής ύπαρξης οιδήματος, ενώ υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες για τον βέλτιστο χρόνο υπολογισμού της αρχικής, περιοχής του μυοκαρδίου σε ΄΄κίνδυνο΄΄ από το έμφραγμα (227).

4.2 Εκτίμηση της περιοχής του μυοκαρδίου ΄΄σε κίνδυνο΄΄.

Η περιοχή του μυοκαρδίου σε κίνδυνο ορίζεται ως το σύνολο του μυοκαρδιακού ιστού ο οποίος αιματώνεται περιφερικά της υπεύθυνης για το έμφραγμα βλάβης στην ένοχη στεφανιαία αρτηρία. Ο υπολογισμός της παραπάνω περιοχής είναι κρίσιμης σημασίας για την μελέτη θεραπειών σχετιζόμενων με την επαναιμάτωση σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η περιοχή αυτή μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες τεχνικές όπως το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, την μαγνητική καρδιάς και με την χρήση αγγειογραφικών μεθόδων (scores).

Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου αντιπροσώπευσε για πολλά χρόνια την προτιμώμενη τεχνική εκτίμησης (228-230) ,όμως παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα όπως η έκθεση του ασθενούς σε ιονίζουσα ακτινοβολία, η χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα αλλά και η μη πρακτικότητα της διενέργειας της εξέτασης στην οξεία φάση του εμφράγματος και της ανάγκης απόκτησης εικόνων σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Η περιοχή σε ‘’κίνδυνο’’ , εκτιμώμενη με μαγνητική καρδιάς, για μεγάλο χρονικό διάστημα ήταν συνυφασμένη με την παρουσία μετεμφραγματικού οιδήματος στο μυοκάρδιο μέσω T2 ακολουθιών. Παρ’ όλα αυτά υπάρχουν αρκετές αβεβαιότητες τόσο για την εγκυρότητα της μεθόδου, όσο και για το χρονικό διάστημα στο οποίο θα πρέπει να διεξάγεται όπως προαναφέρθηκε. Πράγματι το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου υπόκειται σε δυναμικές αλλαγές και μπορεί να υπερεκτιμηθεί την πρώτη ημέρα, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι ακολουθεί ένα διφασικό πρότυπο τις επόμενες ημέρες (231).Πρόσφατα έχει αναδειχθεί η αξία της μεθόδου υπολογισμού του της

αρχικής περιοχής σε ρίσκο του μυοκαρδίου μέσω της τεχνικής της T2 χαρτογράφησης , ενώ η μέτρηση της προτείνεται μεταξύ των 3 και 5 ημερών μετά το οξύ συμβάν (232,233).

Αγγειογραφικά μοντέλα εκτίμησης της περιοχής σε ρίσκο

Τα πλέον μελετημένα μοντέλα αγγειογραφικά μοντέλα εκτίμησης της περιοχής του μυοκαρδίου σε κίνδυνο από το έμφραγμα είναι το BARI και το APPROACH score . Στην μέθοδο κατά BARI κάθε τελικός κλάδος των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών (τελικό τμήμα του προσθίου κατιόντα κλάδου, διαγώνιοι κλάδοι, διαφραγματικοί κλάδοι, διάμεσο αγγείο, επιχείλιοι κλάδοι της περισπωμένης αρτηρίας ,ο οπίσθιος κατιόντας κλάδος και ο οπισθοπλάγιος κλάδος της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας) βαθμολογούνται σύμφωνα με το μέγεθος τους από ένα εώς τρία. Το μέγεθος του τελικού κλάδου εκτιμάται από μία αγγειογραφική προβολή η οποία αναδεικνύει το αγγείο σε όλο του το μήκος. Συγκεκριμένα μεγάλος κλάδος θεωρείται ένας κλάδος ο οποίος εκτείνεται σε περισσότερο από τα 2/3 της απόστασης από την βάση της καρδιάς εώς την κορυφή της. Μεσαίου μεγέθους κλάδος θεωρείται ο κλάδος ο οποίος εκτείνεται μεταξύ του ενός τρίτου και των δύο τρίτων της απόστασης αυτής ,ενώ μικρός κλάδος θεωρείται ο κλάδος ο οποίος εκτείνεται για λιγότερο από το ένα τρίτο της απόστασης αυτής, ενώ μικροί κλάδοι μικρότεροι του ενός πέμπτου της απόστασης αυτοίς δεν βαθμολογούνται. Οι μεγάλοι κλάδοι βαθμολογούνται με 3,οι μεσαίοι με 2 και οι μικροί με 1.Η συνολική συνεισφορά στην βαθμολογία των διαφραγματικών κλάδων δεν μπορεί να υπερβεί το 3, ενώ οι κλάδοι περιφερικά του crux στην περίπτωση επικρατούσας δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας η περισπωμένης αρτηρίας λαμβάνουν έναν βαθμό λιγότερο από το εκτιμώμενο μέγεθος τους. Στη συνέχεια το υπολογιζόμενο

σύνολο της βαθμολογίας των κλάδων περιφερικά της ένοχης βλάβης διαιρείται με το άθροισμα όλων των τελικών κλάδων οι οποίοι αρδεύουν την αριστερή κοιλία με τον λόγο να αντιπροσωπεύει το μυοκάρδιο σε ''κίνδυνο'' από την ισχαιμία ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας (234).

Η αγγειογραφική μέθοδος APPROACH όπως και η εξελιγμένη τροποποιημένη εκδοχή της, βασίζεται σε ανατομοπαθολογικά ευρήματα από ανθρώπους. Κατά την μέθοδο αυτή ο υπολογισμός της περιοχής του μυοκαρδίου σε κίνδυνο λαμβάνει υπόψιν το μέγεθος των τελικών κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών ,την επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία και την ανατομική εντόπιση της ένοχης βλάβης (235).

Culprit lesion location	Infarct related side branches ⇓	⇒	Diagonal for LAD occlusion only or posterolateral for all others		
			Small/ absent	Medium	Large
LAD (RD or LD)		Distal	13.75	14.8	15.9
		Mid	27.5	29.7	31.8
		Proximal	41.25	44.5	47.75
Proximal Cx (RD)	OM	Small/absent	9.25	12.5	15.75
		Medium	15.5	18.25	21.75
		Large	21.25	24.5	27.75
Proximal Cx (LD)	PDA	Small/ absent	23.5	28.0	32.5
		Medium	29.5	34.0	38.5
		Large	35.5	40.0	44.5
Mid Cx (LD) and RCA(RD)	PDA	Small/absent	9.25	12.5	15.75
		Medium	15.25	18.5	21.75
		Large	21.25	24.5	27.75
Mid Cx (RD)			3.25	6.5	9.75

Πίνακας 2: Μέθοδος αγγειογραφικού υπολογισμού κατά APPROACH (τροποποιημένη εκδοχή) οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν το ποσοστό του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας σε κίνδυνο από την ισχαιμία αναλόγως την εντόπιση της ένοχης βλάβης. LAD:Left Descending Anterior artery (Πρόσθιος κατιόντας κλάδος),RCA: Right Coronary Artery (Δεξιά στεφανιαία αρτηρία), Cx:Circumflex artery Περισπωμένη αρτηρία, RD:Right Dominance Δεξιά επικρατούσα κυκλοφορία, LD :Left Dominance Αριστερή επικρατούσα κυκλοφορία,Proximal:εγγύς. Mid:Μέσος/μέση, Small:Μικρός, absent:Απών

4.3 Ο Δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου (Myocardial Salvage Index)

Η περιοχή του μυοκαρδίου σε κίνδυνο από το έμφραγμα εξαρτάται από την αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία και την εντόπιση της ένοχης βλάβης, ενώ το ποσοστό του μυοκαρδίου το οποίο κινδυνεύει αλλά τελικά δεν νεκρώνεται αντιπροσωπεύει το ΄΄διασωθέν΄΄ μυοκάρδιο. *Ο κύριος σκοπός της θεραπείας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος (STEMI) είναι η κατά το δυνατόν μεγαλύτερη διάσωση του ισχαιμικού μυοκαρδίου.* Έτσι είναι εύκολα κατανοητό ότι το ποσοστό του μυοκαρδίου το οποίο διασώθηκε από το έμφραγμα μπορεί να αντιπροσωπεύσει καλύτερα την αποτελεσματικότητα μίας θεραπείας σε σχέση με το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου η την αρχική περιοχή του μυοκαρδίου σε ρίσκο.

Η ανάγκη ποσοτικοποίησης του ΄΄διασωθέντος μυοκαρδίου΄΄ οδήγησε στην σύλληψη της έννοιας του ***δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου (Myocardial Salvage Index) η ποσοστό διάσωσης του μυοκαρδίου .***Ο δείκτης αυτός προκύπτει αφαιρώντας από την αρχική περιοχή σε ρίσκο το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου και το αποτέλεσμα κατόπιν διαιρείται με την αρχική περιοχή σε ρίσκο, έτσι μπορεί να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπειών ανεξαρτήτως του μεγέθους των εμφραγμάτων των ασθενών.

Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται ευρέως ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε μελέτες αποτελεσματικότητας θεραπειών σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI) ενώ παράλληλα έχει και προγνωστική σημασία.

4.4 Προγνωστική αξία του δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου και του τελικού μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου

Στην καθημερινή κλινική πράξη η διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών με STEMI βασίζεται σε ηλεκτροκαρδιογραφικά , υπερηχοκαρδιογραφικά και αγγειογραφικά κριτήρια στην μέτρηση σχετικών βιοδεικτών όπως η τροπονίνη και το BNP αλλά και στην χρήση κλινικών scores.

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μεθόδους η μαγνητική καρδιάς μας δίνει την δυνατότητα άμεσης εκτίμησης του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου ,ενώ ο υπολογισμός του ποσοστό διάσωσης του μυοκαρδίου σε κίνδυνο από το έμφραγμα μας δίνει πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στους ασθενείς αυτούς. Έτσι μέσα από διάφορες μελέτες και σχετικές μεταναλύσεις , έχει αναδειχθεί η χρήση των παραμέτρων αυτών ως νεότερων προγνωστικών δεικτών σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Για πρώτη φορά ο Eitel και οι συνεργάτες του το 2010 ανέδειξαν την προγνωστική σημασία του δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου εκτιμώμενο με μαγνητική καρδιάς σε 208 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου -STEMI- οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με πρωτογενή αγγειοπλαστική και παρακολουθήθηκαν για διάστημα 6 μηνών (236). Συγκεκριμένα οι ασθενείς οι οποίοι είχαν ποσοστό διάσωσης του μυοκαρδίου άνω της διάμεσης τιμής είχαν λιγότερα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών, ευρήματα τα οποία επιβεβαιώθηκαν και σε μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης (237).Επιπλέον φαίνεται ότι οι μειωμένες τιμές της διάσωσης του μυοκαρδίου συσχετίζονται με αρνητική διαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και αυξημένα ποσοστά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (238).Το 2014 ο

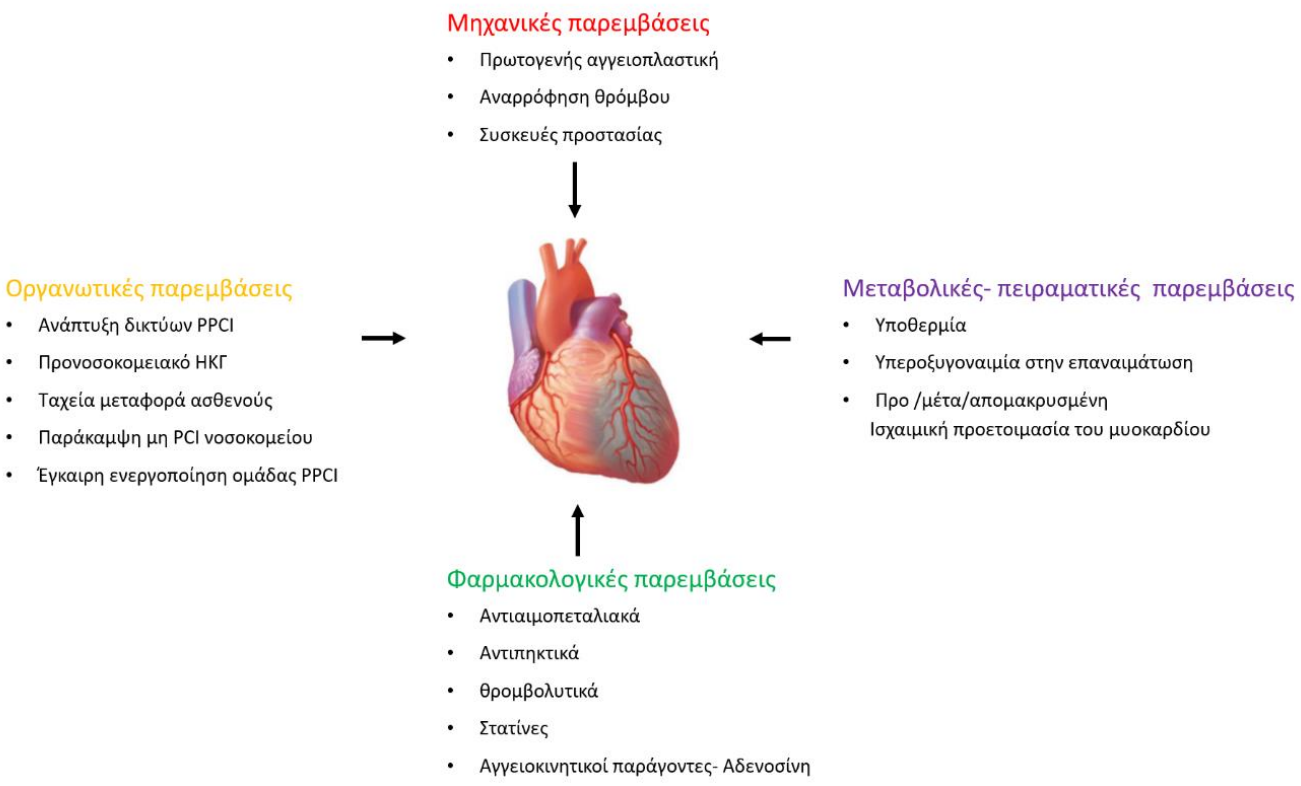
Waha και ο Eitel επιβεβαίωσαν ότι σε ασθενείς με STEMI τόσο ο δείκτης της διάσωσης του μυοκαρδίου, το τελικό μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά και το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας εκτιμώμενο με μαγνητική καρδιάς, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες (239).Η μετανάλυση δέκα σχετικών μελετών ενισχύει την θέση ότι η εκτίμηση του δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου με μαγνητική καρδιάς, σε ασθενείς με STEMI αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αποτελώντας έτσι πολύτιμο εργαλείο για την διαστρωμάτωση ασθενών με STEMI (240).Ενώ η αξία του δείκτη αυτού θα αναδειχθεί εκ νέου πρόσφατα στην προοπτική μελέτη του Zhang και των συνεργατών του σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, καθώς σε ένα μακροχρόνιο διάστημα παρακολούθησης οι ασθενείς με δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου μικρότερο της διαμέσου τιμής του συνόλου, παρουσίασαν σημαντικά αυξημένο ποσοστό μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (241).

Παράλληλα το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου αποτελεί καθοριστικό προγνωστικό παράγοντα ,καθώς αντανακλά το μέγεθος της μυοκαρδιακής βλάβης την οποία προκαλεί το έμφραγμα αλλά και το αντίκτυπο που αυτή έχει στην λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Έτσι στην έρευνα του Lonborg και των συνεργατών (242) του το μέγεθος μυοκαρδιακού έμφρακτου μετρήθηκε με μαγνητική καρδίας στους 3 μήνες από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα μέσο διάστημα 807 ημερών. Όσοι ασθενείς παρουσίαζαν μέγεθος μυοκαρδιακού εμφράκτου μεγαλύτερο από την διάμεση τιμή του πληθυσμού, είχαν και περισσότερα κλινικά συμβάματα (ολική θνητότητα και καρδιακή ανεπάρκεια) αντίθετα με τους ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν τιμές μικρότερες της διαμέσου τιμής (17% έναντι 6%).

5. Στρατηγικές περιορισμού του εμφράγματος του μυοκαρδίου

Η εξέλιξη των φαρμακευτικών παραγόντων και οι επεμβατικές μεθόδοι επαναιμάτωσης έφεραν μία νέα εποχή στην αντιμετώπιση των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος, μειώνοντας την θνητότητα στις 30 μέρες στο 2%-3%. Παρ΄ όλα αυτά ακόμα και μετά την διάνοιξή του στεφανιαίου αγγείου και την αποκατάσταση ροής σε αυτό η βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση μπορεί να συνεχίσει και να επεκτείνει την νέκρωση του μυοκαρδιακού ιστού. Η νέκρωση του μυοκαρδίου στους ασθενείς οι οποίοι επιβιώνουν μπορεί να έχει ως συνέπεια την μείωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και την καρδιακή ανεπάρκεια ,οντότητα η οποία συσχετίζεται με αυξημένα καρδιακά συμβάματα και καρδιαγγειακή θνητότητα.

Ο σκοπός στην αντιμετώπιση των ασθενών με STEMI πρέπει να είναι η προστασία του μυοκαρδίου σε όλα τα επίπεδα, με τον κατά δυνατόν περιορισμό του μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου . Δυστυχώς παρά τις θεαματικές εξελίξεις στη σύγχρονη καρδιολογία στους τομείς των φαρμακευτικών παραγόντων και των μεθόδων επαναιμάτωσης και επαναγγείωσης, υπάρχουν περιορισμένα ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της βλάβης από ισχαιμία/επαναιμάτωση εώς σήμερα.



Εικόνα 2: Έμφραγμα του μυοκαρδίου- Στρατηγικές προστασίας του μυοκαρδίου

PPCI: Primary Percutaneous Coronary Intervention - Πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (αγγειοπλαστική), ΗΚΓ :Ηλεκτροκαρδιογράφημα

5.1 Παρεμβάσεις σε επίπεδο οργάνωσης

Οι παρεμβάσεις αυτές αφορούν την ανάπτυξη δικτύων αντιμετώπισης ασθενών με STEMI, τα οποία περιλαμβάνουν την πρωτοβάθμιες και δευτεροβάθμιες δομές υγείας, την διάγνωση εντός 10 λεπτών από την πρώτη επαφή με τον ιατρό , την επιλογή της

κατάλληλης θεραπείας επαναιμάτωσης και την μεταφορά των ασθενών σε κατάλληλα κέντρα τα οποία προσφέρουν αντιμετώπιση με στεφανιογραφία και διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική , με ικανό όγκο επεμβατικών πράξεων. Ο τελικός σκοπός θα πρέπει να είναι η μείωση της χρονικής διάρκειας της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και ο περιορισμός της ιστικής βλάβης που αυτή επιφέρει. Εκτενέστερη αναφορά έχει γίνει σε προηγούμενο κεφάλαιο.

5.2 Επεμβατικές παρεμβάσεις

Περιλαμβάνονται όλες οι πράξεις εκείνες στο αιμοδυναμικό εργαστήριο κατά την αγγειοπλαστική με την διάνοιξη του αποφραγμένου στεφανιαίου αγγείου. Ο σκοπός είναι η αποκατάσταση της στεφανιαίας αιματικής ροής, η κατά το δυνατόν διατήρηση της μικροκυκλοφορίας με μείωση της βλάβης από επαναιμάτωση, η δυνατότητα αιμοδυναμικής υποστήριξης κατά την αγγειοπλαστική και ο περιορισμός εμβολικών φαινομένων στα στεφανιαία αγγεία. Αυτό επιτυγχάνεται με την χρήση νεότερης γενιάς υλικών και συσκευών αλλά και κατάλληλων φαρμακευτικών παραγόντων κατά την διάρκεια της επέμβασης.Η πρωτογενής στεφανιαία διαδερμική αγγειοπλαστική αποτελεί την αντιμετώπιση εκλογής ασθενών με STEMI καθώς προσφέρει σαφώς καλύτερα αποτελέσματα στην διάνοιξη της αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας και περιορίζει αποτελεσματικότερα την έκταση του εμφράγματος. Διάφορες τεχνικές έχουν δοκιμαστεί ώστε να μειωθεί η περαιτέρω βλάβη του μυοκαρδιακού ιστού κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής, στοχεύοντας κυρίως στο αθηροθρομβωτικό υλικό το οποίο υπάρχει στην στεφανιαία αρτηρία .

Θρομβεκτομή κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής

Η αναρρόφηση του αποφρακτικού θρόμβου κατά την πρωτογενή αγγειοπλαστική με την χρήση ειδικών συσκευών έχει εκτεταμένα μελετηθεί , με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα. Η χρήση μηχανικής θρομβεκτομής φάνηκε αρχικά ότι μπορεί να μειώσει το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου, μειώνοντας τα εμβολικά φαινόμενα και βελτιώνοντας την μικροκυκλοφορία στο μυοκάρδιο, έχοντας ως αποτέλεσμα βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις (243,244).Η μελέτη TAPAS έδειξε ότι η χρήση θρομβεκτομής έχει ως αποτέλεσμα ταχύτερη αποκατάσταση του ST διαστήματος, καλύτερους αγγειογραφικούς δείκτες αιμάτωσης και βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις (245). Αντίθετα η μελέτη TASTE η οποία συμπεριέλαβε πολύ μεγαλύτερο αριθμό ασθενών αντίθετα δεν επιβεβαίωσε τα ευρήματα αυτά (246) καθώς η χρήση της μηχανικής αναρρόφησης θρόμβου ως ρουτίνα σε ασθενείς με STEMI δεν φαίνεται να προσφέρει όφελος σε όσον αφορά την θνητότητα, ενώ στην ίδια κατεύθυνση ήταν τα αποτελέσματα από την μελέτη TOTAL όπου επίσης η τεχνική αυτή δεν συσχετίστηκε με κλινικό όφελος αλλά επιπλέον υπήρξε αυξημένη συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικων επεισοδίων (247,248).Τα ίδια ευρήματα αναδείχθηκαν στην μετανάλυση των μελετών αυτών (249), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η αναρρόφηση θρόμβου κατά την διάρκεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής ως πράξη ρουτίνας δεν συνιστάται.

Συσκευές προστασίας εμβολής

Το σκεπτικό της χρήσης των συσκευών αυτών βασίζεται στην προστασία από την εμβολή από αθηρωματικό υλικό και θρόμβους κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα από την χρήση τους στα φλεβικά μοσχεύματα ,δεν

φαίνεται να προσφέρουν αποτελεσματική προστασία του μυοκαρδίου σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική (250).

5.3 Μεταβολικές-Πειραματικές Παρεμβάσεις

Διάφορες άλλες πειραματικές παρεμβάσεις έχουν μελετηθεί, όπως η θεραπευτική υποθερμία, η χορήγηση υψηλών δόσεων οξυγόνου, η προισχαϊμική και μεταισχαϊμική προετοιμασία του μυοκαρδίου (pre-conditioning, post-conditioning).

Υποθερμία

Η υποθερμία κατά την διάρκεια της ισχαιμίας μπορεί να μειώσει τις μεταβολικές ανάγκες του ισχαιμικού ιστού διατηρώντας τα αποθέματα τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και γλυκογόνου , μειώνει την φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού αλλά και την ικανότητα συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (251).Υπάρχουν ενδείξεις ότι κατά την διάρκεια της ισχαιμίας συμβάλει στην σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης ,προστατεύει από την ενδοκυττάρια υπερφόρτωση ιόντων νατρίου και ασβεστίου και αναστέλλει την διάνοιξη των πόρων των μιτοχονδριακών μεμβρανών προστατεύοντας τους ιστούς από βλάβη από επαναιμάτωση (252). Στοιχεία από αρχικές πειραματικές μελέτες υποδείκνυαν μείωση του μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου (253,254) .τα ευρήματα αυτά όμως δεν επιβεβαιώθηκαν πλήρως στην μελέτη CHILL-MI (255) στην οποία όμως βρέθηκε ότι δεν υπάρχει σημαντική μείωση του μεγέθους του εμφράγματος στο σύνολο των ασθενών με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε ενδοαγγειακή μείωση της θερμοκρασίας με την χορήγηση φυσιολογικού ορού σε χαμηλή θερμοκρασία, υπήρξε όμως σημαντική μείωση αυτού σε περιπτώσεις προσθίου εμφράγματος. Το συμπέρασμα ήταν ότι η θεραπευτική υποθερμία ως μεθόδου μείωσης της μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με STEMI, είναι

αποτελεσματική σε περιπτώσεις εμφραγμάτων με μεγάλη περιοχή ισχαιμικού μυοκαρδίου. Μια μεταγενέστερη μετανάλυση 6 σχετικών τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικό όφελος με την χρήση της μεθόδου αυτή σε όρους θνητότητας από κάθε αίτιο η καρδιακή ανεπάρκεια (256), ενώ η μελέτη COOL AMI EU συμπέρανε ότι δεν υπάρχει σημαντική μείωση του μεγέθους του εμφράγματος ,με κόστος αυξημένο ρίσκο επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής και συχνότητας καρδιογενούς σοκ στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν στην μέθοδο αυτή (257).

Υπεροξυγοναιμία

Η υπεροξυγοναιμία μέσω του περιορισμού του οιδήματος του μυοκαρδίου, της μείωσης των ελευθέρων ριζών λιπιδίων, την αύξηση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου και της αναστολής της συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων μπορεί να δράσει ευεργετικά στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας μειώνοντας το τελικό μέγεθος του εμφράγματος. Η υπόθεση αυτή έχει ερευνηθεί στις μελέτες AMIHOT I,II και IC-HOT 9 (258-260), καταλήγοντας ότι η θεραπεία αυτή μπορεί να επιφέρει μείωση του μεγέθους του εμφράγματος, ιδιαίτερα σε πρόσθια εμφράγματα τα οποία αντιμετωπίζονται εντός 6 ωρών, χωρίς όμως τα αποτελέσματα αυτά να αντικατοπτρίζονται ως όφελος στα μείζονα καρδιακά συμβάματα. Μεγαλύτερες κλινικές μελέτες θα μπορέσουν να δώσουν απαντήσεις σχετικά με το κλινικό όφελος αυτής της μεθόδου.

Προ-Ισχαιμική, μετα-ισχαιμική και απομακρυσμένη προετοιμασία του μυοκαρδίου (pre-conditioning, post-conditioning , remote conditioning)

Η διαδικασία βραχέων κύκλων ισχαιμίας και επαναιμάτωσης σε έναν ιστό μπορεί να τον προστατέψει από την νέκρωση λόγω παρατεταμένης ισχαιμίας, μέσω μηχανισμών οι οποίοι δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Το φαινόμενο της προ-ισχαιμικής προετοιμασίας του μυοκαρδίου αναδείχθηκε για πρώτη φορά από τον Murry και τους συνεργάτες του το 1986, οι οποίοι εφάρμοσαν βραχείες περιόδους ισχαιμίας στην καρδιά αναισθητοποιημένων σκύλων με απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων τους, (4 κύκλους ισχαιμίας και επαναιμάτωσης 5 λεπτών) πριν την παρατεταμένη πρόκληση ισχαιμίας για 40 λεπτά. Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου όπου προκλήθηκε παρατεταμένη ισχαιμία χωρίς την προαναφερθείσα ΄΄προετοιμασία΄΄, η ομάδα των σκύλων αυτή είχε σημαντικά μικρότερο μέγεθος εμφράγματος όπως φάνηκε από ιστολογικά ευρήματα (261).

Στην μέτα-ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου ,πραγματοποιούνται παροδικές φάσεις ισχαιμίας και επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου με την διάταση μπαλονιών στην ένοχη στεφανιαία αρτηρία, μέθοδος η οποία μπορεί εύκολα να πραγματοποιηθεί κατά την στεφανιαία αγγειοπλαστική σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η μέθοδος αυτή φάνηκε να έχει ευνοικές επιδράσεις στο ισχαιμικό μυοκάρδιο, μειώνοντας τις αρρυθμίες και το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου, βελτιώνοντας την αγγειακή δυσλειτουργία και την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (262).

Οι εμπλεκόμενοι προστατευτικοί μηχανισμοί πιθανά ενεργοποιούνται μέσω διαφόρων διαμεσολαβητών, όπως το μονοξείδιο του αζώτου, η αδενοσίνη, τα οπιοειδή ,η βραδυκινίνη αλλά και προστατευτικών μονοπατιών μεταγωγής σήματος (RISK Pathway-

ενεργοποίηση του μονοπατιού της κινάσης διάσωσης και του μονοπατιού JAK-STAT και Akt). Επίσης η προ-ισχαιμική και η μετα-ισχαιμική προετοιμασία φαίνεται ότι δρούν προστατευτικά μέσω της μείωσης της διαπερατότητας των μιτοχονδριακών πόρων κατά την ισχαιμία-επαναιμάτωση, μείωσης της παραγωγής των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου, η βραδύτερη - ομαλότερη αποκατάσταση του PH στο μυοκάρδιο το οποίο έχει επαναιματωθεί, αλλά και άλλων μηχανισμών οι οποίοι δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί (262). Το φαινόμενο αυτό έχει ερευνηθεί σε σκύλους ,όπου βρέθηκε σημαντική μείωση του τελικού μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου (263) αλλά και σε ανθρώπους, χωρίς όμως να υπάρχει συμφωνία μεταξύ των σχετικών μελετών σχετικά με το όφελος της συγκεκριμένης τεχνικής. Έτσι ενώ σε κάποιες μελέτες τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η διαδικασία αυτή επιτυγχάνει σημαντική μείωση του μυοκαρδιακού εμφράκτου (263), άλλη μελέτη αναδεικνύει όφελος μόνο στις περιπτώσεις μεγάλης περιοχής του μυοκαρδίου σε ρίσκο (264), ενώ δεν επιβεβαιώνεται πλήρως από άλλες μελέτες και μεταναλύσεις, με αντιφατικά συχνά αποτελέσματα (266-269). Στην μεγαλύτερη ως τώρα σχετική κλινική μελέτη, η συγκεκριμένη μέθοδος απέτυχε να αποδείξει κλινικό όφελος όσον αφορά τον θάνατο από κάθε αιτία και την νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική και παρουσίαζαν TIMI 0 η 1 ροή (270).

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχαν επίσης προκύψει από την μελέτη του φαινομένου της απομακρυσμένης ισχαιμικής προετοιμασίας του μυοκαρδίου, διαδικασία κατά την οποία προκαλείται παροδική, βραχείας διάρκειας ισχαιμία σε ένα απομακρυσμένο από την καρδιά ιστό ,όπως για παράδειγμα το άνω άκρο. Συγκεκριμένα η μέθοδος αυτή μελετήθηκε σε ασθενείς με STEMI , προκαλώντας παροδική ισχαιμία 4 πεντάλεπτων

κύκλων στο άνω άκρο των ασθενών με την χρήση σφυγμομανόμετρου, κατά την διακομιδή των ασθενών αυτών σε κατάλληλο νοσοκομείο για πρωτογενή αγγειοπλαστική. Ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου στους ασθενείς αυτούς ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ αναδείχθηκαν και μακροχρόνια κλινικά οφέλη με μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (271,272). Παρά τα αρχικά ιδιαίτερα θετικά αποτελέσματα η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη CONDI-2/ERIC-PPCI δεν ανέδειξε κλινικό όφελος (σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιακού θανάτου η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) της μεθοδολογίας αυτής σε διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών (273).

5.4 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών με εν δυνάμει καρδιοπροστατευτική δράση αποτελεί ένα ιδιαίτερα μεγάλο και ευρέως μελετημένο κεφάλαιο στην σύγχρονη καρδιολογία.Οι ουσίες αυτές περιλαμβάνουν τα θρομβολυτικά φάρμακα, τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, τις στατίνες αλλά και φάρμακα με αγγειοκινητικές δράσεις όπως η αδενοσίνη και η παπαβερίνη αλλά και άλλοι παράγοντες όπως η εξενατίδη.

Ενδεικτικά αναφέρονται μερικά από αυτές.

Εξενατίδη

Η εξενατίδη αποτελεί αγωνιστή του υποδοχέα του παρομοίου με την γλυκαγόνη πεπτιδίου, με αντιυπεργλυκαιμική δράση μέσω της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Θεωρείται ότι κατέχει καρδιοπροστατευτική δράση στο ισχαιμικό μυοκάρδιο από την βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση. Διάφορες πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η

χορήγηση της μειώνει το τελικό μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου και τον δείκτη της διάσωσης του μυοκαρδίου (274,275), ενώ ωφελούνται κυρίως οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται εγκαίρως σε επαναγγείωση με πρωτογενή αγγειοπλαστική εντός 132 λεπτών .Οι καρδιοπροστατευτικές της δράσεις φαίνεται ότι περιλαμβάνουν την αναστολή των παραγόντων απόπτωσης, την μείωση της βλάβης από το οξειδωτικό stress και την ενεργοποίηση της φωσφοινοσιτίδης -3 κινάσης, της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης .

Κυκλοσπορίνη Α

Η ουσία αυτή δρα μέσω της αναστολής των μιτοχονδριακών πόρων και ενώ κάποιες αρχικές μελέτες έδειξαν μείωση του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου (276,277) ,η ευεργετική της δράση δεν επιβεβαιώθηκε από την μεγάλη μελέτη CIRCUS το 2015 (278).

Β- αποκλειστές

Οι β αποκλειστές μειώνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και φαίνεται ότι το προστατεύουν από την βλάβη από ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών εώς τώρα είναι αντικρουόμενα όσον αφορά την επίδραση της μετοπρολόλης στο τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου και την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (279-281).Πιθανά η ευεργετική αυτή δράση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα της χορήγησης της φαρμακευτικής αυτής ουσίας (282,283).

Στατίνες

Η θεραπευτική αγωγή με στατίνες πέρα από τις υπολιπιδαιμικές τους ιδιότητες φαίνεται ότι μειώνει τις διεργασίες φλεγμονής και αθηρωσκλήρυνσης με δραστική μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας (284) .

Οι στατίνες μειώνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ,ενώ πιθανά έχουν επιπλέον ποικίλες αντιθρομβωτικές δράσεις μέσω διαφόρων μηχανισμών (285) .Υπάρχουν ενδείξεις τόσο από πειραματικές (286,287) όσο και από κλινικές μελέτες ότι η χορήγηση τους συνεισφέρει στην μείωση του μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ήδη θεραπεία (288) .

Αδενοσίνη

Η αδενοσίνη αποτελεί μία πουρινική νουκλεοσίδη, παράγεται ως προϊόν διάσπασης της τριφωσφορικής (ATP) και διφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε συνθήκες υποξυγοναιμίας, φλεγμονής και ιστικής βλάβης, ενώ οι συγκεντρώσεις της αυξάνονται σε περιπτώσεις αναντιστοιχίας παραγωγής και διάσπασης του ATP. Μπορεί να παραχθεί από ένα μόριο αδενίνης και ένα μόριο ριβόζης, η ως αποτέλεσμα της διάσπασης της τριφωσφορικής αδενοσίνης. Η αδενοσίνη μεταφέρεται γρήγορα στα ερυθροκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων κυρίως μέσω του μεταφορέα ENT-1, όπου και διασπάται από την απαμινάση της αδενοσίνης, ενώ οι συγκεντρώσεις της αυξάνονται σε περιπτώσεις αναντιστοιχίας παραγωγής και διάσπασης του ATP όπως συμβαίνει σε καταστάσεις ισχαιμίας (288).

Μεταξύ άλλων βιολογικών δράσεων, επιφέρει αγγειοδιαστολή, αναστολή των αιμοπεταλίων και της φλεγμονής. Οι δράσεις αυτές πραγματοποιούνται μέσω 4 τύπων

υποδοχέων της αδενοσίνης σε διάφορα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού. Οι υποδοχείς A2A βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυικά κύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση των A1 και A3 υποδοχέων μέσω πρωτεινών G ,μειώνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης μέσω της μείωσης της δραστηριότητας της αδενυλικής κυκλάσης. Γενικά η ενεργοποίηση τους έχει ανασταλτική δράση στους ιστούς και στην καρδιά έχει αρνητική χρονότροπη, δρομότροπη και ινότροπη δράση. Οι υποδοχείς A2A και A2B δρουν μέσω υποδοχέων συζευγμένων με πρωτείνες G ,αυξάνουν την δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης αυξάνοντας τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφωρικής αδενοσίνης και όταν ενεργοποιούνται προκαλούν ισχυρή αγγειοδιαστολή στους ιστούς τους οποίους βρίσκονται ,με εξαίρεση τα νεφρικά αρτηριόλια και τις ηπατικές φλέβες όπου έχουν αντίθετα αποτελέσματα. Στην καρδιά, προκαλούν σημαντική αύξηση της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο λόγω σημαντικής επίδρασής στην μικροκυκλοφορία , ενώ έχουν ανασταλτική δράση στην ενεργοποίηση, στη συσσώρευση και προσκόλληση των ουδετερόφιλων (290).

Η ενδοφλέβια η ενδοστεφανιαία χορήγηση της αδενοσίνης σε ασθενείς με STEMI ως μεθόδου περιορισμού του μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει υπάρξει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας με ιδιαίτερα αντιφατικά όμως αποτελέσματα. Η αδενοσίνη μπορεί να δράσει ευεργετικά στο ισχαιμικό μυοκάρδιο μέσω της βελτίωσης της μικροκυκλοφορίας, της μείωσης των διεργασιών της φλεγμονής αλλά και της αντιαιμοπεταλιακής της δράσης και της αναστολής των δράσεων των ουδετερόφιλων κυττάρων , περιορίζοντας τις συνέπειες από την βλάβη εξ΄ επαναιματώσεως (122,291) .

Σχετικές μελέτες έδειξαν ότι όταν η αδενοσίνη χορηγηθεί πρώιμα εντός 120 λεπτών μειώνει αποτελεσματικά το μέγεθος του εμφράγματος ,ενώ όταν αυτή χορηγείται καθυστερημένα δεν υπάρχει σχετικό όφελος (291).

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη AMISTAD φάνηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αδενοσίνης σε ασθενείς με STEMI οι οποίο υποβάλλονται σε θρομβόλυση εμφανίζουν σημαντική μείωση του μεγέθους του εμφράγματος (33% σχετική μείωση) σε σχέση με την ομάδα στην οποία δεν χορηγήθηκε (292) όπως αυτό εκτιμήθηκε με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και την χορήγηση τεχνητίου - 99m. Ακολούθως στην μεγαλύτερη μελέτη AMISTAD II η χορήγηση της αδενοσίνης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις φαίνεται ότι τείνει να μειώσει το μέγεθος του εμφράγματος, δεν έχει όμως κλινικό όφελος σε όρους θανάτων από κάθε αιτία η νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια (293). Επίσης φαίνεται ότι η χορήγηση της κατά την διάρκεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής μειώνει το φαινόμενο μη επαναρροής (294). Μεταγενέστερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την ευνοική αυτή επίδραση της αδενοσίνης όταν χορηγείται ενδοστεφανιαία και σε υψηλές δόσεις (295) αλλά και στα ίδια αρνητικά αποτελέσματα κατέληξε μία σχετική μετανάλυση σχετικών μελετών (296).

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο τόσο στο μηχανισμό σχηματισμού του θρόμβου κατά την ρήξη η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας και την απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου με συνέπεια το έμφραγμα του μυοκαρδίου, όσο και στις καταστροφικές για το μυοκάρδιο διεργασίες της βλάβης από ισχαιμία/επαναιμάτωση η οποία μπορεί να ακολουθήσει την αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής, με θρομβολυτική θεραπεία η διενέργεια πρωτογενούς διαδερμικής

στεφανιαίας αγγειοπλαστικής.Η δραστική αναστολή των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων κατά την διάρκεια του εμφράγματος είναι προεξάρχουσας σημασίας στον περιορισμό της μυοκαρδιακής βλάβης. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και αναστολέα των υποδοχέων P2Y12 των αιμοπεταλίων, αποτελεί τη βάση της αντιθρομβωτικής αγωγής η οποία χορηγείται στην οξεία φάση του εμφράγματος.

Στην κατεύθυνση αυτή έχουν μελετηθεί διάφορες φαρμακευτικές ουσίες με αντιαιμοπεταλιακή δράση.

Η ενδοστεφανιαία χορήγηση αμπσιξιμάμπης ενός ισχυρού αναστολέα των υποδοχέων IIb/IIa των αιμοπεταλίων, φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά το μέγεθος του εμφράγματος σε ασθενείς με μεγάλο πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι παρουσιάζονται πρώιμα και υποβάλλονται σε πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική, εκτιμώμενο με μαγνητική καρδιάς στις 30 ημέρες (297).

Η ισχυρότερη δόση των 600 mg κλοπιδογρέλης σε σχέση με την δόση των 300 mg σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή στεφανιαία αγγειοπλαστική φαίνεται έχει ώς αποτέλεσμα μειωμένη μυοκαρδιακή βλάβη σύμφωνα με τις εργαστηριακές τιμές της κρεατινικής κινάσης, βελτιωμένα αγγειογραφικά αποτελέσματα και καλύτερη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (298). Σε άλλη μελέτη η ισχυρότερη αυτή δόση της κλοπιδογρέλης στους ασθενείς αυτούς, συσχετίζεται με μικρότερο τελικό μέγεθος του εμφράγματος , μεγαλύτερο δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου και μικρότερη διατοιχωματικότητα του εμφράκτου σε μαγνητική καρδιάς (299). Το ενδιαφέρον το οποίο υπάρχει σχετικά με την αποτελεσματικότερη αναστολή των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με έμφραγμα

του μυοκαρδίου οδήγησε στην ανάπτυξη ισχυρότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων , της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης.

Υπάρχουν εώς τώρα ισχυρές ενδείξεις ότι η χορήγηση των νεότερων αυτών παραγόντων στους ασθενείς με έμφραγμα οι οποίοι αντιμετωπίζονται με πρωτογενή στεφανιαία αγγειοπλαστική μειώνει το μέγεθος του εμφράγματος , με αποτέλεσμα αποτελεσματικότερη διάσωση του ισχαιμικού μυοκαρδίου (300,301).

Τικαγρελόρη

Ο νεότερος αυτός αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας ασκεί την καρδιοπροστατευτική του δράση μέσω διάφορων βιολογικών μηχανισμών ενώ το αποτέλεσμα της χορήγησης του έχει γίνει αντικείμενο έρευνας διαφόρων μελετών σε πειραματικό, απεικονιστικό και κλινικό επίπεδο.

Πέρα από την γρήγορη και ισχυρή αντιαμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης, στην οποία έχει γίνει αναφορά σε προηγούμενο κεφάλαιο, υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει την τοπική, ιστική συγκέντρωση της αδενοσίνης μέσω της αναστολής της λειτουργίας του μεταφορέα ENT-1 (71) και τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου) (302).Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο (303), αλλά και η περαιτέρω αναστολή των αιμοπεταλίων (304).

Άλλοι πιθανοί εμπλεκόμενοι μηχανισμοί οι οποίοι έχουν αναδειχθεί μέσα από μία πειραματική μελέτη σε χοίρους στους οποίους προκλήθηκε τεχνητά έμφραγμα του μυοκαρδίου (305),είναι η ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης AMPK (AMP-activated protein kinase, -πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από το AMP) και αύξηση των eNOS και του CD36. Η AMPK φαίνεται ότι προστατεύει την λειτουργία του

ενδοθηλίου σε καταστάσεις φλεγμονής και σήψης συντελώντας στην διατήρηση της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας.

Παράλληλα η τικαγρελόρη επέφερε μείωση της παραγωγής και έκφρασης της ακουαπορίνης-4 ,ενός πρωτεϊνικού συμπλέγματος στοιχείων το οποίο κατέχει ιδιότητες διάυλου ύδατος ,η οποία εμπλέκεται σε καταστάσεις οιδήματος των ιστών και η έκφραση της οποίας έχει βρεθεί ότι αυξάνεται σε ένα πειραματικό μοντέλο ποντικιών με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι παραπάνω μηχανισμοί μπορούν να προστατεύσουν το μυοκάρδιο από την βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση, δρώντας ευεργετικά στο ενδοθήλιο και στην μικροκυκλοφορία ,μειώνοντας παράλληλα το οίδημα του μυοκαρδίου (305).Στην πειραματική αυτή μελέτη η θεραπεία με τικαγρελόρη είχε ως αποτέλεσμα σημαντικού βαθμού περιορισμό της έκτασης του εμφράγματος συγκρινόμενη με την κλοπιδογρέλη σε εκτίμηση με μαγνητική καρδιάς αλλά και με βάση τιμών τροπονίνης και ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Σε συνέπεια με τα ευρήματα αυτά ,μικρότερη ήταν και η έκταση του οιδήματος του μυοκαρδίου.

Σε άλλο πειραματικό μοντέλο, η χορήγηση της τικαγρελόρης σε αρουραίους στους οποίους προκλήθηκε τεχνητή ισχαιμία του μυοκαρδίου, μείωσε το τελικό μέγεθος του εμφράγματος και βελτίωσε σημαντικά την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (306). Οι ευεργετικές αυτές επιδράσεις φαίνεται ότι επιτυγχάνονται μέσω της αύξησης των συγκεντρώσεων αδενοσίνης, της αύξηση της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, και την αύξηση της φωσφορυλίωσης της Akt κινάσης (πρωτεΐνη με ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στα μονοπάτια της κυτταρικής επιβίωσης του κυτταρικού μεταβολισμού και ανάπτυξης, όπως και της παρεμπόδισης των μηχανισμών απόπτωσης) , όπως και μείωσης της

απόπτωσης. Παράλληλα η τικαγρελόρη μείωσε την ίνωση, τα επίπεδα του mRNA του κολλαγόνου 3,την αύξηση των ιντερλευκινών 1β και 18 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων Α (TNF -Α) Αντίθετα αύξησε τις συγκεντρώσεις της αντιφλεγμονώδους ουσίας 15-epilipoxin A4. Συνολικά, με βάση τα δεδομένα αυτά , η τικαγρελόρη παρείχε μεγαλύτερη προστασία από την βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση σε σχέση με την κλοπιδογρέλη.

Το ενδιαφέρον για τις πιθανές καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες της τικαγρελόρης είχε ως αποτέλεσμα μια σειρά μελετών οι οποίες αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα της τόσο σε κλινικό επίπεδο όσο και με απεικονιστικές μεθόδους με την μαγνητική καρδιάς να έχει προεξάρχουσα θέση.

Στην μεγάλη πολυκεντρική μελέτη PLATO, η χορήγηση της τικαγρελόρης σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με η χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος ,είχε ως αποτέλεσμα βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις, μειώνοντας τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια ,έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια , σε σχέση με τη κλοπιδογρέλη, χωρίς διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες συνολικά ,με αύξηση όμως των αιμορραγιών μη σχετιζόμενων με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (56).Η μελέτη αυτή καθιέρωσε την χρήση της τικαγρελόρης στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ,αντικαθιστώντας την κλοπιδογρέλη.

Σε μελέτες σε ανθρώπους, υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας με τικαγρελόρη στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία, στο μέγεθος μεγέθους του εμφράγματος και της διάσωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με έμφραγμα αλλά και σε επίπεδο κλινικών συμβαμάτων.

Ο Park και οι συνεργάτες του συνέκριναν την επίδραση της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης ,στην μικροαγγειακή κυκλοφορία σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου εκτιμώντας τον δείκτη μικροαγγειακής αντίστασης (IMR- Index of Microvascular Resistance) σε οξεία φάση, αμέσως μετά την διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής του ένοχου στεφανιαίου αγγείου. Ο δείκτης της μικροαγγειακής αντίστασης ήταν σημαντικά βελτιωμένος στην ομάδα της τικαγρελόρης, όπως επίσης και τα επίπεδα των καρδιακών ενζύμων ενδεικτικά της μυοκαρδιακής βλάβης (307). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας εκτιμώμενη μέσω του δείκτη της μικροαγγειακής αντίστασης (IMR) εμφανίζεται βελτιωμένη ,σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική και οποίοι λαμβάναν αγωγή με τικαγρελόρη, μετά από χρονικό διάστημα έξι μηνών θεραπείας μετά το οξύ συμβάν (308). Το όφελος της τικαγρελόρης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, σε ασθενείς με έμφραγμα οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική ,μπορεί να εκτιμηθεί με τον υπολογισμό του τελικού μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου με μαγνητική καρδιάς . Οι εώς τώρα σχετικές μελέτες έδειξαν ότι υπήρξε αξιόλογη μείωση του μεγέθους του εμφράγματος στους ασθενείς αυτούς αλλά και βελτίωση του ποσοστού διάσωσης του μυοκαρδίου (309-311) μετά από υπολογισμό του αρχικού ποσοστού του μυοκαρδίου σε κίνδυνο από την ισχαιμία , αν και δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ τους σχετικά με το μέγεθος του οφέλους.

Επιπρόσθετα υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με τικαγρελόρη στους ασθενείς με STEMI οι οποίοι επαναγγειώθηκαν με πρωτογενή αγγειοπλαστική, βελτιώνει την λειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά το έμφραγμα ,με μείωση της αρνητικής αναδιαμόρφωσης της (312) όταν αυτή εκτιμάται με υπέρηχο

καρδιάς στους έξι μήνες μετά το συμβάν, ενώ και οι τιμές του pro-BNP εμφανίζονται βελτιωμένες.

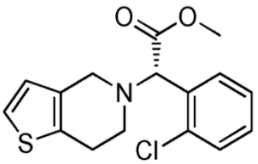
Ενώ υπάρχουν εώς τώρα αρκετά στοιχεία από μελέτες σχετικά με το όφελος της αγωγής με τικαγρελόρη στους ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική και τα οποία συγκλίνουν στην ευεργετική δράση της, λιγότερα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τα πιθανά οφέλη της ουσίας αυτής στους ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση.

Ο Μιχάλης Χαμηλός και οι συνεργάτες του, μελέτησαν το πιθανό όφελος της ουσίας αυτής, σε όσον αφορά την κατάσταση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, συγκρινόμενη με την κλοπιδογρέλη σε θρομβολυμένους ασθενείς , εκτιμώντας την ροή κατά corrected TIMI frame count , στο ένοχο στεφανιαίο αγγείο μετά την αγγειοπλαστική. Η μελέτη αυτή ήταν μία πανελλαδική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη (MIRTOS TRIAL) η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με STEMI, προερχόμενους από περιφερειακά νοσοκομεία και οι οποίοι είχαν προηγουμένως τυχαιοποιηθεί στις δύο ομάδες και έπειτα θρομβολυθεί (313).Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της κατά corrected TIMI frame count ροής σε ανεξάρτητο εργαστήριο του εξωτερικού, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ παράλληλα δεν υπήρξαν διαφορές στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα η αιμορραγίες. Διαφορές δεν υπήρξαν επίσης στην λειτουργική ανάκαμψη της αριστερής κοιλίας μεταξύ των δύο ομάδων σε μία υπομελέτη της MIRTOS (314).

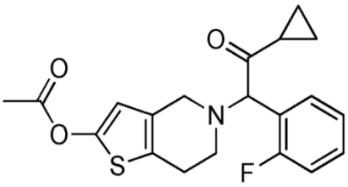
Στην μεγάλη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη TREAT, δεν υπήρξε κλινικό όφελος στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τικαγρελόρη σε σχέση με όσους λάμβαναν κλοπιδογρέλη *μετά την θρομβόλυση,* εμφανίζοντας παρόμοια ποσοστά

καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου , υποτροπιάζουσα ισχαιμία, παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η άλλα αρτηριακά θρομβωτικά συμβάματα) αλλά και μείζονων, ενδοεγκεφαλικών και θανατηφόρων αιμορραγιών μεταξύ των δύο ομάδων (315) .

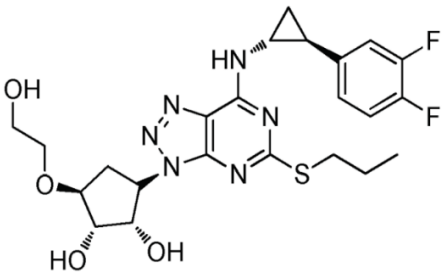
Τα εώς τώρα δεδομένα τα οποία έχουν προκύψει, δεν μπορούν να υποστηρίξουν κάποιο όφελος της τικαγρελόρης στους ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, σε αντίθεση με τους ασθενείς εκείνους οι οποίοι αντιμετωπίζονται με πρωτογενή στεφανιαία αγγειοπλαστική, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την απεικόνιση του τελικού μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου ,αλλά και του βαθμού διάσωσης του, μεταξύ ασθενών με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση ,υπό κλοπιδογρέλη η τικαγρελόρη.



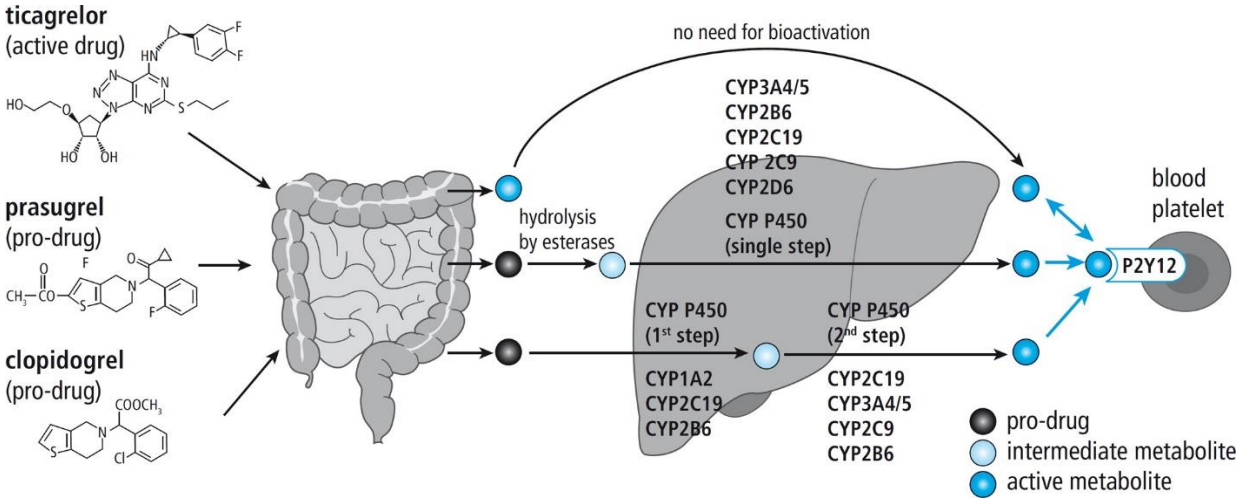
Κλοπιδογρέλη



Πρασουγρέλη



Τικαγρελόρη



(Από : Weeks PA, Sieg A, Paruthi C, Rajapreyar I. Antiplatelet Therapy Considerations in Ischemic Cardiogenic Shock: Implications of Metabolic Bioactivation.

Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2015;20(4):370-377)

Hydrolysis:υδρόλυση, esterases:εστεράσες, No need for biactivation: χωρίς ανάγκη βιοενεργοποίησης, Pro-drug :προφάρμακο, intermediate metabolite:ενδιάμεσος μεταβολίτης active metabolite:ενεργός μεταβολίτης, blood platelet :αιμοπετάλιο

Εικόνα 3 : Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες - Αναστολείς υποδοχέων P2Y12

Πίνακας 3: Συγκριτικές κλινικές μελέτες κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ερευνητές	**Πληθυσμός ασθενών**	**Συμπέρασμα**
Wallentin L et al NEJM 2009	Διπλή τυφλή πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη Ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με η χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος	Η τικαγρελόρη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη μείωσε τον θάνατο από αγγειακά αίτια και τα καρδιαγγειακά συμβάματα (έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλικό),χωρίς αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών
Khan JN et al J Am Heart 2016	Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική	Η χορήγηση τικαγρελόρης η πρασουγρέλης, σε σχέση με την κλοπιδογρέλη , σχετίζεται με μικρότερο μέγεθος εμφράγματος και μικρότερης έκτασης μικροαγγειακή απόφραξη
Park SD et al EuroIntervention 2016	Ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική υπό τικαγρελόρη η κλοπιδογρέλη	Η δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης σε σχέση με 600 mg κλοπιδογρέλης σχετίστηκε με βελτιωμένη μικροκυκλοφορία εκτιμώντας τον IMR αμέσως μετά την αγγειοπλαστική
Kim EK et al J Am Coll Cardiol 2017	Ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική υπό τικαγρελόρη η κλοπιδογρέλη	Η χορήγηση τικαγρελόρης σχετίστηκε με μικρότερο μέγεθος εμφράγματος του μυοκαρδίου και μικροαγγειακή απόφραξη εκτιμώμενα με μαγνητική καρδιάς
Sabbah M et al Int J Cardiol 2020	Ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική υπό τικαγρελόρη, πρασουγρέλη η κλοπιδογρέλη	Η χορήγηση τικαγρελόρης η πρασουγρέλης σχετίστηκε με μικρότερο μέγεθος εμφράγματος του μυοκαρδίου και μεγαλύτερο δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου
Berwanger O et al *J Am Coll Cardiol*. 2019	Ασθενείς με STEMI στους οποίους χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη η τικαγρελόρη μετά από θρομβόλυση	Η χορήγηση τικαγρελόρης μετά από θρομβόλυση δεν μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με την κλοπιδογρέλη
Hamilos et al Eurointervention 2021	Ασθενείς με STEMI (<75 ετών) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση υπό τικαγρελόρη η κλοπιδογρέλη	Η χορήγηση τικαγρελόρης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη δεν βελτίωσε την μικροαγγειακή βλάβη ενώ οι αιμορραγίες και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες
Anastasiou et al A H J Plus: Cardiology Res and Pract 2021	Ασθενείς με STEMI (<75 ετών) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση υπό τικαγρελόρη η κλοπιδογρέλη	Παρόμοια ανάκαμψη της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας μεταξύ τικαγρελόρης και κλοπιδογρέλης
Ebeid HM, *Indian Journal of Clinical Cardiology*	Ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική	Η τικαγρελόρη είναι αποτελεσματικότερη στην πρόληψη θρόμβωσης των stent και των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων

STEMI:ST elevation Myocardial Infarction (Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος), IMR:Index of Microvascular Resistance

Ειδικό Μέρος

‘’ Εκτίμηση της διάσωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση:

Τικαγρελόρη έναντι Κλοπιδογρέλης ’’.

Περίληψη

Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος (STEMI) η ταχύτερη και ισχυρότερη αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη ,αλλά και οι άλλες αναφερόμενες πλειοτροπικές της δράσεις μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη προστασία του μυοκαρδίου και περιορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να συγκρίνει το αποτέλεσμα της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης στον δείκτη της διάσωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση.

Περιλήφθηκαν σαρανταδύο ασθενείς με STEMI οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση και οι οποίοι είχαν προηγουμένως τυχαιοποιηθεί σε αγωγή με τικαγρελόρη (21) η κλοπιδογρέλη (21) σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Η περιοχή του ισχαιμικού μυοκαρδίου σε κίνδυνο (Area At Risk -AAR) υπολογίστηκε με την χρήση των αγγειογραφικών μεθόδων BARI και APPROACH.Το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου (Final Infarct Size-FIS) ποσοτικοποιήθηκε με μαγνητική καρδίας μεταξύ του

5ου και του 6ου μήνα μετά . Ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου υπολογίστηκε ως (AAR-FIS)/AAR X 100%. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο δείκτης μυοκαρδιακής διάσωσης (Myocardial Salvage Index). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου (FIS) και το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (Left Ventricle Ejection Fraction-LVEF) υπολογιζόμενο από την μαγνητική καρδίας.

Χρησιμοποιώντας το BARI score για τον υπολογισμό της αρχικής μυοκαρδιακής περιοχής σε κίνδυνο η μέση τιμή του μυοκαρδιακού δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου ήταν 52.25±30.5 για την ομάδα της κλοπιδογρέλης και 54.29±31.08 για την ομάδα της τικαγρελόρης (p=0,83),ενώ υπολογίζοντας την περιοχή του μυοκαρδίου σε κίνδυνο με την χρήση του APPROACH score οι τιμές ήταν 51.94±30 και 53.09±32.39 (p=0,9) αντίστοιχα.Το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας ήταν 10.7% ± 8.25 στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 12.09% ± 8.72 στην ομάδα της τικαγρελόρης. Το κλάσμα εξωθήσεως εκτιμώμενο με την μαγνητική καρδίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύει ότι η χορήγηση της τικαγρελόρης σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση προσφέρει παρόμοιο βαθμό διάσωσης του μυοκαρδίου συγκρινόμενη με την κλοπιδογρέλη.

Εισαγωγή

Η πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική αντιπροσωπεύει την προτιμώμενη μέθοδο επαναιμάτωσης σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος, όταν αυτή πραγματοποιείται εντός συγκεκριμένων χρονικών ορίων και από εξειδικευμένες ομάδες (1).Υπό αυτές τις συνθήκες η πρωτογενής στεφανιαία αγγειοπλαστική έχει καλύτερες κλινικές εκβάσεις σε σχέση με την θρομβόλυση. Παρ ’όλα αυτά σε περιπτώσεις όπου οι συνθήκες αυτές δεν μπορούν να ικανοποιηθούν, η θρομβόλυση αποτελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο επαναγγείωσης απουσία αντενδείξεων (1).

Ανεξαρτήτως της μεθόδου επαναιμάτωσης συνιστάται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με την χρήση ασπιρίνης και αναστολέα του υποδοχέα P2Y12 των αιμοπεταλίων. Ενώ ο ισχυρότερος αναστολέας τικαγρελόρη έχει αποδεδειγμένο κλινικό όφελος σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική ,αποτελώντας τον αναστολέα P2Y12 εκλογής, η χρήση του σε συνδυασμό με έναν θρομβολυτικό παράγοντα σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, κυρίως λόγω ανησυχιών σχετικά με αιμορραγικές επιπλοκές λόγω της ισχυρής του δράσης. Τα αιμορραγικά συμβάματα πράγματι είναι αυξημένα στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι αντιμετωπίζονται επεμβατικά ,ιδιαίτερα σε αυτούς με STEMI,(3) ενώ η πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά 3 μονάδες η και περισσότερο, ακόμα και όταν η αιμορραγία δεν είναι εμφανής, σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε διάστημα παρακολούθησης ενός έτους (4) .

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης χρειάζεται διαδοχικές χρονοβόρες διαδικασίες γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μια αργοπορημένη επίτευξη της αναστολής των αιμοπεταλίων (5). Επιπλέον ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών χαρακτηρίζεται από γενετική αντίσταση στην κλοπιδογρέλη με αποτέλεσμα την μη προβλέψιμη -εώς ένα βαθμό -ανταπόκριση στην φαρμακευτική αυτή ουσία (5).

Η τικαγρελόρη αντίθετα χαρακτηρίζεται από μια σημαντικά πιο ισχυρή ταχύτερη και προβλέψιμη αναστολή των αιμοπεταλίων ξεπερνώντας τους περιορισμούς της κλοπιδογρέλης. Καθώς η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων αυξάνεται κατά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και είναι ακόμα εντονότερη μετά από θρομβόλυση (6,7), τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα της τικαγρελόρης μπορεί να είναι εξαιρετικής σημασίας υπό αυτές τις συνθήκες. Επιπρόσθετα διάφορες μελέτες υποδεικνύουν ότι η φαρμακευτική αγωγή με τικαγρελόρη έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα αδενοσίνης στους ιστούς (8-11) ,ενώ φαίνεται ότι εμπλέκεται και σε άλλες πολλαπλές και σημαντικές καρδιοπροστατευτικές διαδικασίες (12,13). Οι δράσεις αυτές μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη προστασία της μικροκυκλοφορίας και ως εκ τούτου καρδιοπροστασίας. Η δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας μπορεί να ανιχνευθεί σε ένα πολύ σημαντικό ποσοστό ασθενών με STEMI οι οποίοι επαναιματώνονται και έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο μέγεθος εμφράγματος του μυοκαρδίου ,πτωχή ανάκαμψη της αριστερής κοιλίας και χειρότερες κλινικές εκβάσεις (14).

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να ερευνήσει την επίδραση των υποτιθέμενων θεραπευτικών πλεονεκτημάτων της τικαγρελόρης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη , με την εκτίμηση του δείκτη της διάσωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς

με STEMI οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση, συνδυάζοντας την απεικόνιση του μυοκαρδιακού εμφράκτου με μαγνητική καρδίας και καλά καθορισμένα αγγειογραφικά scores (BARI και APPROACH) για την εκτίμηση της περιοχής του μυοκαρδίου σε κίνδυνο από το έμφραγμα.

Υλικά και μέθοδοι

Η μελέτη συμπεριέλαβε έναν υποπληθυσμό ασθενών από την μελέτη MIRTOS (Clinical trials gov Identifier:NCT02429271) (15) μία προοπτική τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη η οποία έλαβε χώρα στην Ελλάδα. Επιπλέον κριτήρια ένταξης της κύριας μελέτης ήταν το ιστορικό εμφράγματος στην ίδια περιοχή της ένοχης αρτηρίας για το STEMI και αντένδειξη για μαγνητική καρδίας.

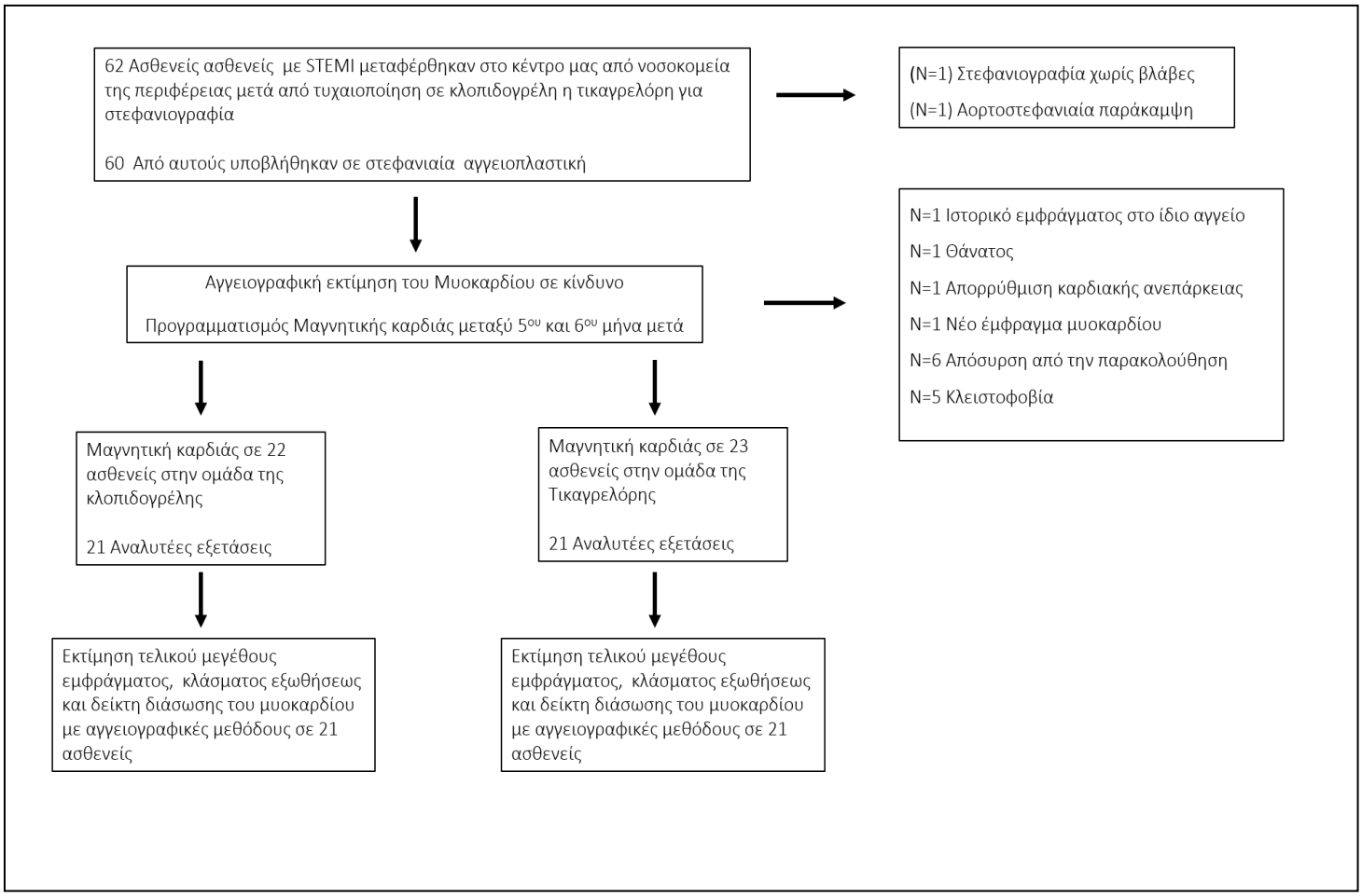
Η μελέτη συμπεριέλαβε 42 ασθενείς με STEMI από περιφερειακά δευτεροβάθμια νοσοκομεία στα οποία η θρομβόλυση ήταν η μέθοδος επαναιμάτωσης εκλογής λόγω αδυναμίας πρωτογενούς αγγειοπλαστικής εντός 120 λεπτών από την πρώτη ιατρική επαφή. Οι ασθενείς αυτοί είχαν προηγουμένως τυχαιοποιηθεί σε χορήγηση τικαγρελόρης η κλοπιδογρέλης σε αναλογία 1:1, σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Η θρομβόλυση πραγματοποιήθηκε ως εξής: όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία δόση εφόδου ασπιρίνης 150-300 mg και κατόπιν έλαβαν δόση συντήρησης 75-100 mg μία φορά την ημέρα. Εάν κάποιος ασθενής είχε λάβει ασπιρίνη τις προηγούμενες 12 ώρες η ασπιρίνη δινόταν την επόμενη ημέρα. Οι ασθενείς στη ομάδα της τικαγρελόρης έλαβαν δόση εφόδου 180 mg και κατόπιν δόση συντήρησης 90 mg δις ημερησίως. Οι ασθενείς στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έλαβαν δόση εφόδου 300 mg κατόπιν δόση συντήρησης 75 mg μία φορά τη ημέρα.

Επιπλέον χορηγήθηκε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους η μη κλασματοποιημένη (κλασσική) ηπαρίνη σε δόση ανάλογη του σωματικού βάρους , σε συνδυασμό με έναν εκλεκτικό ινωδολυτικό παράγοντα (στην συγκεκριμένη μελέτη τενεκτεπλάση) ως μέρος της αντιθρομβωτικής αγωγής. Ο σκοπός στα περιφερειακά νοσοκομεία ήταν η έναρξη της θρομβόλυσης εντός 30 λεπτών. Τα κριτήρια για επιτυχημένη θρομβόλυση ήταν η μείωση της ανάσπασης του ST διαστήματος σε ποσοστό ίσου η παραπάνω από 50% εντός 60 με 90 λεπτών, εμφάνιση τυπικών αρρυθμιών επαναιμάτωσης και υποχώρηση του στηθαγχικού άλγους.

Η λοιπή φαρμακευτική αγωγή όπως αντιπηκτικά, β -αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ,ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, νιτρώδη, ανταγωνιστές ασβεστίου χορηγήθηκαν κατά την κρίση των θεραπόντων ιατρών. Οι ασθενείς στη συνέχεια μεταφέρθηκαν στο νοσοκομείο μας το οποίο διαθέτει αιμοδυναμικό εργαστήριο και δυνατότητα διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής. Σε περιπτώσεις ανεπιτυχούς αγγειοπλαστικής οι ασθενείς μεταφέρθηκαν άμεσα στο νοσοκομείο μας για αγγειοπλαστική διάσωσης (Resque PCI). Μετά τον στεφανιογραφικό έλεγχο πραγματοποιήθηκε διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική όταν υπήρχε ένδειξη, με εμφύτευση φαρμακοεκλυόμενων ενδοστεφανιαίων προθέσεων (Drug Eluting Stents). Κατά την επέμβαση πραγματοποιήθηκαν προδιατάση/εις της βλάβης με μπαλόνι/α, αναρρόφηση θρόμβου, χορήγηση IIB/IIIA αναστολέων κατά τη κρίση του επεμβατικού καρδιολόγου. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά στις 30 και 90 ημέρες και ελέγχθηκε η συμμόρφωση τους στην φαρμακευτική αγωγή. Ο σκοπός της θεραπείας με στατίνες ήταν η μείωση της LDL κατά 50% η τιμές< 70mg/ml, σύμφωνα με τις τότε ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν οι επιθυμητές

τιμές της LDL μετά από 4-6 εβδομάδες δεν είχαν επιτευχθεί, γινόταν προσθήκη εζετιμίμπης.

Από 62 ενταγμένους τυχαιοποιημένους ασθενείς 20 αποκλείστηκαν για διάφορους λόγους (εικόνα 3) με τελικό πληθυσμό 42 ασθενών. Από τους 42 ασθενείς οι 21 λάμβαναν τικαγρελόρη και οι 21 κλοπιδογρέλη. Η συμμετοχή των ασθενών στην εξέταση με μαγνητική καρδιάς ζητήθηκε κατά την άφιξή τους στο νοσοκομείο μας από τα περιφερειακά νοσοκομεία.



Εικόνα 4 :Διάγραμμα ροής της μελέτη

Μετρήσεις

Αγγειογραφικές αναλύσεις

Σε όλους τους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε αγγειοπλαστική η περιοχή του μυοκαρδίου ΄΄σε κίνδυνο΄΄ εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα αγγειογραφικά scores BAPI και APPROACH από δύο επεμβατικούς καρδιολόγους στο κέντρο μας με τυφλό τρόπο σύμφωνα με την μεθοδολογία που ακολουθεί:

Στο σύστημα βαθμολόγησης BARI κάθε τελικός κλάδος των στεφανιαίων αρτηριών (τελικό περιφερειακό τμήμα του προσθίου κατιόντα κλάδου, διαγώνιοι κλάδοι, διαφραγματικοί κλάδοι, επιχείλιοι κλάδοι της περισπωμένης αρτηρίας, διάμεσος κλάδος, οπίσθιος κατιόντας κλάδος και οπισθοπλάγιος κλάδος) βαθμολογούνται από το 0 εώς το 3 σύμφωνα με το μέγεθος τους σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια (16). Ακολούθως το σύνολο της βαθμολογίας περιφερειακά της ένοχης βλάβης διαιρείται με το σύνολο της βαθμολογίας όλων των τελικών κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών για την αριστερή κοιλία. Με αυτόν τον τρόπο υπολογίζεται το ποσοστό της περιοχής του μυοκαρδίου σε ΄΄ κίνδυνο΄΄ ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας.

Στην μέθοδο υπολογισμού APPROACH και στην τροποποιημένη εκδοχή της, η οποία βασίζεται σε ανατομοπαθολογικά κριτήρια, λαμβάνεται υπόψιν το ανατομικό σημείο της ένοχης βλάβης, η στεφανιαία επικράτεια και το μέγεθος των δευτερευόντων στεφανιαίων αρτηριών, για τον υπολογισμό της περιοχής του μυοκαρδίου σε ρίσκο (17-19).

Επιπρόσθετα ,σε κάθε στεφανιογραφία υπολογίστηκε η ροή κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) από αγγειογραφικές εικόνες πριν και μετά την στεφανιαία αγγειοπλαστική. Σε περίπτωση ολικής απόφραξης του ένοχου αγγείου η παράπλέυρη

κυκλοφορία εκτιμήθηκε σύμφωνα με την κατηγοροποίηση κατά Rentrop (βαθμός 0: απουσία παράπλευρης κυκλοφορίας, βαθμός 1: πλήρωση των πλευρικών κλάδων της επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας, βαθμός 2:μερική πλήρωση του επικαρδιακού τμήματος του αγγείου μέσω παράπλευρων αγγείων, βαθμός 3: ολική πλήρωση του επικαρδιακού τμήματος του αγγείου από παράπλευρα αγγεία.

Μαγνητική Καρδιάς

Επιλέχθηκε η αξιολόγηση του τελικού μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου μεταξύ του 5ου και του 6ου μήνα καθώς είναι το πιο μελετημένο χρονικό διάστημα παρακολούθησης σε σχετικές μελέτες μαγνητικής καρδιάς (20).

Ελήφθησαν εικόνες μαγνητικής καρδιάς (CMR) προς ανάλυση από 42 τυχαιοποιημένους ασθενείς (Clopidogrel: n=21 Ticagrelor: n=21) στους 5 έως 6 μήνες μετά από έμφραγμα STEMI. Για όλες τις εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς χρησιμοποιήθηκε μαγνητικός τομογράφος1,5 T (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions). Το πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας περιελάμβανε μια λειτουργική μελέτη της αριστερής κοιλίας, χρησιμοποιώντας μια τμηματοποιημένη κινηματική ακολουθία με ΗΚΓ συγχρονισμό και άπνοια του εξεταζόμενου κατά τη σάρωση (Breathhold segmented steady-state free precession cine sequence – SSFP) (TR/TE: 2.0/1.0 ms; flip angle: 65°) με πάχος τομών 8 mm.

Μετά τη λήψη τριών βασικών τομών σε επιμήκη άξονα, ελήφθησαν στη συνέχεια συνεχόμενες τομές σε βραχύ άξονα, χωρίς κενό μεταξύ των τομών, για την πλήρη κάλυψη της αριστερής κοιλίας. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους Γαδομπουτρόλης (Gadobutrol, Gadovist, Bayer), ελήφθησαν σαρώσεις σε καθυστερημένη λήψη (Late Gadolinium enhancement – LGE) σε τρεις

προσανατολισμούς επιμήκη άξονα και σε όλους τους προσανατολισμούς βραχέως άξονα, χρησιμοποιώντας μια δισδιάστατη ακολουθία ανάκτησης αναστροφής μαγνήτισης turbo FLASH με ΗΚΓ συγχρονισμό σε άπνοια του εξεταζόμενου (2D inversion recovery turbo FLASH sequence, TR/TE: 8/4 ms; fip angle: 25°). Εικόνες ελήφθησαν στη συνέχεια έως και 15 λεπτά μετά την ε.φ χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας.

Ο χρόνος αναστροφής (TI, μη επιλεκτικός παλμός αναστροφής) ρυθμίστηκε χειροκίνητα μεταξύ 180 και 300 ms για να μηδενιστεί το σήμα του φυσιολογικού μυοκαρδίου (myocardial nulling). Ανάλογα με το οπτικό πεδίο, η τυπική ανάλυση εντός του επιπέδου ήταν 1,6×1,3 mm^2 για όλες τις ακολουθίες. Όλες οι εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας μελετήθηκαν από έναν έμπειρο ακτινολόγο σε εξωτερικό σταθμό εργασίας με ειδικό λογισμικό, ο οποίος δεν γνώριζε πληροφορίες σχετικά με τη ληφθείσα φαρμακευτική θεραπεία των εξεταζόμενων. Η σφαιρική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Segment v3.0 R7946 (http:// segment.heiberg.se).

Αξιολογήθηκαν οι εικόνες του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας σε καθυστερημένη λήψη (LGE) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση Γαδομπουτρόλης για την εκτίμηση της έκταση των περιοχών καθυστερημένης ενίσχυσης (LGE) σε υπενδοκάρδια, μεσοκάρδια, υποεπικάρδια και διατοιχωματική. Η εντόπιση των περιοχών καθυστερημένης ενίσχυσης (LGE) στην αριστερά κοιλία, περιγράφηκαν σύμφωνα με την τμηματοποίηση της αριστεράς κοιλίας κατά American Heart Association. Το μέγεθος του εμφράκτου ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού Segment v3.0 R7946 (http://segment.heiberg.se).

Δείκτης διάσωσης του Μυοκαρδίου

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας, υπολογίζοντας την αρχική περιοχή σε ρίσκο (Area At Risk-AAR) με την χρήση των αγγειογραφικών scores BARI και APPROACH, ενώ το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου (Final Infarct Size) εκτιμήθηκε με μαγνητική καρδιάς. Ακολούθως ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου υπολογίστηκε ως εξής :

(AAR-FIS)/AAR X 100%.

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος και στατιστική ανάλυση

Λαμβάνοντας υπόψιν προηγούμενες μελέτες (21,22) υποθέσαμε έναν μέσο δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου περίπου στο 47% για την ομάδα αναφοράς (κλοπιδογρέλη) και μια τυπική απόκλιση 16%. Υπολογίσαμε ότι χρειαζόμαστε 21 ασθενείς σε κάθε ομάδα ώστε να ανιχνεύσουμε, με 5% πιθανότητα λάθους, ως σημαντική μια διαφορά 14 ποσοστιαίων μονάδων η οποία αντιστοιχεί σε 30% σχετικού αποτελέσματος θεραπείας με 80% ισχύ. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με το x-τεστ. Τα δεδομένα αναλύθηκαν ως προς την κανονική τους κατανομή χρησιμοποιώντας τα τεστ D'Agostino-Pearson και Shapiro-Wilk.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση συγκρινόμενες με το t-test όταν είχαν κανονική κατανομή, η ως διάμεση τιμή και $1^{ο}$-$3^{ο}$ τεταρτημόριο και με το Mann Whitney test όταν δεν είχαν κανονική κατανομή.Τα στατιστικά τεστ ήταν δοκιμασία δύο πλευρών και μία τιμή του $p<0,05$ θα θεωρούταν σημαντική. Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με την χρήση του προγράμματος Graphpad Prism version 7 (GraphPad SoftWare Inc., San Diego , California ,USA).

Αποτελέσματα

Στον πίνακα 4 φαίνονται τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Τα χρονικά διαστήματα ΄΄σύμπτωμα-βελόνα΄΄ και ΄΄βελόνα-μπαλόνι΄΄ δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ υπήρξε μια τάση καλύτερων τιμών ρυθμού σπειραματικής διήθησης στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (p=0,072).Η συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή εκτιμήθηκε στις 30 και 90 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση και εκτιμάται ότι ήταν πάνω από 90%.Δεν υπήρξαν σημαντικά ζητήματα ως προς την συμμόρφωση των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή.

Πίνακας 4: Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών, φαρμακευτική αγωγή και χρονικά διαστήματα θεραπευτικών παρεμβάσεων

Αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας	Κλοπιδογρέλη n=21	Τικαγρελόρη n=21	p-value
Άνδρες	17 (80.9%)	20 (95.2%)	ns
Γυναίκες	4 (19%)	1 (4.7%)	ns
Ηλικία (έτη)	57.9 ±7.04	53.71±9.33	ns
Παράγοντες Ρίσκου			
Αρτηριακή Υπέρταση	11 (52.3%)	9 (42.8%)	ns
Δυσλιπιδαιμία	7 (33.3%)	8 (38%)	ns
Σακχαρώδης Διαβήτης	7 (33.3%)	4 (19%)	ns
Κάπνισμα	17 (80.9%)	18 (85.7%)	ns

Εργαστηριακά			
Αιματοκρίτης (%)	44.6 ±4.28	43.54 ±2.92	ns
Αιμοπετάλια (Κ/μl)	276.4 ±79.42	253 ±81.07	ns
Σπειραματική διήθηση (ml/min)	110.8 (62-130.8)	95 (69.95-101)	ns
Χρονικά διαστήματα			
Σύμπτωμα΄΄βελόνα΄΄(ώρες)	2.33 (2-5.2)	1.92 (1,5-4.1)	ns
΄΄Βελόνα΄΄-Μπαλόνι (ώρες)	33.25±19.67	31.78±20.27	ns
Επιτυχής θρομβόλυση	19/21 (90.4%)	20/21 (95.2%)	ns
Παράγοντας θρομβόλυσης			
Τενεκτεπλάση	21 (100%)	21 (100%)	ns
Συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή			
Κλασσική ηπαρίνη (UFU)	1 (4.76%)	0 (0%)	ns
Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη	20 (95.2%)	21 (100%)	ns
Ασπιρίνη	21 (100%)	21 (100%)	ns
Στατίνη	6 (28.57%)	5 (23.8%)	ns
Β-αποκλειστές	4 (19%)	3 (14.3%)	ns
Νιτρώδη	7 (33.3%)	6 (28.5%)	ns
Αναστολές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης/Σαρτάνες	5 (23,8%)	7 (33,3%)	ns
Φαρμακευτική αγωγή εξόδου			
Ασπιρίνη	21 (100%)	21 (100%)	ns
Στατίνες	21 (100%)	21 (100%)	ns

Β-αποκλειστές	16 (76%)	17 (80%)	ns
Αναστολές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης/Σαρτάνες	18 (85,7%)	16 (76%)	ns
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης	2 (9,5%)	3 (14,2%)	ns

Αγγειογραφικοί και λοιποί παράμετροι σχετιζόμενοι με την διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική

Η έκταση της στεφανιαίας νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις ροές κατά TIMI πριν την αγγειοπλαστική .Τα δεδομένα τα οποία αφορούν την στεφανιογραφία και την διαδικασία της αγγειοπλαστικής παρουσιάζονται στον πίνακα 5.Το ποσοστό της περιοχής μυοκαρδίου σε ΄΄κίνδυνο΄΄ υπολογίστηκε αγγειογραφικά και ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων της κλοπιδογρέλης και της τικαγρελόρης υπολογιζόμενο είτε με το BARI score -22,76 ±7,33 vs 25,84 ±5,92- είτε με το APPROACH score - 22,35 ±6,9 vs 25,16 ±5,7 - (p=0.15) αντίστοιχα.

Πίνακας 5: Στεφανιογραφικός έλεγχος και δεδομένα σχετιζόμενα με την διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική

Αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας	Κλοπιδογρέλη n=21	Τικαγρελόρη n=21	p-value
Εντόπιση Ένοχης βλάβης			
LAD	5 (23.8%)	6 (28.5%)	ns
RCA	12 (57.1%)	12 (57.1%)	ns
LCX	4 (19%)	3 (14.3%)	ns
Έκταση αθηρωματικής νόσου			
Νόσος ενός αγγείου	12 (57.1 %)	13 (61.9%)	ns
Νόσος δύο αγγείων	7 (33.3%)	5 (23.8%)	ns
Νόσος τριών αγγείων	2 (9.5%)	3 (14.3%)	ns
Ροή TIMI πριν την αγγειοπλαστική			
TIMI 3	17 (80.9%)	18 (85.7%)	ns
TIMI 2	2 (9.5%)	1 (4.7%)	ns
TIMI 1	0 (0%)	1 (4.7%)	ns
TIMI 0	2 (9.5%)	1 (4.7%)	ns
Rentrop II-III παράπλευρη κυκλοφορία	2 (9.5%)	1 (4.7%)	ns
Διαδικασία Διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής			
Αριθμός μπαλονιών	0.95 ± 0.86	0.76 ± 0.88	ns
Πίεση διάτασης μπαλονιών(atm)	14.86 ± 3.2	15.33 ± 2.39	ns
Αριθμός εμφυτευμένων stent	1.43 ± 0.5	1.476 ± 0.68	ns
Συνολικό μήκος stent (mm)	30.19 ± 14.63	28.67±15.48	ns

Διάμετρος stent (mm)	3.23±0.49	2.25±0.44	ns
Αναρρόφηση θρόμβου	1 (4.7%)	0 (0%)	ns
Περιοχή σε κίνδυνο (%)			
Περιοχή σε κίνδυνο κατά BARI (%)	22.76 ±7.33	25.84 ± 5.92	0.14
Περιοχή σε κίνδυνο κατά APPROACH (%)	22.35 ± 6.9	25.16 ± 5.7	0.15

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή ± Τυπική απόκλιση, η μέση τιμή με τεταρτημόρια 1^{ο}-3^{ο}), η αριθμοί και ποσοστά. Η τιμές του P εκφράζουν την σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (κλοπιδογρέλης έναντι τικαγρελόρης).

Πίνακας 5. Συντμήσεις: LAD: Left anterior descending artery-Πρόσθιος κατιόντας κλάδος RCA: Right coronary artery -Δεξιά στεφανιαία αρτηρία ; LCX: Left circumflex artery-Περισπωμένη αρτηρία . Περιοχή σε κίνδυνο του μυοκαρδίου ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας υπολογιζόμενο με τις αγγειογραφικές μεθόδους BARI και APPROACH

Μετρήσεις με Μαγνητική Καρδίας

Το τελικό μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου μετρημένο ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας η ως απόλυτη τιμή όγκου του μυοκαρδίου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπρόσθετα δεν υπήρξαν διαφορές στις μετρήσεις της μέγιστης η μέσης διατοιχωματικότητας του μυοκαρδιακού εμφράκτου. Το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, ο δείκτης του όγκος παλμού οι τελοσυστολικοί και τελοδιαστολικοί όγκοι της αριστερής κοιλίας ήταν συγκρίσιμοι μεταξύ των δύο ομάδων αν και υπήρχε μια τάση υψηλότερων τιμών του δείκτη του όγκου παλμού στην ομάδα της τικαγρελόρης (p=0.079).Οι κύριες μετρήσεις της μαγνητικής καρδιάς παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6 : Μετρήσεις Μαγνητικής καρδιάς και Δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου

Μετρήσεις Μαγνητικής Καρδιάς	Clopidogrel (n=21)	Ticagrelor (n=21)	p-value
Μήνες	5.66 ± 0,69	5.48 ± 0,59	0.38
EDVI (ml/m^2)	69.28 ± 24.36	71.48 ± 13.69	0.72
ESVI (ml/m^2)	34.83 ± 20.46	33.85 ± 11.66	0.85
SV (ml)	70.39 ± 18.99	79.71 ± 19.21	0.12
SVI (ml/m^2)	35.28 (28.51-38.6)	39.04 (31.05-45.23)	0.079
LVEF (%)	51.94 ± 12.18	54.14 ± 10.37	0.53
Έκταση του εμφράκτου (% ΑΚ)	24.4 ± 15.66	26.65 ± 17.49	0.66
Μέγιστη διατοιχωματικότητα (%)	86.48 (89-100)	82.38 (71-100)	0.87
Μέση διατοιχωματικότητα (%)	48.1 ± 22.2	45.13 ± 20.66	0.65

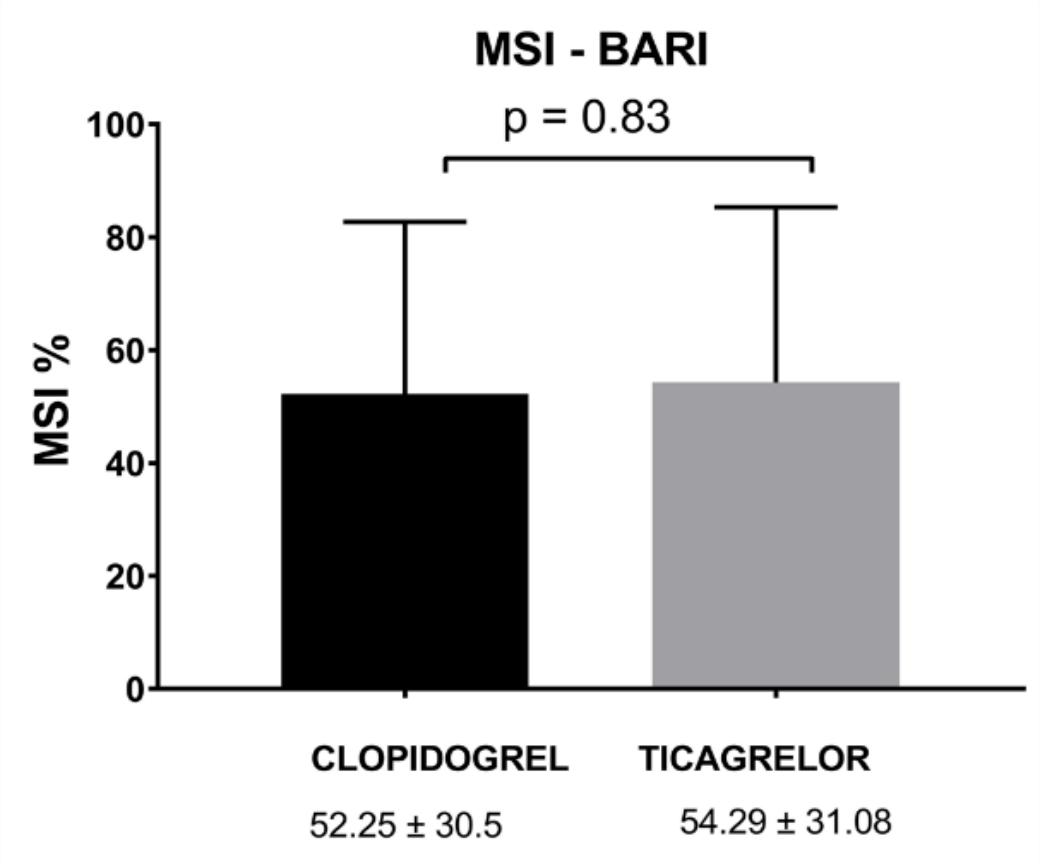
Όγκος ουλής (ml)	9.96 (4.84-26.97)	17.27 (4.02-24,14)	0.49
Τελικό μέγεθος εμφράκτου (% ΑΚ)	10.7 ± 8.25	12.09 ± 8.72	0.6
MSI-BARI	52.25 ± 30.5	54.29 ± 31.08	0.83
MSI-APPROACH	51.94 ± 30.01	53.09 ± 32.39	0.9

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή ± Τυπική απόκλιση,η μέση τιμή με τεταρτημόρια 1^{ο}-3^{ο}), η αριθμοί και ποσοστά. Η τιμές του P εκφράζουν την σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (κλοπιδογρέλης έναντι τικαγρελόρης).

Πίνακας 6. Συντμήσεις: EDVI: Left ventricular end-diastolic volume index(Δείκτης τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας) ESVI: Left ventricular end-systolic volume index; SV: Stroke volume;(όγκος παλμού) SVI: Stroke volume index;(δείκτης όγκου παλμού) LV: Left ventricle;(ΑΚ Αριστερή κοιλία) LVEF: Left ventricular ejection fraction;(Κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας,) MSI-BARI / APPROACH: Μυκαρδιακός δείκτης Διάσωσης υπολογιζόμενος μετά την εκτίμηση της αρχικής περιοχής σε κίνδυνο του μυοκαρδίου με την μέθοδο BARI/APPROACH

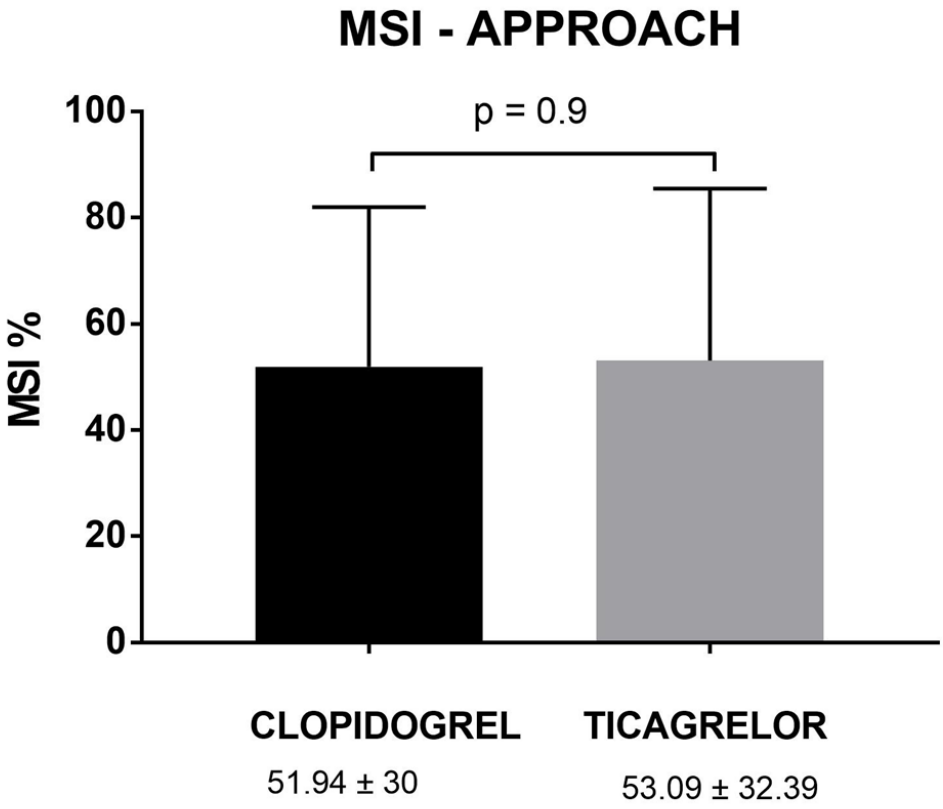
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης μας ,ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου ,συνδυάζοντας αγγειογραφικές μετρήσεις και μετρήσεις μαγνητικής καρδιάς δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ,είτε υπολογίζοντας την αρχική περιοχή του μυοκαρδίου σε ρίσκο με την μέθοδο BARI είτε με την μέθοδο APPROACH.



Εικόνα 5 : Πρωτεύον Καταληκτικό σημείο – Δείκτης Διάσωσης του Μυοκαρδίου

(Myocardial Salvage Index) ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας, μετά την εκτίμηση της περιοχής σε κίνδυνο σύμφωνα με την αγγειογραφική μέθοδο κατά BARI MSI



Εικόνα 6: Πρωτεύον Καταληκτικό σημείο – Δείκτης Διάσωσης του Μυοκαρδίου

(Myocardial Salvage Index) ως ποσοστό της αριστερής κοιλίας, μετά την εκτίμηση της περιοχής σε κίνδυνο σύμφωνα με την αγγειογραφική μέθοδο κατά APPROACH

Συζήτηση

Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου , μία ισχυρότερη και γρήγορη αναστολή των αιμοπεταλίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μικρότερο μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου και μεγαλύτερο βαθμό διάσωσης του μυοκαρδίου. Πρωιμότερες μελέτες υποδείκνυαν ότι μία υψηλότερη δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης (600mg αντί για 300mg) περιορίζει αποτελεσματικότερα το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (21,23). Επιπρόσθετα υπάρχουν ενδείξεις ότι οι νεότεροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη είναι πιο αποτελεσματικοί σε αυτό το πλαίσιο, αν και δεν υπάρχει ομοιογένεια των σχετικών αποτελεσμάτων σε όσον αφορά το βαθμό περιορισμού του εμφράγματος του μυοκαρδίου (24-27). Αν και η πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία επαναγγείωσης στο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος, όταν αυτή δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί εντός προκαθορισμένων χρονικών ορίων και από κατάλληλα εκπαιδευμένες ομάδες, η θρομβόλυση αποτελεί την θεραπεία επαναγγείωσης εκλογής.

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών υποβάλλεται σε αυτή την θεραπεία ιδιαίτερα όταν υπάρχει πτωχή ανάπτυξη δικτύου πρωτογενούς αγγειοπλαστικής η όταν υπάρχουν γεωγραφικά εμπόδια, όπως στην Ελλάδα (28), στην έγκαιρη μεταφορά των ασθενών σε κέντρα τα οποία να διαθέτουν αιμοδυναμικό εργαστήριο και τα οποία να προσφέρουν δυνατότητα πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να μελετηθεί εάν αυτός ο πληθυσμός ασθενών μπορεί να ωφεληθεί από έναν νεότερο πιο αποτελεσματικό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα. Έτσι ερευνήθηκε εάν η αποτελεσματικότερη δράση της τικαγρελόρης. σε συνδυασμό με τις άλλες αναφερόμενες καρδιοπροστατευτικές της ιδιότητες, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη προστασία του μυοκαρδίου σε ασθενείς με έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση, μια θεραπεία η οποία από μόνη της αυξάνει σημαντικά την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Η ισχυρή δράση της τικαγρελόρης θα μπορούσε να μετριάσει τις καταστροφικές συνέπειες της έντονης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων , μειώνοντας την περαιτέρω δημιουργία θρόμβου και την περιφερική εμβολή στη στεφανιαία κυκλοφορία. Επιπρόσθετα μπορεί να μειώσει την απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών ουσιών από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια όπως η σεροτονίνη και η ενδοθηλίνη αλλά και να αμβλύνει τις φλεγμονώδεις διαδικασίες οι οποίες λαμβάνουν χώρα στο έμφραγμα. Επιπλέον χορηγώντας μία δόση φόρτισης των 300 της κλοπιδογρέλης χρειάζονται 6 ώρες περίπου για να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο αναστολής των αιμοπεταλίων ενώ το πλήρες αντιαμοπεταλιακό αποτέλεσμα στην περίπτωση της τικαγρελόρης με δόση εφόδου 180 mg, επιτυγχάνεται εντός 2 ώρων από την χορήγηση της. Εκτός αυτού δεδομένου του ότι η αδενοσίνη βελτιώνει την στεφανιαία μικροκυκλοφορία ,ενώ έχει επιπλέον αντιαιμοπεταλιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες .Οι πλειοτροπικές δράσεις της τικαγρελόρης ,επαγόμενες από την αδενοσίνη (αν και η συσχέτιση αυτή έχει αμφισβητηθεί από ορισμένους ερευνητές (29,30), μπορούν να έχουν ιδιαίτερη σημασία σε αυτή την κλινική περίσταση (31-33).

Σε συμφωνία με τα παραπάνω, έχει βρεθεί ότι η αγωγή με τικαγρελόρη μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την μικροαγγειακή βλάβη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, μειώνοντας τον δείκτη μικροαγγειακής αντίστασης κατά 35% (27).Κατά συνέπεια, άλλη μελέτη αναφέρει ότι η τικαγρελόρη μπορεί να μειώσει δραστικά το μέγεθος του εμφράγματος σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι αντιμετωπίζονται με πρωτογενή αγγειοπλαστική σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη ,όπως αναδείχθηκε με την απεικόνιση με μαγνητική καρδιάς (34).

Ωστόσο οι ευεργετικές επιδράσεις του φαρμακευτικού αυτού παράγοντα δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι επαναιματώνονται με θρομβόλυση, εκτιμώντας το ποσοστό διάσωσης του μυοκαρδίου η το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου.

Παρά το μικρό μέγεθος δείγματος, η μελέτη αυτή είναι η πρώτη η οποία προσεγγίζει μέσω αναλύσεων μαγνητικής καρδιάς και υπολογισμών διάσωσης του μυοκαρδίου το ερωτηματικό του περιορισμού του εμφράγματος σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση λαμβάνοντας αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες διαφορετικής γενιάς. Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης -ο δείκτης διάσωσης του μυοκαρδίου και το τελικό μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου - επιλέχθηκαν λόγω της καλά αναγνωρισμένης προγνωστικής σημασίας τους και της χρησιμότητας τους ως αξιόπιστων δεικτών αποτελεσματικότητας των θεραπειών επαναιμάτωσης (35-37).

Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση, η χορήγηση και των δύο P2Y12 αναστολέων σε συνδυασμό με μία χαμηλή δόση ασπιρίνης, έχουν ως αποτέλεσμα παρόμοιο βαθμό διάσωσης του μυοκαρδίου

,τελικού μεγέθους του εμφράγματος και κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας., 5- 6 μήνες μετά το έμφραγμα. Η έρευνά αυτή δεν είχε την επαρκή στατιστική ισχύ ώστε να αξιολογήσει διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε όρους σύγκρισης του τελικού μεγέθους του εμφράγματος, όμως είναι η πρώτη μελέτη η οποία αξιολογεί την παράμετρο αυτή σε αυτήν την κλινική περίσταση. Αφετέρου , λήφθηκε υπ' όψιν η αρχική περιοχή του μυοκαρδίου ''σε ρίσκο'' ,υπολογίζοντας τον δείκτη διάσωσης του μυοκαρδίου, ελαχιστοποιώντας έτσι τις διαφορές στην έκταση της περιοχής του μυοκαρδίου σε ΄΄κίνδυνο΄΄ μεταξύ των δύο ομάδων.

Η παρόμοια αποτελεσματικότητα των δύο ουσιών υποδεικνύει ότι τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα της τικαγρελόρης δεν είναι σε θέση να υπερνικήσουν την υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων την οποία επιφέρει η θρομβόλυση .

Επιπρόσθετα, το αποτέλεσμα άλλων παραγόντων όπως ο συνολικός χρόνος ισχαιμίας ,ο οποίος μπορεί να είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται αρχικά με θρομβόλυση, είναι πρωταρχικής σημασίας στον καθορισμό της έκτασης του εμφράγματος. Το παρόμοιο αποτέλεσμα καρδιοπροστασίας της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης σε αυτή την κλινική περίσταση είναι συμβατό με τα ευρήματα της μελέτης MIRTOS, όπου δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην μικροαγγειακή βλάβη μεταξύ των δύο ομάδων ,εκτιμώντας την διορθωμένη μέτρηση κατά TIMI, μετά την αγγειοπλαστική.

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η διασπορά των τιμών του δείκτη της μυοκαρδιακής διάσωσης ήταν μεγαλύτερη από όσο αναμενόταν ,έχοντας ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες τιμές τυπικής απόκλισης .Παρ΄ όλα αυτά η συγκεκριμένη μελέτη είχε διερευνητικό

χαρακτήρα και χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες στο μέλλον για να επιβεβαιώσουν τα προαναφερθέντα ευρήματα.

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην ερευνητική αυτή εργασία.

Κατάρχήν ήταν μία μικρή μελέτη ενός κέντρου. Ωστόσο είναι η πρώτη η οποία μελέτη η οποία εκτίμησε το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου και το διασωθέν μυοκάρδιο, σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβάλλονται σε θρομβόλυση, έχοντας προηγουμένως τυχαιοποιηθεί σε θεραπεία με τικαγρελόρη η κλοπιδογρέλη. Επίσης , ενώ είναι η εκτίμηση του ποσοστού της αρχικής περιοχής του ισχαιμικού μυοκαρδίου με μαγνητική καρδιάς είναι μία ευρέως διαδεδομένη μέθοδος, σε αυτή την μελέτη η παράμετρος αυτή εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας αγγειογραφικές μεθόδους .Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι ο υπολογισμός της αρχικής περιοχή του μυοκαρδίου σε ρίσκο έχει πολύ καλή συσχέτιση με τις αντίστοιχες μετρήσεις με μαγνητική καρδίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με STEMI (38,39).Πράγματι η εκτίμηση της διάσωσης του μυοκαρδίου συνδυάζοντας τα αγγειογραφικά scores για την εκτίμηση της περιοχής του μυοκαρδίου σε ΄΄κίνδυνο΄΄ και της μαγνητικής καρδιάς για την εκτίμηση του τελικού μεγέθους του εμφράκτου, έχει προταθεί ως αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδος (19).Η μέθοδος αυτή επέτρεψε να ξεπεραστεί η χρονική δυσκολία προγραμματισμού μαγνητικής καρδιάς στο κέντρο μας. Επιπρόσθετα η μαγνητική καρδιάς μπορεί να υπερεκτιμήσει την αρχική περιοχή σε ρίσκο του μυοκαρδίου κατά την οξεία φάση του εμφράγματος λόγω της παρουσίας οιδήματος, ενώ υπάρχουν και διάφορες σχετικά με το βέλτιστη χρονική στιγμή διεξαγωγής της (40).Τέλος , ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο εντός 24 ωρών σύμφωνα με τις τρέχουσες

κατευθυντήριες οδηγίες , κάτι το οποίο αναμενόταν , λαμβάνοντας υπόψιν την καθημερινή κλινική πραγματικότητα.

Συμπεράσματα

Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι η τικαγρελόρη συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, δεν βελτιώνει τον δείκτη της διάσωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με STEMI οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση και σύμφωνα με αυτό οι δύο αυτές ουσίες έχουν παρόμοιο καρδιοπροστατευτικό αποτέλεσμα σε αυτήν την κλινική περίσταση. Παρ΄ όλα αυτά το μέγεθος του δείγματος ήταν περιορισμένο και χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες στο μέλλον ώστε να υπάρξουν οριστικά τελικά συμπεράσματα.

Περίληψη διδακτορικής διατριβής στα αγγλικά

Summary

Coronary artery disease is characterized by atherosclerotic lesions of the coronary arteries and it can remain ‘’silent’’, it can be revealed as a chronic coronary syndrome with stable angina or an equivalent clinical syndrome , or can have a more dramatic expression as myocardial infarction.

Myocardial infarction represents a major cause of mortality and morbidity in the developed countries and it can be manifested as sudden cardiac death or having long term adverse clinical consequences due to ischemic cardiomyopathy.

Although coronary artery disease is responsible for a large number of deaths , in the developed countries where relative data exist, a gradual reduction in mortality is noted. An important part of the reduction in the mortality rates is attributed to the better primary and secondary prevention measures but also in interventions that aim to the more effective treatment of patients during the acute phase of myocardial infarction.

Myocardial infarction due to coronary artery disease is caused by the rupture or the erosion of an atheromatous plaque and thrombus formation in a coronary artery provoking the partial or total occlusion of the culprit artery. This occlusion leads to myocardial ischemia and death of myocardial cells if sufficiently prolonged. The total occlusion of the coronary artery corresponds to ST segment elevation in electrocardiographic recording while the partial occlusion of the coronary artery

corresponds in other electrocardiographic changes such as ST segment depression and negative T waves.

In case of STEMI the main therapeutic target is the timely opening of the occluded coronary artery and the restoration of myocardial perfusion in the ischemic myocardial region, limiting the extent of myocardial injury and necrosis. Primary PCI is the preferred reperfusion method when it can be performed within indicated time limits and by adequately trained specialized personnel. If primary PCI it is not possible, thrombolysis using appropriate pharmaceutical regimen, represents an alternative reperfusion method, while in regions with geographic peculiarities or poor developed primary PCI networks, is a frequent therapeutic option.

The location of the coronary culprit lesion, the presence of collateral coronary circulation, the reperfusion time interval but also the extent of myocardial reperfusion injury determine the size of the myocardial infarction, a parameter of important prognostic value.

Dual antiplatelet therapy with low dose aspirin and inhibitors of P2Y12 receptors constitutes the base of the antithrombotic therapy administered during the acute phase of myocardial infarction. The sufficient platelets inhibition in this clinical scenario is of paramount importance for the limitation of myocardial injury as platelets have a key role in the formation of thrombus due to the coronary atheromatous plaque rupture/erosion, but also in the deleterious processes of myocardial reperfusion injury that often follows the restoration of coronary artery patency. The more potent agent ticagrelor is preferred in patients with myocardial infarction who undergo primary PCI compared to clopidogrel, due to its more favourable effects, revealed by relative clinical

studies. The more beneficial actions of ticagrelor have not been sufficiently studied in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with thrombolysis and the aim of this study was to evaluate the potential benefit of the administration of this agent compared to clopidogrel in this group of patients.

The present study included forty two patients with ST segment elevation myocardial infarction coming from regional hospitals, previously randomized to treatment with clopidogrel (n=21) or ticagrelor(n=21) along with aspirin, who underwent thrombolysis.

Primary endpoint of this study was Myocardial Salvage Index (MSI). Secondary endpoints were FIS and CMR-derived left ventricular ejection fraction (LVEF) at 5-6 months post-randomization. Myocardial area at risk (AAR) was calculated according to the BARI and the APPROACH jeopardy scores. FIS and LVEF were quantified by cardiac magnetic resonance imaging (CMR) performed 5–6 months post-randomization. MSI was calculated as (AAR-FIS)/AAR×100%.

Results: By using the BARI score for AAR calculation, mean MSI was 52.25±30.5 for the clopidogrel group and 54.29±31.08 for the ticagrelor group (p=0.83), while mean MSI using the APPROACH score was calculated at 51.94±30 and 53.09±32.39 (p=0.9), respectively. Median CMR-derived FIS—as a percentage of LV—was 10.7%±8.25 in the clopidogrel group and 12.09%±8.72 in the ticagrelor group (p=0.6). Mean LVEF at 5–6 months post-randomization did not differ significantly between the two randomization groups.

Conclusions: Although discussing a small sample size, the results of this study suggest that the administration of ticagrelor in STEMI patients undergoing thrombolysis offer a similar degree of myocardial salvage, compared to clopidogrel.

Βιβλιογραφία Γενικού μέρους

1. Hartley A, Marshall DC, Salciccioli JD, Sikkel MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. Circulation 2016;133(20):1916–1926.

2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016;37(42):3232–3245.

3. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-457

4. Thygesen K, Alpert J S, Jaffe A S, Chaitman B R, Bax J J, Morrow D A, Harvey D White ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019: 237–269

5. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-1866

6. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med 2011;124(1):40–47.

7. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. J Am Heart Assoc 2015;4(3):e001445.

8. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al , European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. Eur Heart J 2014;35(29):1957–1970.

9. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. J Am Coll Cardiol 2014;64(20):2101–2108.

10. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). J Am Coll Cardiol 2013;61(12):1222–1230.

11. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, et al USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2012;308(10):998–1006.

12. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016;37(42):3232–3245

13. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). Heart 2014;100(7):582–589.

14. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, et al . Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of st-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. J Am Coll Cardiol 2015;66(18):1961–1972.

15. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.

16. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.

17. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv 2015;8(1)

18. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, SunderPlassmann R, et al Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2014;63(7):630–635.

19. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. Eur Heart J 2016;37(3):245–252.

20. Hofmann R, James SK, Svensson L, Witt N, Frick M, Lindahl B, et al Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. Am Heart J 2014;167(3):322–328.

21. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al Air versus oxygen in STsegment-elevation myocardial infarction. Circulation 2015;131(24):2143–2150.

22. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2012;83(12):1427–1433.

23. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. J Am Coll Cardiol 2015;65:1454–1471.

24. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ*. 2009;338:b1807.

25. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223-1225.

26. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group [published correction appears in Lancet 1994 Mar 19;343(8899):742]. *Lancet*. 1994;343(8893):311-322.

27. Depre C, Vatner SF. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium. *Heart Fail Rev*. 2007;12(3-4):307-317.

28. Park HJ, Chang K, Park CS, et al. Coronary collaterals: the role of MCP-1 during the early phase of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):409-413.

29. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):334-341.

30. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003;361(9351):13–20

31. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS, DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003;349(8):733–742.

32. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. Am J Cardiol 2005;95(1):100–101.

33. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(24):3101-3109.

34. West RM, Cattle BA, Bouyssie M, Squire I, de Belder M, Fox KA, Boyle R, McLenachan JM, Batin PD, Greenwood DC, Gale CP. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. Eur Heart J 2011;32(6):706–711.

35. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet 2011;377(9775):1409–1420.

36. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G,et al . Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. J Am Coll Cardiol 2012;60(24):2481–2489.

37. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet 2015;385(9986):2465–2476

38. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004;116(4):253–262

39. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28(22):2706–2713.

40. Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. N Engl J Med 2016;375(13):1242–1252

41. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, et al. Clinical outcomes in patients with STsegment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. Lancet 2016;387(10016):357–366.

42. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28(14):1709–1716.

43. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. N Engl J Med 2013;369:1115-23.

44. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-72.

45. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411-21.

46. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234-44.

47. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-71.

48. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021;385:297-308.

49. Lee JM, Kim HK, Park KH, et al. Fractional flow reserve versus angiography-guided strategy in acute myocardial infarction with multivessel disease: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2023;44(6):473-484.

50. Böhm F, Mogensen B, Östlund O, et al. The Full Revasc (Ffr-gUidance for compLete non-cuLprit REVASCularization) Registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2021;241:92-100.

51. Beijnink CWH, Thim T, van der Heijden DJ, et al. Instantaneous wave-free ratio guided multivessel revascularisation during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: study protocol of the randomised controlled iMODERN trial. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044035.

52. OCT Guided vs COmplete Pci in patieNts With sT Segment Elevation myocArdial infarCtion and mulTivessel Disease (OCT-CONTACT) (*ClinicalTrials.gov* website). May 11, 2021

53. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2018;379:1699-1710

54. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J,et al. IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012;367(14):1287–12

55. Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb Haemost.* 2010;103:71–82.

56. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057.

57. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001–2015.

58. Wijeyeratne YD, Heptinstall S. Anti-platelet therapy: ADP receptor antagonists. Br J Clin Pharmacol 2011;72:647–57.

59. Kubica A, Kozinski M, Grzesk G, et al. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. J Thromb Thrombolysis 2011;32:459–66.

60. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. Pharmacotherapy 2014;34:1077–90.

61. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:723–31.

62. Marcano AL, Ferreiro JL. Role of New Antiplatelet Drugs on Cardiovascular Disease: Update on Cangrelor. Curr Atheroscler Rep 2016;18:66.

63. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al, , ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for STelevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet 2011;378(9792):693–703.

64. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996;348(9030):771–775.

65. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;342(8874):759-766.

66. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993;342(8874):767-772.

67. Van de Werf FJ, Topol EJ, Sobel BE. The impact of fibrinolytic therapy for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):14-20.

68. Kiernan TJ, Gersh BJ. Thrombolysis in acute myocardial infarction: current status. *Med Clin North Am*. 2007;91(4):617-x.

69. Morrison LJ, Verbeck PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000;283(20):2686–2692.

70. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-1387

71. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329(10):673–682.

72. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G,et al Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. Lancet 1999;354(9180):716–722

73. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001;358(9282):605–613

74. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J,et al Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. Eur Heart J 2007;28(13):1566–1573.

75. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for STelevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 2007;28(9):1066–1071.

76. Kanakakis J, Ntalianis A, Papaioannou G, Hourdaki S, Parharidis G. Stent for Life Initiative--the Greek experience. *EuroIntervention*. 2012;8 Suppl P:P116-P120.

77. Andrikopoulos G, Terentes-Printzios D, Tzeis S, et al. Epidemiological characteristics, management and early outcomes of acute coronary syndromes in Greece: The PHAETHON study. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57(3):157-166.

78. Kanakakis I, Stafylas P, Tsigkas G, et al. Epidemiology, reperfusion management, and outcomes of patients with myocardial infarction in Greece: The ILIAKTIS study [published online ahead of print, 2022 Mar 17]. *Hellenic J Cardiol*. 2022;S1109-9666(22)00029-X.

79. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest. (2013) 123:92–100.

80. Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the “dark side” of reperfusion. Circulation. (2009) 120:2105–12

81. Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. J Mol Cell Cardiol 1984;16:497 –518

82. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. Circulation. 1998;97(18):1848–1867

83. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev 1999;79:609 –634.

84. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med. 2007;357(11):1121–1135

85. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. Biochem J 1995;307:93 –98.

86. Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. J Mol Cell Cardiol 2003;35:339 –341

87. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. Cardiovasc Res 1998;38:291–300.

88. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. J Biol Chem 1988;263:1353 –1357.

89. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. Cardiovasc Res 2006;70:181 –190.

90. Durante A, Camici PG. Novel insights into an “old” phenomenon: the noreflow. Int J Cardiol. 2015;187:273–2

91. Weir RA, Murphy CA, Petrie CJ, Martin TN, Balmain S, Clements S, et al. Microvascular obstruction remains a potent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3:360–367

92. Lombardo A, Niccoli G, Natale L, Bernardini A, Cosentino N, Bonomo L, et al .Impact of microvascular obstruction and infarct size on left ventricular remodeling in reperfused myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2012;28:835–842.

93. de Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Lurz P, Leuschner A, et al. Relationship and prognostic value of microvascular obstruction and infarct size in ST-elevation myocardial infarction as visualized by magnetic resonance imaging. Clin Res Cardiol. 2012;101:487–495

94. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, Cottin Y, Atar D, Buser P, Wu E, Lee D, Bodi V, Klug G, Metzler B, Delewi R, Bernhardt P, Rottbauer W, Boersma E, Zijlstra F, van Geuns RJ. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:930–939.

95. Bulluck H, Foin N, Tan JW, Low AF, Sezer M, Hausenloy DJ. Invasive assessment of the coronary microcirculation in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: where do we stand? Circ Cardiovasc Interv. 2017;10:e004373

96. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation*. 1990;82(1):1-7.

97. Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev*. 2006;86(4):1263-1308.

98. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. Eur Heart J 2012;33:2771–2782b.

99. de Waard GA, Cook CM, van Royen N, Davies JE. Coronary autoregulation and assessment of stenosis severity without pharmacological vasodilation. *Eur Heart J*. 2018;39(46):4062-4071.

100. Kassab GS, Lin DH, Fung YC. Morphometry of pig coronary venous system. Am J Physiol 1994;267:H2100–H2113.

101. Pries AR, Secomb TW, Gessner T, Sperandio MB, Gross JF, Gaehtgens P. Resistance to blood flow in microvessels in vivo. Circ Res 1994;75:904–915.

102. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. Am J Physiol 1999;277:H2363–H2372.

103. Chilian WM, Marcus ML. Effects of coronary and extravascular pressure on intramyocardial and epicardial blood velocity. Am J Physiol 1985;248:H170–H178.

104. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, Manisty CH, Aguado SJ, Willson K, et al. Evidence of a dominant backwardpropagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. Circulation 2006;113:1768–1778

105. Chilian WM, Marcus ML. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. Circ Res 1982;50:775–781.

106. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. Am J Physiol 1999;277:H2363–H2372

107. Le DE, Jayaweera AR, Wei K, Coggins MP, Lindner JR, Kaul S. Changes in myocardial blood volume over a wide range of coronary driving pressures: role of capillaries beyond the autoregulatory range. Heart 2004;90:1199–1205

108. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov 2015;14:623–641.

109. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 2008;88:1009–1086.

110. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. Am J Physiol 1988;255:H1558–H1562.

111. Feigl EO. Berne's adenosine hypothesis of coronary blood flow control. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H1891–H1894

112. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Marcus ML. Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. Circ Res 1990;66:389–396.

113. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Dellsperger KC, Marcus ML. Comparison of the effects of increased myocardial oxygen consumption and adenosine on the coronary microvascular resistance. Circ Res 1989;65: 1296–1305

114. Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive Kþ channels in arterial smooth muscle. Science 1989;245:177–180.

115. Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood fow and cardiac electrophysiology. Handb Exp Pharmacol 2009;4:161– 188

116. Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, DeFily DV, Chilian WM. Role of nitric oxide in the coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation*. 1995;91(6):1807-1813.

117. Reiss AB, Grossfeld D, Kasselman LJ, Renna HA, Vernice NA, Drewes W, et al. Adenosine and the cardiovascular system. Am J Cardiovasc Drugs2019;19:449– 464

118. Wang J, Whitt SP, Rubin LJ, Huxley VH Diferential coronary microvascular exchange responses to adenosine: roles of receptor and microvessel subtypes. Microcirculation.2005:12:313–326.

119. Li RW, Yang C, Sit AS, Lin SY, Ho EY, Leung GP Physiological and pharmacological roles of vascular nucleoside transporters. J Cardiovasc Pharmacol 2012;59:10–15.

120. Lofer M, Morote-Garcia JC, Eltzschig SA, Coe IR, Eltzschig HK Physiological roles of vascular nucleoside transporters. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1004–1013.

121. Reiss AB, Grossfeld D, Kasselman LJ, Renna HA, Vernice NA, Drewes W, Konig J, Carsons SE, DeLeon J (2019) Adenosine and the cardiovascular system. Am J Cardiovasc Drugs 19:449– 464.

122. Johnston-Cox HA, Ravid K. Adenosine and blood platelets. *Purinergic Signal*. 2011;7(3):357-365.

123. Chilian WM, Layne SM, Eastham CL, Marcus ML. Heterogeneous microvascular coronary alpha-adrenergic vasoconstriction. Circ Res 1989;64:376–388.

124. Ehring T, Krajcar M, Baumgart D, Kompa S, Hümmelgen M, Heusch G,.Cholinergic and α-adrenergic coronary vasomotion with increasing ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol . 1995;268:H886–H894

125. Kleinbongard P, Baars T, Moehlenkamp S, Kahlert P, Erbel R, Heusch G. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014;305:H1222– H1229.

126. Kleinbongard P, Boese D, Baars T, Moehlenkamp S, Konorza T, Schoener S, Elter-Schulz M, Eggebrecht H, Degen H, Haude M, Levkau B, Schulz R, Erbel R, Heusch G Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. Circ Res 2011;108:344–352.

127. Heusch G. The coronary circulation as a target of cardioprotection. Circ Res. 2016;118:1643–1658

128. Noll T, Muhs A, Besselmann M, Watanabe H, Piper HM. Initiation of hyperpermeability in energy-depleted coronary endothelial monolayers. Am J Physiol. 1995;268:H1462–H1470

129. Kuhne W, Besselmann M, Noll T, Muhs A, Watanabe H, Piper HM. Disintegration of cytoskeletal structure of actin filaments in energy-depleted endothelial cells. Am J Physiol. 1993;264:H1599–H1608.

130. Annecke T, Fischer J, Hartmann H, Tschoep J, Rehm M, Conzen P, Sommerhoff CP, Becker BF. Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion. Br J Anaesth. 2011;107:679–686.

131. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. Basic Res Cardiol. 2010;105:687–701.

132. Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, Copeland JG, Mathieu Costello O (1994) Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-refow phenomenon. Am J Physiol 266:H1541–H1550

133. Van Herck PL, Carlier SG, Claeys MJ, Haine SE, Gorissen P, Miljoen H, Bosmans JM, Vrints CJ. Coronary microvascular dysfunction after myocardial infarction: increased coronary zero flow pressure both in the infarcted and in the remote myocardium is mainly related to left ventricular filling pressure. Heart. 2007;93:1231–1237.

134. Sezer M, Umman S. Gradual reperfusion and microvascular integrity and myocardial oedema patients undergoing primary PCI. (GUARD trial) NCT02732080.

135. Fernandez-Jimenez R, Garcia-Prieto J, Sanchez-Gonzalez J, Aguero J, Lopez-Martin GJ, Galan-Arriola C, et al . Pathophysiology underlying the bimodal edema phenomenon after myocardial ischemia/reperfusion. J Am Coll Cardiol 2015;66:816–828

136. Higginson LA, White F, Heggtveit HA, Sanders TM, Bloor CM, Covell JW Determinants of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. Circulation 1982;65:62–69.

137. Mathey DG, Schofer J, Kuck KH, Beil U, Kloppel G. Transmural, haemorrhagic myocardial infarction after intracoronary streptokinase. Clinical, angiographic, and necropsy findings. Br Heart J. 1982;48:546–551

138. Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, Beek AM, Escaned J, van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2015;12:156–167

139. Carrick D, Haig C, Ahmed N, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, et al . Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction relation to microvascular obstruction and prognostic significance. Circ Cardiovasc Imaging. 2016

140. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, White SK, Bhuva AN, Treibel TA, et al. Residual myocardial iron following intramyocardial hemorrhage during the convalescent phase of reperfused ST segment-elevation myocardial infarction and adverse left ventricular remodeling. Circ Cardiovasc Imaging. 2016; 9:e004940.

141. Robbers LF, Eerenberg ES, Teunissen PF, Jansen MF, Hollander MR, Horrevoets AJ, et al. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and hemorrhage. Eur Heart J. 2013;34:2346–2353

142. Husser O, Monmeneu JV, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction. Int J Cardiol. 2013;167:2047–2054.

143. Mather AN, Fairbairn TA, Ball SG, Greenwood JP, Plein S. Reperfusion hemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodeling and markers of late arrhythmic risk. Heart. 2011;97:453–459.

144. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:940–952.

145. Heusch G, Kleinbongard P, Boese D, Levkau B, Haude M, Schulz R, Erbel R (2009) Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. Circulation 120:1822– 1836.

146. Sheridan FM, Cole PG, Ramage D. Leucocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an in vivo canine model. Circulation. 1996;93:1784–1787

147. Frangogianis NG, Youker KA, Rossen RD, Gwechenberger M, Lindsey MH, Mendoza LH, et al. Cytokines and microcirculation in ischemia and reperfusion. J Mol Cell Cardiol. 1998;30:2567–2576.

148. Driesen RB, Zalewski J, Vanden Driessche N, Vermeulen K, Bogaert J, Sipido KR, et al Histological correlate of a cardiac magnetic resonance imaged microvascular obstruction in a porcine model of ischemia-reperfusion. Cardiovasc Pathol. 2012;21:129–131.

149. Engler RL, Schmid-Sch€onbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. Am J Pathol. 1983;111:98–111

150. French CJ, Zaman AK, Kelm RJ Jr, Spees JL, Sobel BE. Vascular rhexis: loss of integrity of coronary vasculature in mice subjected to myocardial infarction. Exp Biol Med (Maywood). 2010;235:966–973

151. Kupatt C, Wichels R, Horstkotte J, Krombach F, Habazettl H, Boekstegers P. Molecular mechanisms of platelet-mediated leukocyte recruitment during myocardial reperfusion. J Leukoc Biol. 2002;72:455–461.

152. Barrabés JA, Garcia-Dorado D, Mirabet M, Inserte J, Agulló L, Soriano B, et al Antagonism of selectin function attenuates microvascular platelet deposition and platelet mediated myocardial injury after transient ischemia. J Am Coll Cardiol. 2005;45:293–299.

153. Barrabés JA, Inserte J, Agulló L, Alonso A, Mirabet M, Garcia-Dorado D. et al Microvascular thrombosis: an exciting but elusive therapeutic target in reperfused acute myocardial infarction. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2010;10:273–283.

154. Ami RB, Barshtein G, Zeltser D, Goldberg Y, Shapira I, Roth A, et al Parameters of red blood cell aggregation as correlates of the inflammatory state. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280:H1982–H1988

155. Kupatt C, Habazettl H, Hanusch P, Wichels R, Hahnel D, Becker BF, et al. c7E3Fab reduces postischemic leukocyte-thrombocyte interaction mediated by fibrinogen. Implications for myocardial reperfusion injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:2226–2232

156. Sriramarao P, Languino LR, Altieri DC. Fibrinogen mediates leukocyte endothelium bridging in vivo at low shear forces. Blood. 1996;88:3416– 3423

157. Pedersen CM, Barnes G, Schmidt MR, Bøtker HE, Kharbanda RK, Newby DE, Cruden NL. Ischaemia-reperfusion injury impairs tissue plasminogen activator release in man. Eur Heart J. 2012;33:1920–1927.

158. Sezer M, Oflaz H, Goren T, Okcular I, Umman B, Nisanci Y,et al Intracoronary streptokinase after primary coronary intervention. N Engl J Med. 2007;356:1823–1834

159. Sezer M, Cimen A, Aslanger E, Elitok A, Umman B, Bugra Z, et Effect of intracoronary streptokinase administered immediately after primary percutaneous coronary intervention on long-term left ventricular infarct size, volumes, and function. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1065–1071

160. Greco C, Pelliccia F, Tanzilli G, Tinti MD, Salenzi P, Cicerchia C, et al. Usefulness of local delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (the delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [DISSOLUTION] randomized trial). Am J Cardiol. 2013;112:630–635

161. Armstrong PW. Pharmacotherapy: intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2010;7:67–69.

162. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. N Engel J Med 1985;312:932–936.

163. Caixeta A, Lansky AJ, Mehran R, Brener SJ, Claessen B, Genereux P,et al. Predictors of suboptimal TIMI flow after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the HORIZONS-AMI trial. Eurointervention 2013;9: 220–227.

164. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MBM, Umans V, et al. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. J Am Coll Cardiol 2008;52:181–189.

165. Yamamuro A, Akasaka T, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Takagi T, et al. Coronary flow velocity pattern immediately after percutaneous coronary intervention as a predictor of complications and in-hospital survival after acute myocardial infarction. Circulation 2002;106:3051 –3056.

166. Fearon WF, Shah M, Ng M, Brinton T, Wilson A, Tremmel JA, Schnittger I, Lee DP, Vagelos RH, Fitzgerald PJ, Yock PG, Yeung AC. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008;51:560 –565

167. Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. Blood 1985;66:1105-9.

168. Italiano, J.E., Jr., et al., Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. J Cell Biol, 1999;147(6): 1299-312.

169. Patel, S.R., J.H. Hartwig, and J.E. Italiano, Jr., The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. J Clin Invest, 2005 ;115(12): 3348-54.

170. White, J.G., Platelet Structure, in Platelets, A.D. Michelson, Editor. 2013:Academic Press: Philadelphia; 117-44.

171. Kunicki TJ, Nugent DJ. Platelet glycoprotein polymorphisms and relationship to function, immunogenicity, and disease. In Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 6th Edition, 2012 Lippincott Williams & Wilkins

172. Fritsma G, Platelet Structure and Function .American Society for Clinical Laboratory Science 2015;28 (2): 125-131

173. Escolar, G., M. Krumwiede, and J.G. White, Organization of the actin cytoskeleton of resting and activated platelets in suspension. Am J Pathol, 1986.;123(1): 86-94.

174. White JG, Clawson CC. The surface-connected canalicular system of blood platelets–a fenestrated membrane system. Am J Pathol 1980;101:353-64.

175. Gerrard, J.M., J.G. White, and D.A. Peterson, The platelet dense tubular system: its relationship to prostaglandin synthesis and calcium flux. Thromb Haemost, 1978; 40(2):224-31

176. Blair, P. and R. Flaumenhaft, Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. Blood Rev, 2009;23(4): 177-89.

177. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules constituents, secretion and functions. Platelets 2001;12:261-73.

178. Ciferri, S., et al., Platelets release their lysosomal content in vivo in humans upon activation. Thromb Haemost, 2000; 83(1): 157-64.

179. Niiya K, Hodson E, Bader R, et al. Increased surface expression of the membrane glycoprotein IIb/IIIa complex induced by platelet activation. Relationship to the binding of fibrinogen and platelet aggregation. Blood 1987;70:475-83.

180. Ma YQ, Qin J, Plow EF. Platelet integrin alpha(IIb) beta(3): activation mechanisms. J Thromb Haemost 2007;5:1345-52.

181. Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, et al. Glycoprotein Ib-IX-V. Int J Biochem Cell Biol 2003;35:1170-4.

182. Li, R. and J. Emsley, The organizing principle of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. J Thromb Haemost, 2013;11(4): 605-14.

183. Farndale RW, Lisman T, Bihan D, et al. Cell-collagen interactions: the use of peptide Toolkits to investigate collagen-receptor interactions. Biochem Soc Trans 2008;36:241-50.

184. Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, et al. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. J Clin Invest 1999;103:879-87.

185. Iyu, D., et al., The role of prostanoid receptors in mediating the effects of PGE(2) on human platelet function. Platelets, 2010.;21(5): 329-42

186. Smyth, E.M. and G.A. FitzGerald, Human prostacyclin receptor. Vitam Horm, 2002; 65: 149-65.

187. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. J Clin Invest 2004;113:340-5.

188. Murugappan S, Kunapuli SP. The role of ADP receptors in platelet function. Front Biosci 2006;11:1977-86.

189. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. Anaesthesia 2014;69:777-84.

190. Jin RC, Voetsch B, Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. Microcirculation 2005;12:247-58.

191. Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. Cell 84: 289–297, 1996

192. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100(12):1673-1685.

193. Popova, S.N., et al., Physiology and pathology of collagen receptors. Acta Physiol (Oxf), 2007; 190(3): 179-87

194. L. K. Jennings, "Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis," Thrombosis and Haemostasis, 2009; 102(2): 248–257

195. D. Stegner and B. Nieswandt, "Platelet receptor signaling in thrombus formation," Journal of Molecular Medicine,2011; 89 (2) : 109–121

196. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9060143.

197. Bennett JS. Structure and function of the platelet integrin αIIbβ3. J Clin Invest 2005;115:3363–9

198. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):568-580.

199. Thomas, M.R. and R.F. Storey, The role of platelets in inflammation. Thromb Haemost, 2015; 114(3): 449-58.

200. Badimon L, Badimon JJ, Vilahur G, et al. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. Pathophysiol Haemost Thromb 2002; 32: 225–31.

201. Badimon L and Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. Rev Esp Cardiol 2008; 61: 501–13.

202. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. Circulation 1997; 95: 594–99.

203. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. Eur Heart J 2013;34:1714–1722

204. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2016;37:1024–1033.

205. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000;101:570–580.

206. Ziegler M, Alt K, Paterson BM, Kanellakis P, Bobik A, Donnelly PS, et al. Highly sensitive detection of minimal cardiac ischemia using positron emission tomography imaging of activated platelets. Sci Rep 2016;6:38161–38161

207. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. Platelets 2001

208. Velez P, Ocaranza-Sanchez R, Lo´pez-Otero D, Grigorian-Shamagian L, Rosa I, Bravo SB, et al. 2D-DIGE-based proteomic analysis of intracoronary versus peripheral arterial blood platelets from acute myocardial infarction patients: upregulation of platelet activation biomarkers at the culprit site. Prot Clin Appl 2016;10:851–858

209. Fu L-W, Longhurst JC. Role of activated platelets in excitation of cardiac afferents during myocardial ischemia in cats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282: H100–H109

210. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 1998;97:716–720

211. Kohler D, Straub A, Weissmu¨ller T, Faigle M, Bender S, Lehmann R, et al. Phosphorylation of vasodilator stimulated phosphoprotein prevents platelet-neutrophil complex formation and dampens myocardial ischemia-reperfusion injury. Circulation 2011;123:2579–2590.

212. Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, Zentilin L, Sinagra G, Zacchigna S,et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration. Nature 2012; 492:376–381

213. Ye Y, Hu Z, Lin Y, Zhang C, Perez-Polo JR. Downregulation of microRNA-29 by antisense inhibitors and a PPAR-gamma agonist protects against myocardial ischaemiareperfusion injury. Cardiovasc Res 2010;87:535–544.

214. Sunderland N, Skroblin P, Barwari T, Huntley RP, Lu R, Joshi A, Lovering RC, Mayr M. MicroRNA biomarkers and platelet reactivity: the clot thickens. Circ Res 2017; 120:418–435.

215. Boer H. D, Solingen C. V, Prins J, Duijs J, Huisman MV, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. Eur Heart J 2013;34:3451–3457

216. Fabregat-Andre´s O´,Cubillos A, Ferrando-Beltra´n M, Bochard-Villanueva B, Estornell-Erill J, Fa´cila L, et al. Mean platelet volume is associated with infarct size and microvascular obstruction estimated by cardiac magnetic resonance in St segment elevation myocardial infarction. Blood Coagul Fibrinolysis 2013;24:424–427.

217. Azab B, Torbey E, Singh J, Akerman M, Khoueiry G, Mcginn JT, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. Platelets 2011;22:557–566.

218. Wang X-Y, Yu H-Y, Zhang Y-Y, Wang Y-P, Feng X-H, Li Z-P, et al. Serial changes of mean platelet volume in relation to Killip Class in patients with acute myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. Thromb Res 2015;135:652–658.

219. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. J Am Coll Cardiol 2004;44:1533–42

.

220. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m) Tcsestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. Circulation 2000;101:101–8.

221. Joseph G, Zaremba T, Johansen MB, et al. Echocardiographic global longitudinal strain is associated with infarct size assessed by cardiac magnetic resonance in acute myocardial infarction. *Echo Res Pract*. 2019;6(4):81-89.

222. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151(2):419-425.

223. Hundley W. Gregory, Bluemke David A, Finn J. Paul, Flamm Scott D, Fogel Mark A, et alACCF/ACR/AHA/ NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2010;55;2614 –2662

224. Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, Rademarkers FE, Desmet W, Van de Werf F, et al.Impact of myocardial hemorrhage of left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. Eur Heart J 2009;30:1440 – 1449.

225. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Simonetti O, Bundy J, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation 1999;100:1992–2002.

226. Orn S, Manhenke C, Greve OJ, et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009;30: 1978–85.

227. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies: Insights From Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):230-240.

228. Vauchot F, Ben Bouallègue F, Hedon C, Piot C, Roubille F, Mariano-Goulart D. Assessment of the area at risk after acute myocardial infarction using 123I-MIBG SPECT: Comparison with the angiographic APPROACH-score. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(2):572-580.

229. De Coster PM, Wijns W, Cauwe F, Robert A, Beckers C, Melin JA. Area-at-risk determination by technetium-99 m-hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile in experimental reperfused myocardial infarction. Circulation. 1990;82:2152–62.

230. Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, Watson DD, Ruiz M, Smith WH, Beller GA. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99 m methoxyisobutyl isonitrile. Circulation. 1990;82:1424–37

231. Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Aguero J, et al. Myocardial edema after ischemia/ reperfusion is not stable and follows a bimodal pattern: imaging and histological tissue characterization. J Am Coll Cardiol 2015;65:315–2

232. Kim HW, Van Assche L, Jennings RB, et al. Relationship of T2-weighted MRI myocardial hyperintensity and the ischemic area-at-risk. Circ Res 2015;117:254–65

233. Ibanez B, Aletras A, Arai A et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental And Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):238-56.

234. Alderman EL, Stadius M. The angiographic defnitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Coron Artery Dis. 1992;3:1189–207

235. Brandt PW, Partridge JB, Wattie WJ. Coronary arteriography; method of presentation of the arteriogram report and a scoring system. ClinRadiol. 1977;28:361–5

236. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. (2010) 55:2470–9.

237.. Eitel I, Desch S, de Waha S, Fuernau G, Gutberlet M, Schuler G, et al. Longterm prognostic value of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. Heart (Br Cardiac Soc). 2011;97:2038–45.

238. Masci PG, Ganame J, Strata E, Desmet W, Aquaro GD, Dymarkowski S, et al. Myocardial salvage by cmr correlates with lv remodeling and early st-segment resolution in acute myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2010; 3:45– 51.

239. de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine. *Trials*. 2014;15:249.

240. Kendziora B, Dewey M. Prognostic value of the myocardial salvage index measured by T2-weighted and T1-weighted late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging after ST-segment elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228736.

241. Zhang S, Ma Q, Jiao Y, et al. Prognostic value of myocardial salvage index assessed by cardiovascular magnetic resonance in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:933733.

242. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, et al. Final infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST elevation myocardial infarction predicts long-term clinical outcome: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(4):387-395.

243. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):309-315.

244. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, et al Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. Eur Heart J 2009;30(18):2193–2203.

245. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9628):1915-1920.

246. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction [published correction appears in N Engl J Med. 2014 Aug 21;371(8):786]. *N Engl J Med*. 2013;369(17):1587-1597.

247. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2364-2372.

248. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Rokoss MJ, Gao P, Meeks B, et al. TOTAL Investigators. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. Lancet 2016;387(10014):127–135.

249. Jolly SS, James S, Dzavik V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. Circulation 2017;135(2):143–152

250. Parviz Y, Vijayan S, Lavi S. A review of strategies for infarct size reduction during acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(5):374-383.

251. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. Eur Heart J 2013; 34:1714–1722.

252. Tissier R, Couvreur N, Ghaleh B, Bruneval P, Lidouren F, Morin D, et al. Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. Cardiovasc Res. 2009;83:345–353.

253. Erlinge D, Gotberg M, Grines C, Dixon S, Baran K, Kandzari D, et al. A pooled analysis of the effect of endovascular cooling on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. EuroIntervention 2013; 8:1435–1440.

254. Herring MJ, Hale SL, Dai W, Oskui PM, Kloner RA. Hypothermia in the setting of experimental acute myocardial infarction: a comprehensive review. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management. 2014; 4: 159–167

255. Erlinge D, Götberg M, Lang I, Holzer M, Noc M, Clemmensen P, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1857–1865.

256. Villablanca PA, Rao G, Briceno DF, Lombardo M, Ramakrishna H, Bortnick A, et al. Therapeutic hypothermia in ST elevation myocardial infarction: a systematic review and metaanalysis of randomised control trials. Heart. 2016; 102: 712– 719

257. Noc M, Laanmets P, Neskovic AN, Petrović M, Stanetic B, Aradi D, et al. A multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess the safety and effectiveness of cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction: the COOL AMI EU Pivotal Trial. EuroIntervention. 2021; 17: 466–473.

258. O'Neill, WW, Martin, J.L, Dixon, S R, Bartorelli AL, Trabattoni D, Oemrawsingh P V, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): A prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. J. Am. Coll. Cardiol. 2007, 50, 397–405.

259. Stone GW, Martin, J L, de Boer M J, Margheri M, Bramucci, E, Blankenship J.C et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Circ. Cardiovasc. Interv. 2009;2:366–375.

260. David S W, Khan ZA ,Patel N C, Metzger D C, Wood FO, Wasserman H Lotfi, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2019; 93: 882–890.

261. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986 Nov;74(5):1124-36

262. Buchholz B, Donato M, D'Annunzio V, Gelpi RJ. Ischemic postconditioning: mechanisms, comorbidities, and clinical application. *Mol Cell Biochem*. 2014;392(1-2):1-12.

263. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285:H579–H588.

264. Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, et al. Postconditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012; 59:2175–2181.

265. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, Bohm F, Settergren M, Caidahl K, et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. Heart 2010; 96:1710–1715.

266. Limalanathan S, Andersen GO, Klow NE, Abdelnoor M, Hoffmann P, Eritsland J. Effect of ischemic postconditioning on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI results of the POSTEMI (POstconditioning in ST-Elevation Myocardial Infarction) randomized trial. J Am Heart Assoc 2014; 3:e000679.

267. Khan AR, Binabdulhak AA, Alastal Y, Khan S, Faricy-Beredo BM, Luni FK, et al. Cardioprotective role of ischemic postconditioning in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2014; 168:512–521.

268. Favaretto E, Roffi M, Frigo AC, Lee MS, Marra MP, Napodano M, et al. Metaanalysis of randomized trials of postconditioning in ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2014; 114:946–952

269. Khalili H, Patel VG, Mayo HG, de Lemos JA, Brilakis ES, Banerjee S, et al. Surrogate and clinical outcomes following ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention of ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of 15 randomized trials. Catheter Cardiovasc Interv 2014; 84:978–986.

270. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Effect of Ischemic Postconditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):490-497

271. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. Lancet 2010; 375:727–734.

272. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, Kharbanda RK, Redington AN, Schmidt M, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2014; 35:168–175.

273. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10207):1415-1424.

274. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. J Am Coll Cardiol. 2009;53:501–510.

275. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491-1499.

276. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. The New England Journal of Medicine. 2008; 359: 473–481

277. Mewton N, Croisille P, Gahide G, Rioufol G, Bonnefoy E, Sanchez I, et al. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 55: 1200–1205.

278. Cung T, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. The New England Journal of Medicine. 2015; 373: 1021–1031.

279. Ibanez B, Prat-González S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, et al. Early Metoprolol Administration before Coronary Reperfusion Results in Increased Myocardial Salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. Circulation. 2007; 115: 2909–2916.

280. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013;128(14):1495-1503.

281. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2016; 67: 2705–2715

282. Lobo-Gonzalez M, Galán-Arriola C, Rossello X, González-Del-Hoyo M, Vilchez JP, Higuero-Verdejo MI, et al. Metoprolol blunts the time-dependent progression of infarct size. Basic Research in Cardiology. 2020; 115: 55.

283. Kleinbongard P. Cardioprotection by early metoprolol- attenuation of ischemic vs. reperfusion injury? Basic Research in Cardiology. 2020; 115: 54.

284. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):451-455.

285. Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation*. 2013;127(2):251-257.

286. Yamakuchi M, Greer JJ, Cameron SJ, Matsushita K, Morrell CN, Talbot-Fox K, et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit endothelial exocytosis and decrease myocardial infarct size. Circ Res. 2005;96:1185-92

287. Weinberg EO, Scherrer-Crosbie M, Picard MH, Nasseri BA, MacGillivray C, Gannon J, Lian Q, Bloch KD, Lee RT. Rosuvastatin reduces experimental left ventricular infarct size after ischemia-reperfusion injury but not total coronary occlusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H1802eH1809.

288. Marenzi G, Cosentino N, Cortinovis S, et al. Myocardial Infarct Size in Patients on Long-Term Statin Therapy Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2015;116(12):1791-1797.

289. Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism. *J Thromb Haemost*. 2013;11(10):1867-1876.

290. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):581-591.

291. Pitarys CJ, 2nd, Virmani R, Vildibill HD, Jr., Jackson EK and Forman MB. Reduction of myocardial reperfusion injury by intravenous adenosine administered during the early reperfusion period. Circulation. 1991;83:237-47.

292. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction STudy of ADenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1711-1720.

293. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1775-1780.

294. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P and Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. Circulation. 2000;101:2154-9.

295. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(7):867-877.

296. Singh M, Shah T, Khosla K, Singh P, Molnar J, Khosla S, et al. Safety and efficacy of intracoronary adenosine administration in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Adv Cardiovasc Dis 2012; 6:101–114.

297. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;307(17):1817-1826.

298. Patti G, Bárczi G, Orlic D, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1592-1599.

299. Song YB, Hahn JY, Gwon HC, et al. A high loading dose of clopidogrel reduces myocardial infarct size in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a magnetic resonance imaging study. *Am Heart J*. 2012;163(3):500-507.

300. Khan JN, Greenwood JP, Nazir SA, Lai FY, Dalby M, Curzen N, et al. Infarct Size Following Treatment With Second- Versus Third-Generation P2Y12 Antagonists in Patients With Multivessel Coronary Disease at ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the CvLPRIT Study. J Am Heart Assoc. 2016 May 31;5(6):e003403

301. Sabbah M, Nepper-Christensen L, Køber L, et al. Infarct size following loading with Ticagrelor/Prasugrel versus Clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2020;314:7-12.

302. Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):872-877.

303. Alexopoulos D, Moulias A, Koutsogiannis N, et al. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an exploratory study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):277-28

304. Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism. *J Thromb Haemost*. 2013;11(10):1867-1876.

305. Vilahur G, Gutiérrez M, Casani L, et al. Protective Effects of Ticagrelor on Myocardial Injury After Infarction. *Circulation*. 2016;134(22):1708-1719

306. Ye Y, Birnbaum GD, Perez-Polo JR, Nanhwan MK, Nylander S, Birnbaum Y. Ticagrelor protects the heart against reperfusion injury and improves remodeling after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(8):1805-1814.

307. Park SD, Lee MJ, Baek YS, et al. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus TIcagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). *EuroIntervention*. 2016;12(8):e964-e971.

308. Park K, Cho YR, Park JS, Park TH, Kim MH, Kim YD. Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndrome Using Invasive Physiologic Indices. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(10):e008105.

309. Kim EK, Park TK, Yang JH, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel on Myocardial Infarct Size in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2098-2099.

310. Sabbah M, Nepper-Christensen L, Køber L, Høfsten DE, Ahtarovski KA, Göransson C, et al. Infarct size following loading with Ticagrelor/Prasugrel versus Clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2020;314:7–12.

311. Khan JN, Greenwood JP, Nazir SA, Lai FY, Dalby M, Curzen N, et al. Infarct size following treatment with second- versus third-generation P2Y12 antagonists in patients with multivessel coronary disease at st-segment elevation myocardial infarction in the CvLPRIT study. J Am Heart. 2016;5(6): e003403.

312. Park Y, Koh JS, Lee JH, et al. Effect of Ticagrelor on Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (HEALING-AMI). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2220-2234.

313. Hamilos M, Kanakakis J, Anastasiou I, Karvounis C, Vasilikos V, Goudevenos J, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with STEMI treated with thrombolysis: the MIRTOS trial. EuroIntervention. 2021;16(14):

314. Anastasiou I, Patrianakos A, Vernardos M, et al . Post-PCI corrected TIMI Frame Count predicts left ventricular global longitudinal strain at 90 days post-STEMI in thrombolysis-treated patients: A pre-specified analysis of the MIRTOS study. American Heart Journal plus 2022;23

315. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2819-2828.

Βιβλιογραφία Ειδικού μέρους

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Rof M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. ESC Scientifc Document Group. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119–77.

2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahafey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045–57.

3. Gragnano F, Spirito A, Corpataux N, Vaisnora L, Galea R, Gargiulo G, Siontis GCM, Praz F, Lanz J, Billinger M, Hunziker L, Stortecky S, Pilgrim T, Bär S, Ueki Y, Capodanno D, Urban P, Pocock SJ, Mehran R, Heg D, Windecker S, Räber L, Valgimigli M. Impact of clinical presentation on bleeding risk after percutaneous coronary intervention and implications for the ARCHBR definition. EuroIntervention. 2021;17(11):e898–909.

4. Leonardi S, Gragnano F, Carrara G, Gargiulo G, Frigoli E, Vranckx P, Di Maio D, Spedicato V, Monda E, Fimiani L, Fioretti V, Esposito F, Avvedimento M, Magliulo F, Leone A, Chianese S, Franzese M, Scalise M, Schiavo A, Mazzone P, Esposito G, Andò G, Calabrò P, Windecker S, Valgimigli M. Prognostic implications of declining hemoglobin content in patients hospitalized with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):375–88.

5. Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. Clin Pharmacokinet. 2015;54(2):147–66.

6. Ziegler M, Wang X, Peter K. Platelets in cardiac ischaemia/reperfusion injury: a promising therapeutic target. Cardiovasc Res. 2019;115(7):1178–88.

7. Diego A, de Prado AP, Cuellas C, de Miguel A, Samaniego B, AlonsoRodríguez D, Bangueses R, Vega B, Martín J, Fernandez-Vazquez F. P2Y12 platelet reactivity after thrombolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. Thromb Res. 2012;130(3):31–6.

8. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, Gariboldi V, Condo J, Thuny F, Frere C, Camoin-Jau L, Paganelli F, Dignat-George F, Guieu R. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2014;63:872–7.

9. Öhman J, Kudira R, Albinsson S, Olde B, Erlinge D. Ticagrelor induces adenosine triphosphate release from human red blood cells. Biochem Biophys Res Commun. 2012;418:754–8.

10. Armstrong D, Summers C, Ewart L, Nylander S, Sidaway JE, van Giezen JJ. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014;19:209–19.

11. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated efects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2503–9.

12. Vilahur G, Gutiérrez M, Casani L, Varela L, Capdevila A, Pons-Lladó G, Carreras F, Carlsson L, Hidalgo A, Badimon L. Protective efects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. Circulation. 2016;134(22):1708–19.

13. Nylander S, Schulz R. Efects of P2Y12 receptor antagonists beyond platelet inhibition comparison of ticagrelor with thienopyridines. Br J Pharmacol. 2016;173(7):1163–78.

14. Sezer M, van Royen N, Umman B, Bugra Z, Bulluck H, Hausenloy DJ, Umman S. Coronary microvascular injury in reperfused acute myocardial infarction: a view from an integrative perspective. J Am Heart Assoc. 2018;7(21): e009949

15. Hamilos M, Kanakakis J, Anastasiou I, Karvounis C, Vasilikos V, Goudevenos J, Michalis L, Koutouzis M, Tsiafoutis I, Raisakis K, Stakos D, Hahalis G, Vardas P. Ticagrelor versus Clopidogrel

in patients with STEMI treated with thrombolysis: the MIRTOS trial. EuroIntervention. 2021;16(14):1163–9.

16. Alderman EL, Stadius M. The angiographic defnitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Coron Artery Dis. 1992;3:1189–207.

17. Kalbfeisch H, Hort W. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. Am Heart J. 1977;94:183–8.

18. Brandt PW, Partridge JB, Wattie WJ. Coronary arteriography; method of presentation of the arteriogram report and a scoring system. ClinRadiol. 1977;28:361–5.

19. Ortiz-Pérez JT, Meyers SN, Lee DC, Kansal P, Klocke FJ, Holly TA, Davidson CJ, Bonow RO, Wu E. Angiographic estimates of myocardium at risk during acute myocardial infarction: validation study using cardiac magnetic resonance imaging. Eur Heart J. 2007;14:1750–8.

20. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. Myocardial infarct size by CMR in clinical cardioprotection studies: insights from randomized controlled trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(3):230–40.

21. Song YB, Hahn JY, Gwon HC, Chang SA, Lee SC, Choe YH, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Oh JK. A high loading dose of clopidogrel reduces myocardial infarct size in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a magnetic resonance imaging study. Am Heart J. 2012;163(3):500–7.

22. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Clemmensen P, Holmvang L, Thuesen L, Krusell LR, Jensen JS, Køber L, Treiman M, Holst JJ, Engstrøm T. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart. 2012;33(12):1491–14993

23. Patti G, Bárczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, Barbato E, Merkely B, Edes I, Ostojic M, Wijns W, Di Sciascio G. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy

for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. J Am Coll Cardiol. 2011;58(15):1592–9.

24. Khan JN, Greenwood JP, Nazir SA, Lai FY, Dalby M, Curzen N, Hetherington S, Kelly DJ, Blackman D, Peebles C, Wong J, Flather M, Swanton H, Gershlick AH, McCann GP. Infarct size following treatment with second- versus third-generation P2Y12 antagonists in patients with multivessel coronary disease at st-segment elevation myocardial infarction in the CvLPRIT study. J Am Heart. 2016;5(6): e003403

25. Sabbah M, Nepper-Christensen L, Køber L, Høfsten DE, Ahtarovski KA, Göransson C, Kyhl K, Ghotbi AA, Schoos MM, Sadjadieh G, Kelbæk H, Lønborg J, Engstrøm T. Infarct size following loading with Ticagrelor/Prasugrel versus Clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2020;314:7–12.

26. Hjortbak MV, Olesen KKW, Seefeldt JM, Lassen TR, Jensen RV, Perkins A, Dodd M, Clayton T, Yellon D, Hausenloy DJ, Bøtker HE. CONDI-2/ERIC-PPCI investigators. Translation of experimental cardioprotective capability of P2Y12 inhibitors into clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. Basic Res Cardiol. 2021;116:36.

27. Park SD, Lee MJ, Baek YS, Kwon SW, Shin SH, Woo SI, Kim DH, Kwan J, Park KS. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus TIcagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). EuroIntervention. 2016;12:964–71.

28. Andrikopoulos G, Terentes-Printzios D, Tzeis S, Vlachopoulos C, Varounis C, Nikas N, Lekakis J, Stakos D, Lymperi S, Symeonidis D, Chrissos D, Kyrpizidis C, Alexopoulos D, Zombolos S, Foussas S, Kranidis A, Oikonomou K, Vasilikos V, Andronikos P, Dermitzakis A, Richter D, Fragakis N, Styliadis I, Mavridis S, Stefanadis C, Vardas P. Epidemiological characteristics, management and early outcomes of acute coronary syndromes in Greece: The PHAETHON study. Hellenic J Cardiol. 2016;57(3):157–66.

29. Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ariotti S, Akkerhuis KM, Karagiannis A, Windecker S, Valgimigli M. HI-TECH investigators. Adenosine and ticagrelor plasma levels in patients with and without ticagrelor-related dyspnea. Circulation. 2018;138(6):646–8.

30. Ariotti S, Ortega-Paz L, van Leeuwen M, Brugaletta S, Leonardi S, Akkerhuis KM, Rimoldi SF, Janssens G, Gianni U, van den Berge JC, Karagiannis A, Windecker S, Valgimigli M. HI-TECH Investigators. Effects of ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel on endothelial function and other vascular biomarkers: a randomized crossover study. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(16):1576–86

31. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K. Berry C adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:581–91.

32. Johnston-Cox HA, Yang D, Ravid K. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation. J Cell Physiol. 2011;226(1):46–51

33. Johnston-Cox HA, Ravid K. Adenosine and blood platelets. Purinergic Signal. 2011;7:357–65.

34. Kim EK, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Choi SH, Chun WJ, Choe YH, Gwon HC, Hahn JY. Ticagrelor versus clopidogrel on myocardial infarct size in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2017;69(16):2098–9

35. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, Holmvang L, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Ahtarovski KA, Bøtker HE, Kim WY, Clemmensen P, Engstrøm T. Final infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST elevation myocardial infarction predicts long-term clinical outcome: an observational study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:387–95

36. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2014;64(12):1217–26

37. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Prognostic signifcance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2470–9.

38. De Palma R, Sörensson P, Verouhis D, Pernow J, Saleh N. Quantifcation of myocardium at risk in ST- elevation myocardial infarction: a comparison of contrast-enhanced steady-state free precession cine cardiovascular magnetic resonance with coronary angiographic jeopardy scores. J Cardiovasc Magn Reson. 2017;19(1):55.

39. Fuernau G, Eitel I, Franke V, Hildebrandt L, Meissner J, de Waha S, Lurz P, Gutberlet M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Myocardium at risk in STsegment elevation myocardial infarction comparison of T2-weighted edema imaging with the MR-assessed endocardial surface area and validation against angiographic scoring. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(9):967–76.

40. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: recent advances, controversies, and future directions. Circulation. 2018;137(18):1949–64