

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ

(Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ – ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Τούσουλης



**Σχέση της υπολειπόμενης δραστηκότητας των
αιμοπεταλίων, μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη, με το
ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο και τη μυοκαρδιακή
αιμάτωση σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.**

Κωνσταντίνος Ι. Καλογεράς
Καρδιολόγος

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα 2017

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

	Ημερομηνία	/	Αρ. Πρωτ
• Αίτηση Έναρξης Διατριβής:	14/12/2011	/	25238
• Ορισμός 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:	27/1/2012	/	4433
• Κατάθεση Θέματος:	22/02/2012		
• Κατάθεση Α' Προόδου:	06/03/2015	/	6284
• Κατάθεση Β' Προόδου:	27/01/2016	/	1516015004
• Κατάθεση Τελικής Εκθέσεως Προόδου	02/08/2017	/	1617035765
• Ορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής	27/09/2017	/	1718002586

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Χριστόδουλος Στεφανάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Εμμανουήλ Βαβουρανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Νικόλαος Δαγρές, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας

Ως επιβλέπων, εκ της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, ορίστηκε αρχικά ο Επίκουρος Καθηγητής Ν. Δαγρές, ο οποίος ακολούθως, λόγω παραιτήσεώς του αντικαταστάθηκε ως μέλος της επιτροπής, αλλά και ως επιβλέπων μέλος από τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γεράσιμο Σιάσο (12-05-2017 / Αρ. Πρωτ. 1617026341)



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΔΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

☩

στον πατέρα και τη μητέρα μου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Βιογραφικό σημείωμα	12
Πρόλογος	43
Περίληψη στην Ελληνική	46
Περίληψη στην Αγγλική (Abstract)	48
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50
1. Αιμοπετάλια	51
1.1 Γενικά	51
1.2 Παθοφυσιολογία	52
1.3 Αναστολή αιμοπεταλίων	56
1.4 'Αντίσταση' στην κλοπιδογρέλη	62
1.5 Μέτρηση δραστηριότητας αιμοπεταλίων	69
2. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα	78
2.1 Γενικά – Παθοφυσιολογία	78
2.1.1 Θρομβωτικό φορτίο και καρδιαγγειακή πρόγνωση	83
2.2 Θεραπεία STEMI	86
2.2.1 Επεμβατική	86
2.2.2 Φαρμακευτική – αντιθρομβωτική	89
3. Στεφανιαία και μυοκαρδιακή αιμάτωση	91
3.1 Στεφανιαία αιμάτωση	91
3.2 Μυοκαρδιακή αιμάτωση	93

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	96
1. Υπόθεση	97
2. Μέθοδος	97
2.1 Πληθυσμός της μελέτης	97
2.2 Κριτήρια ένταξης	98
2.3 Κριτήρια αποκλεισμού	99
2.4 Ηθική και δεοντολογία	99
2.4.1 Έγκριση πρωτοκόλλου – Οικονομικά Στοιχεία	99
2.4.2 Επιδράσεις της μελέτης στους ασθενείς	100
2.4.3 Συγκατάθεση των Ασθενών	101
2.5 Πρωτόκολλο Μελέτης	101
2.5.1 Συνοπτική Περιγραφή	101
2.5.2 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και μέτρηση δραστικότητας αιμοπεταλίων	103
2.5.3 Στεφανιογραφικός έλεγχος και πρωτογενής αγγειοπλαστική..	106
2.5.4 Αγγειογραφική εκτίμηση του θρομβωτικού φορτίου.....	107
2.5.5 Αγγειογραφική εκτίμηση της στεφανιαίας αιμάτωσης (TIMI flow)	109
2.5.6 Αγγειογραφική εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MB)	110
2.5.7 Κλινική παρακολούθηση	111
2.6 Στατιστική μεθοδολογία	112
2.6.1 Υπολογισμός πληθυσμού μελέτης	112
2.6.2 Στατιστική ανάλυση	113
3. Αποτελέσματα	115
3.1 Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης	115
3.2 Κατηγοριοποίηση πληθυσμού μελέτης βάση θρομβωτικού φορτίου.	118
3.3 Ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο και αναστολή αιμοπεταλίων με την κλοπιδογρέλη	122
3.4 Πρόγνωση θρομβωτικού φορτίου βάση αναστολής αιμοπεταλίων ...	124
3.5 Ανεξάρτητη προγνωστική αξία τιμής PRU	126

3.6	Συσχέτιση αιμοπεταλιακής αναστολής και ενδοστεφανιαίας ροής μετά την PCI	128
3.7	Συσχέτιση αιμοπεταλιακής αναστολής και μυοκαρδιακής αιμάτωσης μετά την PCI	130
3.8	Μακροχρόνια παρακολούθηση	132
3.8.1	Χαρακτηριστικά του πληθυσμού και κατηγοριοποίηση βάση υπολειπόμενης δραστηριότητας αιμοπεταλίων	132
3.8.2	Μακροχρόνια παρακολούθηση και κλινικά συμβάντα	136
3.8.3	Προγνωστική αξία υψηλής υπολειπόμενης δραστηριότητας αιμοπεταλίων	138
4.	Συζήτηση	140
4.1	Γενικά	140
4.2	Κλινική σημασία	148
4.3	Κατευθυντήριες οδηγίες	150
4.4	Περιορισμοί της μελέτης	151
4.5	Συμπεράσματα	152
III.	Παράρτημα	154
	Βιβλιογραφία	

Βιογραφικό σημείωμα

1. ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: Κωνσταντίνος Καλογεράς

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 04/08/1981

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Αθήνα, Ελλάδα

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Αθανασίου Διάκου 23, 16342, Ηλιούπολη, Αττική

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 6932515977

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟΥ: kalogerask@yahoo.gr

ΠΑΤΡΟΝΥΜΟ: Ιωάννης Καλογεράς

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Άγαμος

2. ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

- Interventional Cardiology Fellow, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield Hospital Foundation Trust, UK.

3. ΣΠΟΥΔΕΣ

1997/1999: Δίπλωμα μέσης εκπαίδευσης (Απολυτήριο) από το 3^ο Λύκειο Ηλιούπολης με βαθμό 19^{9/13}/20.

1999/2005: Βασικές Ιατρικές σπουδές στη Σχολή Επιστημών Υγείας, τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης με βαθμό πτυχίου 7.7/10 (έτος λήψεως πτυχίου:2005).

2007/2008: Αγροτικό στο Νομαρχιακό Γενικό Νοσοκομείο Διδυμοτείχου (πλήρης συμμετοχή στις δραστηριότητες, εφημερίες της καρδιολογικής κλινικής).

2009 / 2011: Ειδίκευση στην Παθολογία που προαπαιτείται για την απόκτηση Τίτλου Ειδικότητας Καρδιολογίας στην Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα.

3/2012 – 8/2012. Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού νοσοκομείου ‘Πατησίων’, Αθήνα.

Από 8/2012 – 4/2016 ειδικευόμενος Καρδιολογίας στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας ‘Ίπποκράτειο’.

6/2016. Λήψη ειδικότητας Καρδιολογίας μετά από επιτυχή συμμετοχή στις εξετάσεις ειδικότητας

4. ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

2005-2006: Στρατιωτική θητεία ως Σμηνίας Ιατρός στην Πολεμική Αεροπορία (251 ΓΝΑ, Αθήνα – Α/Α Ρόδου)

5. ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ:

Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

Ελληνική εταιρία αθηροσκλήρωσης

6. ΓΕΝΙΚΑ

Γλώσσες: Ελληνικά, Αγγλικά (Lower Cambridge Certificate), Γερμανικά (Mittelstufe Certifikat)

Advanced Life Support Course from European Resuscitation Council (2009)

Επιτυχής λήψη μετά εξετάσεις Ευρωπαϊκού διπλώματος Καρδιολογίας

7. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Διδακτορική Διατριβή με θέμα:

“ Σχέση της υπολειπόμενης δραστηρότητας των αιμοπεταλίων, μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη, με το ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο και τη μυοκαρδιακή αιμάτωση σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. ”. (υπό εκπόνηση)

8. ΒΡΑΒΕΙΑ

- 3^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα, 29 Οκτωβρίου 2009

3^ο βραβείο ερευνητικής εργασίας νέων επιστημόνων, στο πλαίσιο του με τίτλο: «Σχέση της υπολειπόμενης δραστηρότητας των αιμοπεταλίων μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη, με το ενδοστεφανιαίο αθηρωματικό φορτίο και τη μυοκαρδιακή νέκρωση σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση.»

- 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης-Αντιθρομβωτικής Αγωγής, 12-13 Απριλίου 2013, Αθήνα

Α' Βραβείο καλύτερης ερευνητικής ανακοίνωσης με τίτλο: « Συσχέτιση της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη με την επιτέυχθεισα μυοκαρδιακή αιμάτωση και τα μακροχρόνια κλινικά συμβάματα σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καθυστερημένη πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία επέμβαση για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST: **Κ. Καλογεράς**, Ε. Βαβουρανάκης, Ν. Δαγρές, Μ. Καριώρη, Δ. Βραχάτης, Ε. Κόκκου, Κ. Μόλντοβαν, Ρ. Κατσαρού

9. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

- Συμμετοχή στην σχεδίαση και οργάνωση της **Greek CoreValve-Medtronic Registry**, πολυκεντρικής μελέτης καταγραφής περιστατικών διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας CoreValve στον ελλαδικό χώρο.

10. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- Συμμετοχή ως Sub-investigator στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διεθνή μελέτη **‘GLAGOV’** (AMGEN).
- Συμμετοχή ως Sub-investigator στην πολυκεντρική μελέτη **Re-Dual PCI** (Boeringer Ingelheim)
- Συμμετοχή ως Sub-investigator στην πολυκεντρική μελέτη **OLE** (AMGEN)
- Συμμετοχή ως Sub-investigator στην κλινική μελέτη αξιολόγησης (CE mark) της αυτοεκπτυσόμενης βαλβίδας τύπου **HYDRA**.

11. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΕΝΤΟΣ PUBMED

1. Vavuranakis M., Vrachatis D. A., Toutouzas K., Economopoulos G., **Kalogeras K. I.**, Stefanadis C. Successful percutaneous aortic valve implantation via a stenotic left subclavian artery access. Heart Vessels. 2010 Jul; 25(4):359-62. Epub 2010 Jul 31.
Impact factor: 2,293
2. Vavuranakis M., Vrachatis D. A., Papaioannou T.G., Archontakis S., **Kalogeras K. I.**, Kariori M. G., Gafou A., Moldovan C., Tzamalīs P., Stefanadis C. Residual platelet reactivity after clopidogrel loading in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing an unexpectedly delayed primary percutaneous coronary intervention: impact on intracoronary

thrombus burden and myocardial perfusion. *Circ J.* 2011 Aug 25;75(9):2105-12. Epub 2011 Jun 28.

Impact factor: 4,124

3. Vavuranakis M, **Kalogeras K**, Vrachatis D, Kariori M, Moldovan C, Stefanadis C. CoreValve deployment during cardiopulmonary resuscitation without angiographic injections guidance. An additional capability of Accutrak system? *International Journal of Cardiology. Int J Cardiol.* 2011 Nov 9

Impact factor: 4,638

4. Vavuranakis M, Kariori M, **Kalogeras K**, Moldovan C, Vrachatis D, Tousoulis D, Stefanadis C. Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases. *Current medicinal chemistry* 2012; 19 (16) pp 2485-2496.

Impact factor: 3,455

5. Vavuranakis M, Vrachatis D, Boudoulas H, Papaioannou T, Moldovan C, Kariori M, **Kalogeras K**, Pietri P, Tentolouris C, Stefanadis C. Effect of transcatheter aortic valve implantation on the ascending aorta's elasticity. *Clinical Research in Cardiology* 2012; 101 (11) pp. 895-899

Impact factor: 4,324

6. Vavuranakis M, **Kalogeras K**, Vrachatis D, Kariori M, Voudris V, Aznaouridis K, Moldovan C, Vaina S, Lazaros G, Masoura K, Thomopoulou S, Stefanadis C. Inferior epigastric artery as a landmark for transfemoral TAVI. Optimizing vascular access? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 81 (6) pp. 1061-1066. epub 2012 Nov 29. doi: 10.1002/ccd.24765.

Impact factor: 2,181

7. Manolis Vavuranakis, Konstantinos I. **Kalogeras**, Dimitrios A. Vrachatis, Maria G. Kariori, Konstantinos Aznaouridis, Carmen Moldovan, Christodoulos Stefanadis, A Modified Technique to Safely Close the Arterial Puncture Site After TAVI. *J Invasive Cardiol* 2013;25(1):45-47
Impact factor: 1,112

8. Vavuranakis, M. , Kariori, M., Vrachatis, D., Aznaouridis, C., **Kalogeras**, K., Moldovan, C., Stefanadis, C. "Balloon withdrawal technique" to correct prosthesis malposition and treat paravalvular aortic regurgitation during TAVI. *J Invasive Cardiol.* 2013 Apr;25(4):196-7.
Impact factor: 1,112

9. Vavuranakis M, Kariori M, **Kalogeras** K, Vrachatis D, Moldovan C, Tousoulis D, Stefanadis C.. Refractory angina pectoris: Lessons from the past and current perspectives. *Curr Pharm Des.* 2013;19(9):1658-72
Impact factor: 3,052

10. Katsi V, **Kalogeras** K, Kallikazaros I. A delayed diagnosis of a myxoma; an almost fatal error. *Hippokratia.* 2013 Apr;17(2):190. PubMed PMID: 24376334; PubMed Central PMCID: PMC3743633.

11. Vavuranakis M, Sigala F, Vrachatis DA, Papaioannou TG, Filis K, Kavantzias N, **Kalogeras** KI, Massoura C, Toufektzian L, Kariori MG, Vlasseros I, Kallikazaros I, Stefanadis C.. Quantitative analysis of carotid plaque vasa vasorum by CEUS and correlation with histology after endarterectomy. *Vasa.* 2013 May;42(3):184-95. doi: 10.1024/0301-1526/a000267.
Impact factor: 1,122

12. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Aznaouridis K, **Kalogeras** K, Vrachatis D, Moldovan C, Dima I, Milkas A, Tousoulis D,

Stefanadis C. Troponin levels after TAVI are related to the development of distinct electrocardiographic changes. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 31;167(2):606-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.229. Epub 2012 Oct 22.

Impact factor: 4,638

13. Vavuranakis M, Kariori M, Vrachatis D, Aznaouridis K, Siasos G, Kokkou E, Mazaris S, Moldovan C, **Kalogeras** K, Tousoulis D, Stefanadis C. MicroRNAs in aortic disease. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(13):1559-72.

Impact factor: 2,9

14. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, **Kalogeras** K, Vrachatis D, Aznaouridis C, Moldovan C, Masoura C, Thomopoulou S, Lazaros G, Stefanadis C. Predictive factors of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in patients treated with a default percutaneous strategy. *Cardiovasc Ther.* 2013 Oct;31(5):e46-54. doi: 10.1111/1755-5922.12023.

Impact factor: 2,243

15. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Vrachatis D, Aznaouridis K, Moldovan C, Stefopoulos C, **Kalogeras** K, Dima I, Antonakis V, Mpounas P, Lavda M, Tousoulis D, Stefanadis C. Impact of inflammatory process on left ventricular recovery after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):e118-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.040. Epub 2013 Aug 16.

Συντ. απήχησης: 4,638

16. Vavuranakis M, Kariori M, Aznaouridis K, Moldovan C, **Kalogeras** K, Stefanadis C. "String sign": a mismatch of currently available self-expandable valve and the annulus sizing? *Int J Cardiol.* 2014 Feb 1;171(2):e28-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.123. Epub 2013 Dec 9.

Impact factor: 4,638

17. Vavuranakis M, **Kalogeras** K, Dages N, Kariori M, Vrachatis D, Moldovan C, Lavda M, Mpei E, Androulakis A, Siasos G, Tousoulis D, Stefanadis C. Residual platelet reactivity after clopidogrel loading in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing a delayed catheterization. Impact on long term clinical events. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):1292-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.177. Epub 2014 Aug 4.

Impact factor: 4,638

18. Vavuranakis M, Vrachatis DA, **Kalogeras** KI, Stefanadis CI. Vascular sealing implications in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014 Oct;67(10):869. doi: 10.1016/j.rec.2014.05.014. Epub 2014 Aug 22.

Impact factor: 4,596

19. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Kariori MG, Moldovan C, **Kalogeras** K, Lavda M, Aznaouridis K, Stefanadis C. TAVI in the case of preexisting mitral prosthesis: tips & tricks and literature review. *J Invasive Cardiol.* 2014 Nov;26(11):609-13.

Impact factor: 1,112

20. Vavuranakis M, **Kalogeras** K, Moldovan C, Vaina S, Vrachatis D, Kariori M, Mpei E, Tousoulis D, Stefanadis C. Percutaneous closure of a large ascending aorta pseudoaneurysm due to mediastinitis using an amplatzer occluder device. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Mar;8(3):495-7. doi: 10.1016/j.jcin.2014.09.024. Epub 2015 Feb 18.

Impact factor: 7,63

21. Vavuranakis M, **Kalogeras** K, Vrachatis D, Kariori M, Moldovan C, Mpei E,

Lavda M, Kolokathis AM, Siasos G, Tousoulis D. Antithrombotic therapy in patients undergoing TAVI with concurrent atrial fibrillation. One center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Aug;40(2):193-7. doi: 10.1007/s11239-015-1210-x.

Impact factor: 1,884

22. Vavuranakis M, Stratos C, **Kalogeras** K, Aggeli C, Tsiachris D, Vaina S, Kolokathis AM, Vrachatis D, Lavda M, Kariori M, Siasos G, Tousoulis D. An alternative method of percutaneous mitral valvuloplasty. Matching electrophysiology with interventional cardiology techniques. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 15;191:294-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.149. Epub 2015 Apr 21.

Συντ. Απήχησης: 4,638

23. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Siasos G, Aznaouridis K, Vaina S, Moldovan C, **Kalogeras** K, Kariori M, Bei E, Papaioannou TG, Vavuranakis MA, Kolokathis AM, Stefanadis C, Tousoulis D. Managing complications in transcatheter aortic valve implantation. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56 Suppl A:20-30. Review.

Impact factor: 0,94

24. George Lazaros; Theodoros Zografos; Evangelos Oikonomou, MD, MSc, PhD; Gerasimos Siasos; Georgios Georgiopoulos; Manolis Vavuranakis; Alexios Antonopoulos ; Kostas **Kalogeras** ; Sotiris Tsalamandris ; Dimitris Tousoulis. Usefulness of C-reactive Protein as a Predictor of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Acute Myocardial Infarction and Presentation of a New Risk Score (Athens CIN Score). *American Journal of Cardiology*. Accepted (in Press)

Impact factor: 3,154

25. Vavuranakis M, Papaioannou TG, Katsarou OA, Vrachatis DA, Sanidas EA, Siasos G, **Kalogeras** KI, Schizas D, Stefanadis CI, Tousoulis D. Impact of

atherosclerotic plaque components and their distribution on stent deployment: an intravascular ultrasound - virtual histology observational study. *Minerva Cardioangiol.* 2015 Jun 17. [Epub ahead of print]

Impact factor: 0,752

26. Vavuranakis M, Kariori M, Vrachatis D, Siasos G, **Kalogeras K**, Bei E, Moldovan C, Lavda M, Aznaouridis K, Oikonomou E, Tousoulis D. Novel Inflammatory Indices in Aortic Disease. *Curr Med Chem.* 2015;22(23):2762-72. Review.

Impact factor: 3,455

27. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Siasos G, Vaina S, Filis K, Sigala F, **Kalogeras K**, Kolokathis AM, Moldovan C, Papaioannou TG, Aggeli C, Tousoulis D. First in Greece Transcatheter Aortic Valve Implantation using the CoreValve Evolut-R Retrievable and Repositionable Bioprosthesis with the InLine Sheath and the EnVeo Loading Guiding Catheter: A Major Advantage for Small Diameter Access Vessels. *Hellenic J Cardiol.* 2015 Jul-Aug;56(4):338-43.

Impact factor: 0,94

28. Vavuranakis M, **Kalogeras K**, Tousoulis D. Vasa vasorum: still an invisible factor? *J Am Coll Cardiol.* 2015 Nov 10;66(19):2157-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.082

Impact factor: 17,759

29. Vavuranakis M, Kolokathis AM, Vrachatis DA, **Kalogeras K**, Magkoutis NA, Fradi S, Ghostine S, Karamanou M, Tousoulis D. Atrial Fibrillation During or After TAVI: Incidence, Implications and Therapeutical Considerations. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1896-903.

Impact factor: 3,052

30. Vavuranakis M, **Kalogeras** K, Tousoulis D. Successful Transcatheter Aortic Valve Implantation of a Low-Profile Last-Generation Aortic Bioprosthesis in a Patient With Coarctation of the Aorta. *Can J Cardiol*. 2016 Jan 25. pii: S0828-282X(16)00061-1. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.021. [Epub ahead of print]
Impact factor: 3,112
31. Vavuranakis M, Lavda M, Vrachatis D, Papaioannou TG, **Kalogeras** K, Kolokathis AM, Kariori M, Lilly S, Siasos G, Oikonomou E, Toutouzas K, Stasinopoulou M, Deliveliotis K, Tousoulis D. Impact of balloon aortic valvuloplasty on transcatheter aortic valve implantation with self-expandable valve. *J Cardiol*. 2016 May 10. pii: S0914-5087(16)30044-2. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.03.016. [Epub ahead of print]
Impact factor: 2,405
32. Vavuranakis M, Siasos G, Zografos T, Oikonomou E, Vrachatis D, **Kalogeras** K, Papaioannou T, Kolokathis MA, Moldovan C, Tousoulis D. Dual or single antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2016 Jun 1. [Epub ahead of print]
Impact factor: 3,052
33. Manolis Vavuranakis, Konstantinos **Kalogeras**, Maria Lavda, Michail-Aggelos Kolokathis, Theodoros Papaioannou, Euaggelos Oikonomou, Mursini Stasinopoulou, Dimitrios Vrachatis, Carmen Moldovan, Maria Kariori, Evelina Bei, Sophia Vaina, Georgios Lazaros, Ourania Katsarou, Gerasimos Siasos, Dimitrios Tousouli. Correlation of CoreValve Implantation ‘true cover index’ with short and mid-term aortic regurgitation; A novel index. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 7;223:482-487. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.114.
Impact factor: 4,638

34. Lazaros G, Zografos T, Oikonomou E, Siasos G, Georgiopoulos G, Vavuranakis M, Antonopoulos A, **Kalogeras** K, Tsalamandris S, Tousoulis D. Usefulness of C-Reactive Protein as a Predictor of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions in Patients With Acute Myocardial Infarction and Presentation of a New Risk Score (Athens CIN Score). Am J Cardiol. 2016 Nov 1;118(9):1329-1333. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.069.

Impact factor: 3,154

35. Manolis Vavuranakis, Konstantinos **Kalogeras**, Gerasimos Siasos, Maria Lavda, Dimitrios Tousoulis. Antithrombotic regimen in post TAVI atrial fibrillation. Not an easy decision. JACC: Cardiovascular Interventions. Accepted (in press)

Impact factor: 7,63

36. Vavuranakis M, Boudoulas KD, Katsarou O, Vrachatis DA, **Kalogeras** KI, Papaioannou TG, Siasos G, Oikonomou E, Lazaros G, Vavuranakis MA, Deftereos S, Tousoulis D. Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Structural Heart Disease Interventions Beyond TAVI. Curr Pharm Des. 2016 Dec 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28003014.

Impact factor: 3,052

12. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΕΚΤΟΣ PUBMED

1. Vavuranakis M, **Kalogeras** K, Moldovan C, Katsarou O, Stefanadis C. Coronary rupture after stent deployment in a patient under chronic immunosuppressive therapy. Journal of Cardiology Cases Volume 6, Issue 5, Pages

2. **Kalogeras K**, Vavuranakis M. Technique of Transcatheter aortic valve implantation. Hospital Chronicles 2012; 7(2): 102-107.

3. Maria Kariori, **Konstantinos Kalogeras**, Manolis Vavuranakis. The Next Era of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): Fully Repositionable, Re-Sheathable and Retrievable Prostheses? Chronicles of Evangelismos.

13. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (Abstracts). *No. 100*

American Heart Association Annual Scientific Sessions (No: 3)

Also published in Circulation (IF= 17,047)

1. Manolis Vavuranakis, **Konstantinos Kalogeras**, Theodore Papaioanou, Elias Sanidas, Sophia Vaina, Dimitrios Vrachatis, Christodoulos Stefanadis. Association Of Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading With Intracoronary Thrombus Burden And Myocardial Necrosis After Coronary Intervention, In Patients With Acute Myocardial Infarction. American Heart Association's Scientific Sessions 2009 in Orlando, Florida, USA, 14-17 November 2009. Circulation. 2009;120:S917 (Abstract 4166).
2. Manolis Vavuranakis, Dimitrios A Vrachatis, Theodore G Papaioannou, Stefanos Archontakis, **Konstantinos I Kalogeras**, Maria Kariori, Anthi Gafou, Carmen Moldovan, Panagiotis Tzamalidis, Christodoulos Stefanadis. Correlation Between Intracoronary Thrombus Burden And Residual Platelet Inhibition After Clopidogrel Loading in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Unexpectedly-Delayed Primary Percutaneous Coronary

Intervention. American Heart Association's Scientific Sessions 2011 in Orlando, Florida, USA, 12-16 November 2011. *Circulation*. 2011;124:A14680)

3. Manolis Vavuranakis, **Konstantinos Kalogeras**, Angelos_Michail Kolokathis, Maria Lavda, Dimitrios Vrachatis, Maria Kariori, Evelina Bei, Sophia Vaina, Gerasimos Siasos, Euaggelos Oikonomou, and Dimitrios Tousoulis. Correlation of Corevalve Device Implantation 'Cover Index' With One Month Aortic Regurgitation. *Circulation*. 2015;132:A14346.

Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology

(No: 8)

Also published in *Journal of the American College of Cardiology* (IF=17,759)

1. Manolis Vavuranakis; **Konstantinos Kalogeras**; Dimitrios Vrachatis; Maria Kariori; Konstantinos Aznauridis; Carmen Moldovan; Konstantina Masoura; Georgios Lazaros; Ourania Katsarou; Christodoulos Stefanadis. Using Inferior Epigastric Artery For Vascular Access Optimization During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17_S):. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.884
2. M. Kariori, M. Vavuranakis, C. Moldovan, V. Voudris, D. Vrachatis, K. **Kalogeras**, S. Thomopoulou, T. Papaioannou, K. Tzannos, G. Lazaros, Ch. Stefanadis. Distinct electrocardiographic changes in patients with increased troponin-I levels after TAVI. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13s1):E1966-E1966
3. Manolis Vavuranakis; **Konstantinos Kalogeras**; Ioannis Vlasseros; Maria Kariori; Dimitrios Vrachatis; Carmen Moldovan; Vicky Katsi; Stylianos Veioglanis; Ioannis Kallikazaros; Christodoulos Stefanadis. Early Changes Of Left Ventricle Deformation Indices After Transcatheter Aortic Valve Implantation. A Speckle Tracking Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17_S):. doi:10.1016/j.jacc. 2012. 08.885.
4. Manolis Vavuranakis; **Konstantinos Kalogeras**; Maria Kariori; Dimitrios A. Vrachatis; Carmen Moldovan; Evangelia Bei; Maria Lavda; Gerasimos Siasos; Christodoulos Stefanadis. Correlation Of Corevalve Implantation Depth With

The Observed Post-Implantation Aortic Regurgitation And It's Impact On Necessity For Additional Intra-Procedural Techniques. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11_S):. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.844.

5. Manolis Vavuranakis; **Konstantinos Kalogeras**; NIKOLAOS DAGRES; Maria Kariori; Maria Lavda; Carmen Moldovan; Evangelia Bei; Dimitrios A. Vrachatis; Christodoulos Stefanadis. Correlation Between Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading And Long Term Major Adverse Outcome Among STEMI Patients Undergoing Delayed Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11_S):. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.080.
6. Manolis Vavuranakis; Dimitrios A. Vrachatis; Angelos-Michail Kolokathis; Konstantinos **Kalogeras**; Theodoros Papaioannou; Maria Lavda; Evangelia Bei; Maria Kariori; Carmen Moldovan; Sophia Vaina; Euaggelos Oikonomou; Gerasimos Siasos; Dimitrios Tousoulis. Atrial Septal Occlusion: Atrial Disks' Deformation Is Independent Of Waist Deformation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(15_S) doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.764
7. Gerasimos Siasos, Manolis Vavuranakis, Eleni Kokkou, Maria Kariori, Mary Lavda, Sophia Vaina, Carmen Moldovan, Konstantinos **Kalogeras**, Evangelia Bei, Dimitrios Vrachatis, Konstantinos Mourouzis, Christodoulos I Stefanadis, Dimitris Tousoulis. The Impact of Inflammation on Reflected Waves After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(10_S) doi: 10.1016/S0735-1097(15)61935-0
8. Manolis Vavuranakis; **Konstantinos Kalogeras**; Myrsini Stasinopoulou; Mary Lavda; Abgelos-Michail Kolokathis; Dimitrios Vrachatis; Maria Kariori; Carmen Moldovan; Evangelia Bei; Sophia Vaina; Gerasimos Siasos; Evangelos Oikonomou; Dimitris Tousoulis. Correlation of CoreValve implantation “true index” with short and mid- term aortic regurgitation: implantation depth really matters. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13_S):125-125.

Annual Scientific Sessions of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). (No: 8)

1. Manolis Vavuranakis, Dimitrios Vrachatis, Theodore Papaioannou, Konstantinos **Kalogeras**, Stefanos Archontakis, Ourania Katsarou, Maria Kariori, Panagiotis Tzamalidis, Elias Sanidas, Christodoulos Stefanadis. Intracoronary Thrombus Burden and Myocardial Perfusion in STEMI patients: Association with Residual Platelet Reactivity after Clopidogrel Loading. The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions '34th Annual Scientific Sessions in Baltimore, Maryland, USA, 4-7 May 2011. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2011;77(S1): S04-5:A-015. DOI 10.1002/ccd.23089.
2. M.Vavuranakis, K.**Kalogeras**, D.Vrachatis, M.Kariori, V.Voudris, C.Moldovan, K.Aznaouridis, S.Vaina, G.Lazaros, K.Masoura, S.Thomopoulou, Ch. Stefanadis. Inferior Epigastric Artery as a Landmark for Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation with CoreValve. The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions 35th Annual Scientific Sessions in Las Vegas, Nevada, USA, 9-12 May 2012. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012;79(S1): S95-96: B-020. DOI 10.1002/ccd.24386
3. M.Vavuranakis, M.Kariori, V.Voudris, D.Vrachatis, K.Kalogeras, C.Moldovan, S.Thomopoulou, K.Masoura, K.Aznaouridis, G.Lazaros, S.Vaina, Ch.Stefanadis. Predictive Factors of Access Site Vascular Complications After TAVI in Patients Treated with a Default Percutaneous Strategy. Experience with the Prostar Closure Device. The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions' 35th Annual Scientific Sessions in Las Vegas, Nevada, USA, 9-12 May 2012. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012;79(S1): S97: C-012. DOI 10.1002/ccd.24386.
4. M.Vavuranakis, M.Kariori, C.Moldovan, V.Voudris, D.Vrachatis, K.**Kalogeras**, Theodore Papaioannou, S.Thomopoulou, K.Tzannos, G.Lazaros, Ch.Stefanadis, Dimitrios Vrachatis, T.Papaioannou, K.Tzannos, G.Lazaros, Ch.Stefanadis. Patients with Increased Troponin I Levels After TAVI Manifested Distinct Electrocardiographic Changes. The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions' 35th Annual Scientific Sessions in Las Vegas, Nevada, USA, 9-12 May 2012. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012;79(S1): S99-100: D-018. DOI

10.1002/ccd.24386.

5. Manolis Vavuranakis, **Konstantinos Kalogeras**, Dimitrios Vrachatis, Maria Kariori, Vasilios Voudris, Konstantinos Aznaouridis, Carmen Moldovan, Sophia Vaina, Georgios Lazaros, Konstantina Masoura, Sophia Thomopoulou, Christodoulos Stefanadis. Inferior epigastric artery as a landmark for transfemoral transcatheter aortic valve implantation with CoreValve. SCAI 2012, Las Vegas, 9-12 May 2012
6. Manolis Vavouranakis, Maria Kariori, Konstantinos **Kalogeras**, Konstantinos Aznaouridis, Carmen Moldovan, Dimitrios Vrachatis, Maria Lavda, Evelina Bei, Christodoulos Stefanadis Acute changes of inflammatory indices after TAVI. SCAI 2013
7. Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, Gerasimos Siasos, Konstantinos **Kalogeras** Dimitrios Vrachatis, Maria Lavda, Evelina Bei, Aggelos Kolokathis, Carmen Moldovan, Dimitrios Tousoulis. Inflammatory Process Influences Both Short- And Long-Term Outcome Of Transcatheter Aortic Valve Implantation. SCAI 2015
8. Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, Vassilis Voudris, Gerasimos Siasos, Dimitrios Vrachatis, Konstantinos **Kalogeras**, Sophia Thomopoulou, Maria Lavda, Evelina Bei, Aggelos Kolokathis, Carmen Moldovan, Dimitrios Tousoulis. How does "high" implantation affect short and long-term outcome of patients that undergo Transcatheter Aortic valve implantation? SCAI 2015

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)(No:15)

Also published in Journal of American College of Cardiology (IF=17,759)

1. Manolis Vavuranakis, Carmen Moldovan, Maria Kariori, Dimitris Brachatis, Konstantinos Tzannos, Theodore Papaioannou, Kostas **Kalogeras**, Giorgos Lazaros, Christodoulos Stefanadis. Myocardial Injury and Electrocardiographic Changes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics in San Fransisco, USA, 7-11November 2011. J Am Coll Cardiol (Supplement)2011;JACCVol

2. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, M. Kariori, K. Aznaouridis, C. Moldovan, K. Masoura, G. Lazaros, E. Gravia, C. Stefanadis. Using inferior epigastric artery for vascular access optimization during TAVI. (TCT-S17). Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Mediterranean in Limasson, Cyprus. 4-5 May 2012.
3. M.Vavuranakis, K.**Kalogeras**, I.Vlasseros, M.Kariori, D.Vrachatis, C.Moldovan, V.Katsi, I.Kallikazaros, C.Stefanadis. Early changes of left ventricle deformation indices after transcatheter aortic valve implantation. A speckle tracking echocardiographic study. (TCT-S18) Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Mediterranean in Limasson, Cyprus. 4-5 May 2012.
4. M.Vavuranakis, D.Vrachatis, M. Kariori, K. **Kalogeras**, T. Papaioannou, C. Moldovan, C. Aznaouridis, C. Massoura, O. Katsarou, C. Stefanadis. Self-perceived health-related quality-of-life after transcatheter aortic valve implantaion: does gender plays any role ? (TCT-S14). Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Mediterranean in Limasson, Cyprus. 4-5 May 2012.
5. M. Vavuranakis, F. Sigala, D. Vrachatis, T. Papaioannou, K. Filis, N. Kavantazas, K. **Kalogeras**, C. Masoura, M. Kariori, I. Vlasseros, I. Kallikazaros, C. Stefanadis. Semi-automated quantitative analysis of carotid plaque vasa vasorum by contrast enhanced ultrasound and histological correlation after endarterectomy. (TCT-S13). Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Mediterranean in Limasson, Cyprus. 4-5 May 2012.
6. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, M. Kariori, K. Aznaouridis, C. Moldovan, K. Masoura, G. Lazaros, O.Katsarou, C. Stefanadis.Using inferior epigastric artery for vascular access optimization during TAVI. TCT 2012, October 22 - 26, 2012; Miami, Florida

7. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, I. Vlasseros, M. Kariori, D.Vrachatis, C.Moldovan, V.Katsi, S.Veioglanis, I.Kallikazaros, C.Stefanadis. Early changes of left ventricle deformation indices after transcatheter aortic valve implantation. A speckle tracking echocardiographic study. TCT 2012, October 22 - 26, 2012; Miami, Florida
8. Manolis Vavuranakis; Maria Kariori; Konstantinos **Kalogeras**; Dimitrios Vrachatis; Carmen Moldovan; Konstantinos Aznaouridis; Evangelia Gravia; Christodoulos Stefanadis. The effect of inflammation on left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation. (TCT-861) TCT 2012, October 22 - 26, 2012; Miami, Florida
9. Manolis Vavuranakis; Maria Kariori; Vassilis Voudris; Konstantinos **Kalogeras**; Dimitrios Vrachatis; Carmen Moldovan; Sofia Thomopoulou; Konstantinos Aznaouridis; Constantina Masoura; George Lazaros; Christodoulos Stefanadis¹. Angiographic predictive factors of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in patients treated with Prostar closure device. (TCT-414) TCT 2012, October 22 - 26, 2012; Miami, Florida
10. Manolis Vavuranakis; **Konstantinos Kalogeras**; Maria Kariori; Dimitrios A. Vrachatis; Carmen Moldovan; Evangelia Bei; Maria Lavda; Gerasimos Siasos; Christodoulos Stefanadis. Correlation Of Corevalve Implantation Depth With The Observed Post-Implantation Aortic Regurgitation And It's Impact On Necessity For Additional Intra-Procedural Techniques. J Am Coll Cardiol. 2014;64(11_S):. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.844 (TCT 2014).
11. Manolis Vavuranakis; **Konstantinos Kalogeras**; Nikolaos Dages; Maria Kariori; Maria Lavda; Carmen Moldovan; Evangelia Bei; Dimitrios A. Vrachatis; Christodoulos Stefanadis. Correlation Between Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading And Long Term Major Adverse Outcome Among STEMI Patients Undergoing Delayed Primary Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2014;64(11_S):.

doi:10.1016/j.jacc.2014.07.080. (TCT 2014).

12. Manolis Vavuranakis; Maria Kariori; V. Voudris; Konstantinos **Kalogeras**; Sofia Thomopoulou; Konstantinos Aznaouridis; Evangelia Bei; Carmen Moldovan; Maria Lavda; Dimitrios A. Vrachatis; Christodoulos Stefanadis. Does “High” implantation Of Self-Expandable prosthesis Affect Positively Short- And Long-Term Outcome Of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation? (TCT 744) 2012, October 22 - 26, 2012; Miami, Florida
13. M. Vavuranakis, D.A. Vrachatis, A-M. Kolokathis, K. **Kalogeras**, T. Papaioannou, M. Lavda, E. Bei, M. Kariori, C. Moldovan, S. Vaina, E. Oikonomou, G. Siasos, D. Tousoulis. (TCT-741) Atrial Septal Occlusion: Atrial Disks’ Deformation Is Independent Of Waist Deformation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2015 in San Fransisco, CA, USA. 11 – 15 October 2015. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(15_S) doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.764
14. Manolis Vavuranakis, **Konstantinos Kalogeras**, Maria Lavda, Michail-Aggelos Kolokathis, Theodoros Papaioannou, Mursini Stasinopoulou, Dimitrios Vrachatis, Carmen Moldovan, Maria Kariori, Evelina Bei, Gerasimos Siasos, Sophia Vaina, Euaggelos Oikonomou, Dimitrios Tousoulis CoreValve device implantation ‘true cover index’ predicts mid-term aortic regurgitation; a novel index. TCT 2016 Washington, 29 Oct- 2 Nov 2016
15. Manolis Vavuranakis, **Konstantinos Kalogeras**. Successful closure of an aortic paravalvular leak with simultaneous implantation of two ‘off label’ devices in a challenging horizontal aorta. Challenging case accepted for presentation. TCT 2016 Washington, 29 Oct- 2 Nov 2016

Congresses of the European Society of Cardiology - ESC (No: 12)

Also published in European Heart Journal (IF= 15,064)

1. M. Vavuranakis, D. Vrachatis, T. Papaioannou, K. **Kalogeras**, S. Archontakis, O. Katsarou, M. Kariori, P. Tzamalīs, E. Sanidas, C. Stefanadis. Association of residual platelet reactivity, after clopidogrel loading, with intracoronary thrombus burden and myocardial perfusion in STEMI patients (P5341). European Society of Cardiology Congress 2010, Copenhagen, Sweden. European Heart Journal (2010) 31 (Abstract Supplement), 970.
2. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, M. Kariori, K. Aznaouridis, C. Moldovan, K. Masoura, G. Lazaros, E. Gravia, Ch. Stefanadis. Inferior epigastric artery as a landmark for transfemoral transcatheter aortic valve implantation with CoreValve. European Heart Journal (2012) 33 (Abstract Supplement), 927. European Society of Cardiology Congress 2012, Munich, Germany
3. M. Vavuranakis, I. Vlasseros, K. **Kalogeras**, M. Kariori, D. Vrachatis, C. Moldovan, V. Katsi, R. Katsarou, I. Kallikazaros, C. Stefanadis. Early changes of left ventricle deformation indices after transcatheter aortic valve implantation. A speckle tracking echocardiographic study. European Heart Journal (2012) 33 (Abstract Supplement), 927. European Society of Cardiology Congress 2012, Munich, Germany
4. M. Vavuranakis, I. Vlasseros, K. **Kalogeras**, M. Kariori, D. Vrachatis, C. Moldovan, V. Katsi, R. Katsarou, I. Kallikazaros, C. Stefanadis. Early changes of left ventricle deformation indices after transcatheter aortic valve implantation. A speckle tracking echocardiographic study. ESC 2012, 25 - 29 Aug 2012
5. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, M. Kariori, K. Aznaouridis, C. Moldovan, K. Masoura, G. Lazaros, E. Gravia, C. Stefanadis. Optimizing vascular access during TAVI by using inferior epigastric artery as a landmark. ESC 2012, 25 - 29 Aug 2012.
6. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, M. Kariori, C. Moldovan, M. Lavda, E. Mpei,

- D. Vrachatis, G. Siasos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis. Correlation of corevalve implantation depth with the observed post-implantation aortic regurgitation and it's impact on necessity for additional intra-procedural techniques. Eur Heart J (2014) 35 (Abstract Supplement), 853
7. M. Vavuranakis, M. Kariori, V. Voudris, K. **Kalogeras**, K. Aznaouridis, S. Thomopoulou, E. Bei, C. Moldovan, M. Lavda, CH. Stefanadis. Impact of "high" implantation of self-expandable valve in both short- and long-term outcome of patients undergoing TAVI. Eur Heart J (2014) 35 (Abstract Supplement), 247-248
 8. M. Vavuranakis, M. Kariori, V. Voudris, G. Siasos, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, S. Thomopoulou, M. Lavda, C. Moldovan, D. Tousoulis. High implantation is a new parameter that affects the outcome of patients that undergo transcatheter aortic valve implantation with self-expandable bioprosthesis. Eur Heart J (2015) 36 (Abstract Supplement), 955
 9. M. Vavuranakis, M. Lavda, T. Papaioannou¹ D. Vrachatis, K. **Kalogeras**, G. Siasos, C. Moldovan, A.M. Kolokathis, M. Kariori, D. Tousoulis. Impact of direct transcatheter aortic valve implantation on final device position and paravalvular leak. Is it beneficial? Eur Heart J (2015) 36 (Abstract Supplement), 793
 10. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, M. Lavda, M.A. Kolokathis, T. Papaioannou, M. Stasinopoulou, D. Vrachatis, C. Moldovan, M. Kariori, E. Bei, E. Oikonomou, G. Lazaros, S. Vaina, G. Siasos, D. Tousoulis CoreValve device implantation true cover index predicts mid-term aortic regurgitation. A novel index.. ESC 2016, 27 - 31 Aug 2016. Rome
 11. M. Vavuranakis, M. Lavda, P.T. Papaioannou, K.-A.M. Kolokathis, K.K. **Kalogeras**, V.D. Vrachatis, S.G. Siasos, K.M. Kariori, B.E. Bei, T.D. Tousoulis Five year all-cause mortality and dual anti-platelet therapy after transcatheter aortic valve implantation.. ESC 2016, 27 - 31 Aug 2016. Rome.
 12. G. Lazaros, T. Zografos, G. Siasos, E. Oikonomou, G. Georgiopoulos, M. Vavuranakis, A. Antonopoulos, K. **Kalogeras**, S. Tsalamandris, D. Tousoulis Proposal of a new risk score for the prediction of contrast-induced

nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary interventions after acute myocardial infarction.. ESC 2016, 27 - 31 Aug 2016. Rome.

Euro PCR Congress (No: 13)

Also published in Euro intervention Journal

1. M. Vavuranakis, M.Kariori, V.Voudris, **K.Kalogeras**, D.Vrachatis, C.Moldovan, S.Thomopoulou, C.Masoura, K.Aznaouridis, Ch.Stefanadis. Predictive factors of access site vascular complications after TAVI.EuroPCR 2012; Paris, France, 15-17 May 2012
2. M. Vavuranakis, **K.Kalogeras**, C.Moldovan, O.Katsarou, M.Kariori, D.Vrachatis, T.Papaioannou, C.Stefanadis. Coronary rupture after stent deployment in a patient under chronic immunosuppressive therapy. A case of vulnerable coronary artery wall? EURO PCR 2012, 15-18 May 2012.
3. M. Vavuranakis, M. Kariori, K. Aznaouridis, C. Moldovan, **K. Kalogeras**, D.Vrachatis, I.Dima, Ch.Stefanadis. Vascular access site approach for TAVI in patients with connective tissue disease: does immunosuppression predispose to complications? (interactive case corner) to be presented at Euro PCR 2013; Paris, France, 21-24 May 2013
4. M. Vavuranakis, M. Kariori, C. Moldovan, K. Aznaouridis, D. Vrachatis, **K.Kalogeras**, I.Dima, C.Chrysohoou, Ch.Stefanadis. How to perform TAVI safely in case of pre-implanted metallic prosthetic mitral valve? (oral presentation) to be presented at EuroPCR 2013; Paris, France, 21-24 May 2013
5. M. Vavuranakis, M.Kariori, K.Aznaouridis, **K.Kalogeras**, D.Vrachatis, S. Vaina, C.Moldovan, I.Dima, Ch.Stefanadis. String sign on aortic valve frame: a feature of under-expanded valve after TAVI. (oral presentation) to be presented at EuroPCR 2013; Paris, France, 21-24 May 2013

6. Vavuranakis M., Siasos G., Kariori M., Aznaouridis K., **Kalogeras K.**, Vrachatis D., S.Vaina, Moldovan C., I.Dima, Stefanadis C. Acute changes on arterial stiffness after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): a Pilot study (poster presentation) at EuroPCR 2013; Paris, France, 21-24 May 2013
7. M. Vavuranakis, Siasos G., M.Kariori, K.Aznaouridis, **K.Kalogeras**, D.Vrachatis, S. Vaina, C.Moldovan, I.Dima, Ch.Stefanadis. Acute changes on arterial stiffness after Trancatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): a Pilot study. (poster presentation) to be presented at EuroPCR 2013; Paris, France, 21-24 May 2013
8. Manolis Vavuranakis, Konstantinos **Kalogeras**, D. Vrachatis, C. Moldovan, Angelos_Michail Kolokathis, Evelina Bei, Maria Kariori, Gerasimos Siasos, Euaggelos Oikonomou, Maria Lavda, Dimitrios Tousoulis. Percutaneous closure of a large ascending aorta pseudoaneurysm due to mediastinitis with an off-label use of an occluder device. EuroPCR 2015, Paris.
9. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, N. Dages, D. Vrachatis, M. Kariori, M. Lavda, C. Moldovan, E. Mpei, G. Siasos, D. Tousoulis. Correlation between residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long term major adverse outcome among STEMI patients undergoing delayed primary percutaneous coronary intervention. EuroPCR 2015, Paris.
10. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, M. Lavda, A.M. Kolokathis, M. Stasinopoulou, D. Vrachatis, M. Kariori, C. Moldovan, T. Papaioannou, S. Vaina, G. Siasos, E. Oikonomou, D. Tousoulis Correlation of CoreValve Implantation 'true cover index' with paravalvular regurgitation; Implantation Depth really Matters. EuroPCR 2016, Paris
11. Vavuranakis M, **Kalogeras K**, Lavda M, Kolokathis A.M, Vrachatis D, Kariori M, Moldovan C, Vaina S, Siasos G, Mpei E, Oikonomou E, Tousoulis D Percutaneous closure of ascending aorta pseudoaneurysm. EuroPCR 2016, Paris.

12. M. Vavuranakis, **K. Kalogeras**, G. Siasos, M. Lavda, A.M. Kolokathis, O. Katsarou, D. Vrachatis, M. Kariori, C. Moldovan, S. Vaina, E. Bei, C. Kalatzis, D. Tousoulis. Transcatheter aortic valve implantation through an excessively degenerated bioprosthesis with out of range dimensions. EuroPCR 2017, Oral presentation. Paris.
13. M. Vavuranakis, **K. Kalogeras**, K. Aggeli, C. Moldovan, M. Lavda, A.M. Kolokathis, O. Katsarou, M. Kariori, D. Vrachatis, E. Bei, G. Siasos, D. Tousoulis. Successful closure of an aortic paravalvular leak with simultaneous implantation of two ‘off label’ devices in a challenging horizontal aorta. EuroPCR 2017, Oral presentation. Paris

London PCR Valves Congress (No: 16)

1. Vavuranakis M., Vrachatis D., **Kalogeras K.**, Kariori M., Moldovan C., Vaina S., Aznaouridis K., Brillì S., Lazaros G., Chrysochoou C., Masoura K., Stefanadis C. Correct Deployment of CoreValve prosthesis during Cardiopulmonary Resuscitation without angiographic guidance. An additional capability of Accutrak system? Oral presentation in a Complications session. PCR London Valves 2011, London, UK, 16-18 October 2011
2. Vavuranakis M., **Kalogeras K.**, Vrachatis D., Moldovan C., Kariori M., Aznaouridis K., Vaina S., Lazaros G., Chrysochoou C., Brillì S., Masoura K., Stefanadis C. Combination of bail-out repositioning techniques for to allow CoreValve Implantation in a 85-years-old male. Case corner presentations. PCR London Valves 2011, London, UK, 16-18 October 2011.
3. Vavuranakis M., Kariori M., Moldovan C., **Kalogeras K.**, Vrachatis D., Vaina S., Aznaouridis K., Chrysochoou C., Brillì S., Masoura K., Stefanadis C. Vascular Rupture With PROSTAR Failure After TAVI: A Ward of Caution

With Intense Calcification in the Arterial Wall. Case corner presentation.
PCR London Valves 2011,London, UK, 16-18 October 2011.

4. Vavuranakis M., Kariori M., Moldovan C., Vrachatis D., **Kalogeras K.**, Aznaouridis K., Vaina S., Lazaros G., Chrysohoou C., Brillì S., Masoura K., Stefanadis C. Balloon Aortic Valvuloplasty to size the Aortic Annulus prior to TAVI. Case corner presentation.PCR London Valves 2011, London,UK,16-18 October 2011.
5. M. Vavuranakis, M. Kariori, K. Aznaouridis, C. Moldovan, D. Vrachatis, K. **Kalogeras**, Ch. Stefanadis. How does inflammation influence left ventricular function after TAVI?.(oral presentation) PCR London Valves 2012 in London, UK. 30 September - 2 October 2012.
6. M.Vavuranakis, M.Kariori, C.Aznaouridis, K.**Kalogeras**, D.Vrachatis, C. Moldovan, Ch.Stefanadis. Impact of post dilatation on post procedural clinical and laboratory parameters in patients after transcatheter aortic valve implantation. (poster) PCR London Valves 2012 in London, UK. 30 September - 2 October 2012.
7. M.Vavuranakis, M.Kariori, C.Aznaouridis, D.Vrachatis, K.**Kalogeras**, C. Moldovan, Ch.Stefanadis. How to perform safely TAVI in case of pre-implanted metallic prosthetic Mitral valve. (Interactive case corner)PCR London Valves 2012 in London, UK. 30 September - 2 October 2012.
8. M.Vavuranakis, M.Kariori, C.Aznaouridis, K.**Kalogeras**, D.Vrachatis, C. Moldovan, Ch.Stefanadis. Patient with low ejection fraction but preserved left ventricular reserve and multi- valvular regurgitation failed to improve after TAVI. (Interactive case corner) PCR London Valves 2012 in London, UK. 30 September - 2 October 2012.
9. M. Vavuranakis, M.Kariori, C.Aznaouridis, C.Moldovan, K.**Kalogeras**, D.Vrachatis, Ch.Stefanadis. Unexpected retroperitoneal hematoma after TAVI. (Interactive case corner) PCR London Valves 2012 in London, UK. 30

September - 2 October 2012.

10. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, M. Kariori, K. Aznaouridis, C. Moldovan, K. Masoura, G. Lazaros, O.Katsarou, C. Stefanadis. Using inferior epigastric artery for vascular access optimization during TAVI. PCR London Valves 2012.
11. Vavuranakis M., Kariori M., Aznaouridis K., Kalogeras K., Moldovan C., Vrachatis D., Aggeli K., Stefanadis C. TAVI in a stenotic bicuspid valve: Easy to perform but not easy to expand (oral presentation) PCR London Valves 2013.
12. Vavuranakis M., Kariori M., Aznaouridis K., Siasos G., Moldovan C., **Kalogeras** K., Vrachatis D., Lavda M. Aggeli K., Stefanadis C. How to perform TAVI in a stenotic aortic bioprosthesis with high grade insufficiency and low ostium left main (interactive case corner). PCR London Valves 2013
13. Vavuranakis M., Kariori M., Siasos G., E. Kokkou, Aznaouridis K., S. Mazaris, **Kalogeras** K., Moldovan C., E. Venieri, Vrachatis D., Tousoulis D., Stefanadis C. Immediate impact of TAVI on arterial elastic properties (poster presentation) PCR London Valves 2013
14. Manolis Vavuranakis, Konstantinos **Kalogeras**, Angelos_Michail Kolokathis Maria Lavda D. Vrachatis, S. Vaina, Maria Kariori, Evelina Bei, Gerasimos Siasos, Euaggelos Oikonomou, , Dimitrios Tousoulis Successful transcatheter aortic valve implantation of a last generation bioprosthesis in a patient with aortic coarctation. PCR London Valves, Berlin 2015.
15. M. Vavuranakis, K. Kalogeras, D. Vrachatis, A. Kolokathis, S. Vaina, M. Lavda, C. Moldovan, M. Kariori, G. Siasos, D. Tousoulis. Percutaneous closure of ascending aortic pseudoaneurysms with different occlusion devices. PCR London Valves, Berlin 2015.

16. Manolis Vavuranakis, Konstantinos **Kalogeras**, Maria Lavda, Michail-Aggelos Kolokathis, Theodoros Papaioannou, Euaggelos Oikonomou, Mursini Stasinopoulou, Dimitrios Vrachatis, Carmen Moldovan, Gerasimos Siasos, Maria Kariori, Evelina Bei, Sophia Vaina, Dimitrios Syrseloudis, Dimitrios Tousoulis Implantation ‘true cover index’ with CoreValve device predicts mid-term aortic regurgitation. PCR London Valves, London 2016

Other International Congresses (No: 3)

1. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, M. Kariori, M. Lavda, C. Moldovan, E. Mpei, D. Vrachatis, G. Siasos, T. Papaioannou, C. Stefanadis. Parathormone role in short-term Pulmonary Artery Systolic Pressure improvement after TAVI. New prognostic index? European Heart Failure congress, Athens 2014
2. M. Vavuranakis, M. Kariori, V. Voudris, S. Thomopoulou, K. **Kalogeras**, C. Stefanopoulos, K. Aznaouridis, C. Moldovan, D. Vrachatis, CH. Stefanadis. Left ventricular recovery after transcatheter aortic valve implantation. European Heart Failure congress, Athens 2014
3. M. Vavuranakis, K. **Kalogeras**, M. Lavda, A.M. Kolokathis, M. Stasinopoulou, D. Vrachatis, M. Kariori, C. Moldovan, E. Bei, S. Vaina, G. Siasos, E. Oikonomou, D. Tousoulis Correlation of CoreValve Implantation ‘true cover index’ with Short and Mid-term Aortic Regurgitation; Implantation Depth really Matters. CSI Frankfurt, 22-25 June 2016

Abstracts presented in International Congresses in Greece: No. 12

1. D. Vrachatis, M. Vavuranakis, E. Sanidas, V. Voudris, C. Kavouras, K. Toutouzas, T. Papaioannou, K. Masoura, K.**Kalogeras**, M. Kariori, C. Stefanadis. Cardiac conduction abnormalities after Percutaneous Aortic Valve Implantation (PAVR). AICTX (Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics), Athens, Greece, 9-10 October 2009.

2. K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, M. Vavouranakis, T. Papaioanou, S. Archontakis, E Sanidas, S. Vaina, C. Kavouras, M. Kariori, R. Katsarou, C. Stefanadis. Residual platelet reactivity after clopidogrel loading in patients with acute myocardial infarction: Association with intracoronary thrombus burden and myocardial necrosis. AICTX (Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics), Athens, Greece, 9-10 October 2009.
3. D. Vrachatis, M. Vavuranakis, T. Papaioannou, S. Archontakis, K. **Kalogeras**, M. Kariori, P. Tzamalīs, O. Katsarou, C. Kavouras, C. Stefanadis. Intracoronary thrombus burden and myocardial perfusion in STEMI patients: association with residual platelet reactivity after clopidogrel loading (PP-02). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XI. Athens, Greece. 8-9 October 2010.
4. O. Katsarou, M. Vavuranakis, T. Papaioannou, C. Moldovan, E. Patsatzis, D. Vrachatis, K. **Kalogeras**, M. Kariori, S. Archontakis, P. Tzamalīs, C. Stefanadis. Longitudinal plaque composition as determined by Virtual Histology influence regional adequacy of stent deployment (P-23). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.
5. O. Katsarou, M. Vavuranakis, T. Papaioannou, D. Schizas, C. Moldovan, D. Vrachatis, K. **Kalogeras**, M. Kariori, S. Archontakis, S. Vaina, E. Patsatzis, C. Stefanadis. Influence of new morphological features of culprit coronary plaques as determined by Virtual-Histology IVUS and a new computational method, on Troponin elevation after coronary stenting (P-21). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.
6. D. Vrachatis, M. Vavuranakis, K. Aznaouridis, K. **Kalogeras**, M. Kariori, C. Moldovan, S. Vaina, G. Lazaros, S. Brili, C. Chrysochoou, C. Massoura, O. Katsarou, T. Papaioannou, C. Stefanadis. Learning-curve on transcatheter aortic

valve implantation with the CoreValve prosthesis (P-20). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.

7. D. Vrachatis, M. Vavuranakis, K. Aznaouridis, K. **Kalogeras**, M. Kariori, C. Moldovan, S. Vaina, G. Lazaros, S. Brili, C. Chrysochoou, C. Massoura, O. Katsarou, T. Papaioannou, C. Stefanadis. Transcatheter Aortic Valve Implantation with Core Valve: Is repositioning feasible during the operation? (P-19). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.
8. **K. Kalogeras**, M. Vavuranakis, D. Tousoulis, D. Vrachatis, M. Kariori, T. Papaioannou, S. Archontakis, A. Gafou, C. Moldovan, O. Katsarou, C. Stefanadis. STEMI patients undergoing unexpectedly- delayed primary percutaneous coronary intervention: Correlation between intracoronary thrombus burden and residual platelet inhibition after clopidogrel loading (P-18). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.
9. **K. Kalogeras**, M. Vavuranakis, K. Aznaouridis, D. Vrachatis, M. Kariori, C. Moldovan, S. Vaina, G. Lazaros, S. Brili, C. Chrysochoou, C. Massoura, O. Katsarou, T. Papaioannou, C. Stefanadis. Correct deployment of Core Valve prosthesis during cardiopulmonary resuscitation without angiographic guidance (P-17). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.
10. M. Kariori, M. Vavuranakis, K. Aznaouridis, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, C. Moldovan, O. Katsarou, C. Massoura, S. Vaina, G. Lazaros, S. Brili, C. Chrysochoou, T. Papaioannou, C. Stefanadis. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Association between Troponine I levels and ECG findings (P-16). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.

11. M. Kariori, M. Vavuranakis, K. Aznaouridis, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, C. Moldovan, O. Katsarou, C. Massoura, S. Vaina, G. Lazaros, S. Brili, C. Chrysochoou, T. Papaioannou, C. Stefanadis. Incidence and management of vascular complications with the Prostar device: Two-center experience (P-15). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.

12. M. Kariori, M. Vavuranakis, K. Aznaouridis, C. Moldovan, K. **Kalogeras**, D. Vrachatis, O. Katsarou, C. Massoura, S. Vaina, G. Lazaros, S. Brili, C. Chrysochoou, T. Papaioannou, C. Stefanadis. Multimodal assessment of aortic valve annulus prior to Transcatheter Aortic Valve Implantation (P-14). Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT) XII. Athens, Greece. 7-8 October 2011.

14. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (Abstracts). No. 22

(Δεν παρουσιάζονται λεπτομερώς)

Πρόλογος

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στην Α' Καρδιολογική Κλινική και στο ομώνυμο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

Αντικείμενο της έρευνας αποτέλεσε η μελέτη της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), και βασικών αγγειογραφικών παραγόντων, όπως το ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο, η στεφανιαία ροή και η μυοκαρδιακή αιμάτωση. Επίσης μελετήθηκε και η επίδραση της υπολειπόμενης δραστηριότητας στα μακροχρόνια μείζονα κλινικά συμβάντα (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης). Ερέθισμα για την διεξαγωγή της παρούσας μελέτης είναι τα ευρήματα προηγούμενων μεγαλύτερων και τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που αναδείκνυαν τη συσχέτιση μεταξύ υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων στη φόρτιση με κλοπιδογρέλη και στη παρουσία δυσμενών κλινικών συμβάντων. Επιπρόσθετα, έχει διερευνηθεί ήδη και αποδειχθεί η μεγάλη κλινική σημασία του μεγέθους του ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου σε ασθενείς με STEMI. Με την παρούσα μελέτη επιχειρείται να τεκμηριωθεί ένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εξηγεί και ταυτόχρονα επιβεβαιώνει τα κλινικά αυτά δεδομένα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρούσα μελέτη διερευνά τις επιδράσεις της αναστολής των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθυστερημένη πρωτογενή αγγειοπλαστική (πέραν των 2 ωρών από την πρώτη ιατρική επαφή), παρά τις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Ευρωπαϊκής, όσο και της Αμερικανικής Καρδιολογικής εταιρείας. Το γεγονός αυτό αποκτά μεγαλύτερη σημασία, καθώς

ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό των ασθενών με STEMI στη χώρα μας δεν επιτυγχάνουν επαναγγείωση με αγγειοπλαστική εντός του προβλεπόμενου αυτού ορίου. Ως εκ τούτου, η μελέτη των βραχυπρόθεσμων αγγειογραφικών και μακροπρόθεσμων κλινικών χαρακτηριστικών της ομάδας αυτής ασθενών, αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό αντικείμενο, το οποίο διερευνήθηκε ενδελεχώς.

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς την καθοριστική συμβολή του Καθηγητή Χριστόδουλο Στεφανάδη, πρωτοπόρου στη διαδερμική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, ο οποίος υποστήριξε ένθερμα και έμπρακτα τη διενέργεια σωτήριων επεμβάσεων πρωτογενών αγγειοπλαστικών τόσο στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του 'Ιπποκρατείου' ΓΝΑ, όσο και γενικότερα στον ελληνικό χώρο. Επίσης, καθοριστική ήταν και η συμβολή του Καθηγητή Δημητρίου Τούσουλη, ο οποίος μέσω της πρωτοπόρου ερευνητικής του δραστηριότητας στον τομέα της θρόμβωσης, του ενδοθηλίου και μελέτης των αιμοπεταλίων, χάραξε το ερευνητικό μονοπάτι πάνω στο οποίο πορεύτηκε η παρούσα μελέτη.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής και κυρίως στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Ιδιαίτερος ευχαριστώ τον Καθηγητή Χριστόδουλο Στεφανάδη για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου κατά την ανάθεση του θέματος της διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Επίκουρο Καθηγητή Νικόλαο Δαγρέ για τη συνεργασία και στήριξη που μου πρόσφερε σε κάθε στάδιο εκπόνησης της παρούσας

διατριβής, όπως επίσης και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Γεράσιμο Σιάσο για τις πολύτιμες επιστημονικές συμβουλές του.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δάσκαλο μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Εμμανουήλ Βαβουρανάκη για την μακρόχρονη καθημερινή εκπαίδευση που μου παρέχει έως και σήμερα. Μέσα από την κορυφαία επιστημονική του κατάρτιση και το ακούραστο και ανήσυχο ερευνητικό του πνεύμα αποτελεί πρότυπο για εμένα τόσο εφαρμογής της ιατρικής επιστήμης, όσο και εφαρμογής των αρχών της ιατρικής ηθικής, της μεθοδικότητας στην σκέψη και της παροχής της βέλτιστης ποιότητας ιατρικών υπηρεσιών στους ασθενείς.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στον Αναπληρωτή Καθηγητή Θεόδωρο Παπαιωάννου για της πολύτιμες συμβουλές του, όπως επίσης και στους καρδιολόγους και ειδικευόμενους καρδιολόγους Καρμεν Μολντοβαν, Δημήτριο Βραχάτη, Μαρία Καριώρη και Μαρία Λάβδα για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξή τους στα διάφορα στάδια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Τέλος, ευχαριστώ το νοσηλευτικό και τεχνικό προσωπικό της Α' Καρδιολογικής Κλινικής, του ομώνυμου Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου και της Μονάδας Εμφραγμάτων για την άψογη και αδιάκοπη συνεργασία τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Εισαγωγή: Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία που συνδέουν την ανεπαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων με τα κλινικά μελλοντικά συμβάντα σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των στεφανιαίων αγγειογραφικών χαρακτηριστικών και του βαθμού αιμοπεταλιακής αναστολής δεν έχει διερευνηθεί διεξοδικά.

Υπόθεση: Υπόθεση της παρούσας μελέτης είναι ότι σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), μεγαλύτερο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο συνδέεται με μικρότερο βαθμό αναστολής των αιμοπεταλίων μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, τα επίπεδα της αναστολής των αιμοπεταλίων συσχετίζονται με την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μετά από PCI και τη μακροχρόνια πρόγνωση.

Μέθοδος: Σε διαδοχικούς ασθενείς που προσέρχονται ή παραπέμπονται λόγω STEMI και υποβάλλονται καθυστερημένα σε πρωτογενή αγγειοπλαστική σε χρόνο μεγαλύτερο από 2 ώρες μεταξύ της πρώτης ιατρικής επαφής και της διενέργειας της στεφανιογραφίας, υπολογίστηκε με τη χρήση της συσκευής VerifyNow η υπολειπόμενη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη (τιμές PRU). Επίσης εκτιμήθηκε αγγειογραφικά και κατηγοριοποιήθηκε το ενδοστεφανιαίο φορτίο θρόμβου (Grade A, B και C), η στεφανιαία ροή (TIMI flow) και η μυοκαρδιακή αιμάτωση (Myocardial blush). Τέλος, διενεργήθηκε μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών και καταγραφή κλινικών συμβάντων (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης).

Αποτελέσματα: Από το αρχικό δείγμα 320 ασθενών, 74 τελικά πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης της μελέτης (81% άνδρες, μέση ηλικία 60.9 ± 11.9). Βρέθηκε πως οι ασθενείς με μεγαλύτερο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά μικρότερο βαθμό αιμοπεταλιακής αναστολής, δηλαδή υψηλότερα επίπεδα PRU ($PRU=174.1 \pm 91.5$ για θρόμβο Grade A, $PRU=196.23 \pm 113.4$ για Grade B και $PRU=252.8 \pm 107.8$ για Grade C, $p=0.044$) με μια σημαντική γραμμική τάση αύξησης του PRU παράλληλα με την αύξηση του θρομβωτικού φορτίου. Επίπεδα $PRU > 251.5$ φάνηκε να προβλέπουν την παρουσία μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (Grade C) με ευαισθησία 57,9% και ειδικότητα 77,8%. Επίσης, ασθενείς με φυσιολογική ενδοστεφανιαία ροή και φυσιολογική μυοκαρδιακή αιμάτωση μετά την αγγειοπλαστική, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές PRU συγκριτικά με αυτούς με επηρεασμένη ενδοστεφανιαία ροή και μυοκαρδιακή αιμάτωση αντίστοιχα. Τέλος, στη μακροχρόνια παρακολούθηση (33 ± 19 μήνες), η ομάδα ασθενών με υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα αιμοπεταλίων ($PRU > 251.5$) παρουσίασε στατιστικά σημαντικά περισσότερα κλινικά συμβάντα (MACE) συγκριτικά με την ομάδα ασθενών χαμηλής δραστικότητας ($PRU < 251.5$) ($p=0.043$).

Συμπέρασμα: Φαίνεται πως μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται καθυστερημένα σε πρωτογενή αγγειοπλαστική λόγω STEMI, αυτοί με μεγαλύτερες τιμές PRU (υψηλή υπολειπόμενη αιμοπεταλιακή δραστικότητα), έχουν μεγαλύτερο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο, χειρότερη στεφανιαία ροή και χειρότερη μυοκαρδιακή άρδευση μετά την αγγειοπλαστική, με τιμή κατώφλι $PRU > 251.5$. Τέλος, οι ασθενείς που παρουσιάζουν $PRU > 251.5$ έχουν μεγαλύτερα ποσοστά μακροχρόνιας εκδήλωσης δυσμενών κλινικών συμβάντων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (Abstract)

Background: Despite the fact that there are many evidence connecting inadequate platelet inhibition with clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes, the possible correlation between specific coronary angiographic factors and the rate of the inhibition has not been thoroughly investigated yet.

Hypothesis: In the present study, we hypothesized that in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), greater intracoronary thrombus burden is connected with lower platelet inhibition after clopidogrel loading. Furthermore, the level of platelet inhibition is correlated with myocardial and coronary reperfusion after intervention, as well as with long-term clinical prognosis.

Methods: Consecutive patients who underwent a late primary PCI (>2h FMC-balloon) were considered eligible for the study. Residual platelet reactivity was measured with the VerifyNow point of care assay and expressed in PRU. The intracoronary thrombus burden was evaluated and categorized (Grade A, B και C), as well as the coronary flow (TIMI flow) and the myocardial perfusion (Myocardial blush). Finally, long-term follow-up was conducted and major clinical events were recorded (death, myocardial infarction, vascular cerebral event, coronary revascularization).

Results: 320 patients were initially considered eligible for the study. 74 patients who met the study criteria were finally included in the study and analyzed (81% male, mean age 60.9 ± 11.9). It was found that patients with greater intracoronary thrombus burden, have statistically significant lower platelet inhibition (expressed in higher PRU levels - $PRU=174.1 \pm 91.5$ for thrombus Grade A, $PRU=196.23 \pm 113.4$ for Grade

B and $PRU=252.8\pm 107.8$ for Grade C, $p=0.044$) with significant PRU increasing linear trend along with increasing thrombus burden. Levels of $PRU > 251.5$ seem to predict the presence of large thrombus burden (Grade C) with a sensitivity of 57.9% and specificity of 77.8%. Furthermore, patients with normal coronary flow and normal myocardial perfusion after PCI, have statistically significant lower PRU levels related to those with impaired flow and perfusion respectively. Finally, during long-term follow-up (33 ± 19 months), the group of patients with increased residual platelet reactivity ($PRU > 251.5$), had a statistically significant increased rate of major clinical events, in comparison to the group of decreased residual reactivity ($PRU < 251.5$) ($p=0.043$).

Conclusions: It seem that among patients who undergo an unexpected delayed primary PCI, due to STEMI, those with higher PRU values (high residual platelet reactivity), manifest greater intracoronary thrombus burden, worst coronary flow and worst myocardial perfusion after PCI, with cut-off values of $PRU > 251.5$. Finally, patients with PRU levels above 251.5, have greater rates of long-term major clinical events.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

1.1 Γενικά

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις σύγχρονες κοινωνίες. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης περισσότερα από 2 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, που αντιστοιχούν περίπου σε 40% των συνολικών θανάτων(1). Κύριος υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί η αθηροθρόμβωση. Σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της αθηροθρόμβωσης διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια. Μία σειρά πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ίδιων των αιμοπεταλίων, παραγόντων πήξης και διαφόρων συστατικών της αθηρωματικής πλάκας, οι οποίες εκδηλώνονται κατά τη ρήξη αυτής, οδηγούν τελικά, όπως θα αναφερθεί σε επόμενο κεφάλαιο, στην εκδήλωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ).

Τα αιμοπετάλια αποτελούν μικρά κυτταρικά θραύσματα με σαφές σχήμα ,απύρηντα κύτταρα, διαμέτρου 2-3 μm τα οποία παράγονται στο μυελό των οστών από το θρυμματισμό πρόδρομων μεγακαρυοκυττάρων. Η διάρκεια ζωής των κυκλοφορούντων στο αίμα αιμοπεταλίων είναι 7 έως 10 ημέρες. Η θρομβοποιητίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, συνδέεται με τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια και διεγείρει τον μηχανισμό παραγωγής αυτών. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ομαλός (150 έως 400 $10^6/\text{mL}$ αίματος), τα επίπεδα της ορμόνης στον ορό του αίματος παραμένουν χαμηλά. Εάν αντίθετα μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα της θρομβοποιητίνης αυξάνονται, έτσι ώστε να διεγερθεί η παραγωγή αιμοπεταλίων(2,3).

1.2 Παθοφυσιολογία

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην αιμόσταση και αποτελούν φυσική πηγή πολλών αυξητικών παραγόντων. Η έκθεση στον ενδαγγειακό χώρο συστατικών της υπενδοθηλιακής στιβάδας, όπως ο παράγοντας von Willebrand (vWF) και το κολλαγόνο, έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώρισή τους από τους υποδοχείς της αιμοπεταλιακής μεμβράνης και τελικά την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα σημεία απώλειας της συνέχειας του ενδοθηλίου. Η προσκόλληση επάγει με τη σειρά της την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη ενδοκυττάρων μεταβολικών οδών στα αιμοπετάλια οδηγώντας στην ενεργοποίησή τους (activation). Το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η συσσώρευσή τους διαμέσου γεφυρών ινωδογόνου, το οποίο προσδέεται παρουσία Ca^{+2} στον ενεργοποιημένο αιμοπεταλιακό γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα IIb/IIIa. Παράλληλα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν βιολογικά δραστικούς παράγοντες όπως χημειοκίνες, κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες καθώς και διεγέρτες των ίδιων των αιμοπεταλίων, όπως διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), θρομβίνη, θρομβοξάνη A_2 (TxA_2), σεροτονίνη και κολλαγόνο, οι οποίοι ενισχύουν περαιτέρω την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση και συσσώρευση. Κάποιοι από τους βιοδραστικούς αυτούς παράγοντες, όπως το ADP, είναι αποθηκευμένοι σε ενδοκυττάρια κοκκία, ενώ άλλοι σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης(4-7).

ADP

Σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαδραματίζει το ADP, το οποίο δρα συνδεδεμένο σε δυο πουρινεργικούς υποδοχείς, τους P2Y1 και P2Y12 της αιμοπεταλιακής μεμβράνης. Οι υποδοχείς αυτοί δρουν συνεργικά στην ενεργοποίηση

και συσώρευση τους. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του πρώτου έχει ως συνέπεια την αρχική αναστρέψιμη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ η ενεργοποίηση του P2Y₁₂ οδηγεί στην παρατεινόμενη ενεργοποίηση και συσώρευση των αιμοπεταλίων. Ο υποδοχέας P2Y₁₂ έχει κρίσιμο ρόλο στην ενίσχυση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων που επάγεται και από άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης της TXA₂ και της θρομβίνης. Η ADP συμβάλλει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και κατά τη διάρκεια της προστατευτικής αιμόστασης, στον αρχικό σχηματισμό της στιβάδας των αιμοπεταλίων, αλλά, και στην παθολογική θρόμβωση, όταν σχηματίζεται ο πλούσιος σε αιμοπετάλια αποφρακτικός θρόμβος(8).

TXA₂

Η TXA₂ απελευθερώνεται από τα ήδη προσκολλημένα αιμοπετάλια και ενισχύει την προσκόλληση τους καθώς προσδέεται στους υποδοχείς TP_α και TP_β. Η TXA₂ παράγεται από το αραχιδονικό οξύ μέσω ενζυμικής μετατροπής από την COX-1 και τη συνθετάση της θρομβοξάνη. Η πρόσδεση της TXA₂ στους TP υποδοχείς, οδηγεί στην αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων, και στην ενίσχυση της ανάκτησης και της συσώρευσης των αιμοπεταλίων στο αρχικό αιμοστατικό έμβολο. Ο σημαντικότερος ρόλος της TXA₂ που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και συσσωρεύεται στα σημεία της ρήξης του αθηρώματος, θεωρείται η συγκέντρωση των μικροαγγείων εμποδίζοντας τη ροή του αίματος. Τέλος, η TXA₂ ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια κατά τη διάρκεια της προστατευτικής αιμόστασης, αλλά και στη διαδικασία σχηματισμού του παθολογικού θρόμβου(9).

Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη είναι ένας αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, ο οποίος προσδέεται στους 5HT-2 υποδοχείς και ενισχύει την απάντηση των αιμοπεταλίων, διεγείρωντας την αλλαγή σχήματος και βοηθώντας τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης. Μπορεί επίσης να έχει προπηκτικό ρόλο, υποκινώντας την κατακράτηση των πηκτικών πρωτεϊνών στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου(10-12).

Κολλαγόνο

Το υποενδοθηλιακό ινώδες κολλαγόνο είναι ένα ισχυρό θρομβογενές υπόστρωμα. Οι γλυκοπρωτεϊνικοί υποδοχείς GB Iba και GB IIb/IIIa αλληλεπιδρούν έμμεσα με το κολλαγόνο μέσω του vWF. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων διαμεσολαβείται από τον vWF, ο οποίος συνδέεται με το κολλαγόνο υπό την αλληλοεπίδραση με τον GP Iba. Αυτή η αλληλοεπίδραση οδηγεί σε ενεργοποίηση του GB IIb/IIIa, ο οποίος δεν μπορεί να προσδεθεί με τα μόρια του σε ανενεργή μορφή. Ακολούθως, σε σταθερό vWF το αιμοπετάλιο προσκολλάται(13,14).

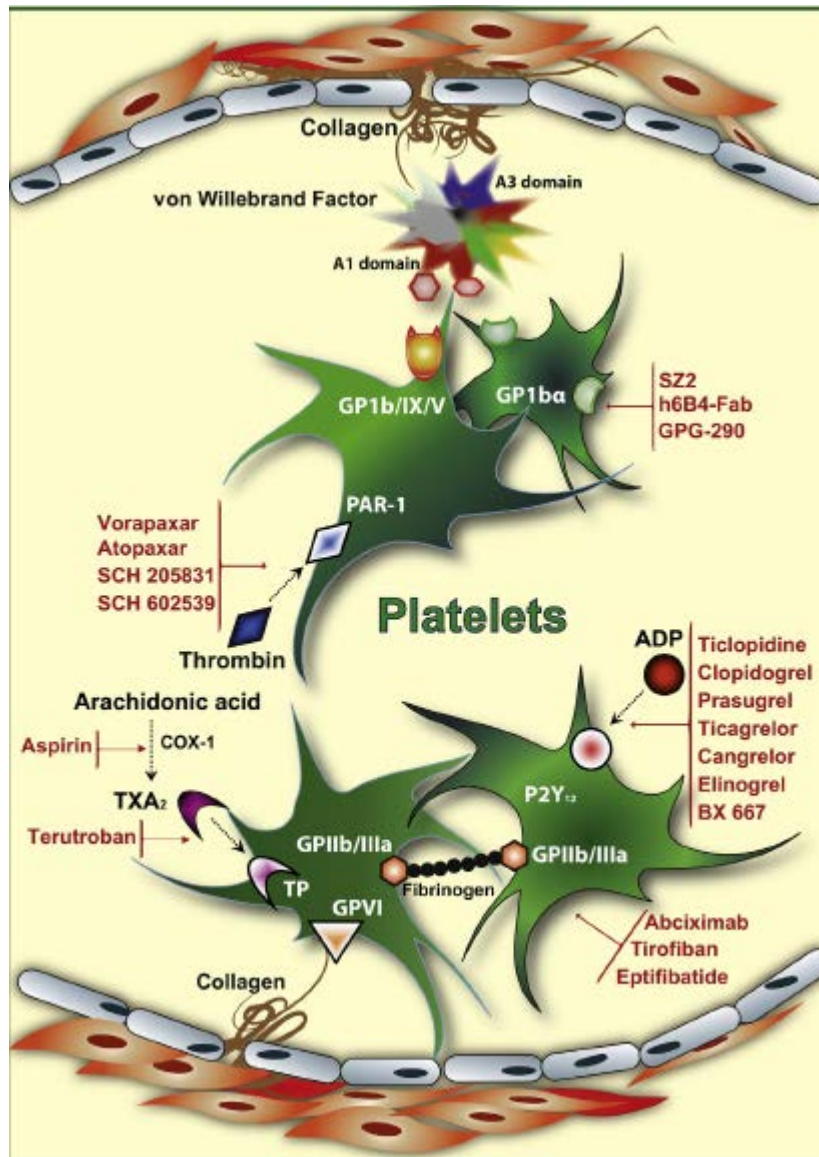
Θρομβίνη

Η θρομβίνη είναι πολύ ισχυρός αγωνιστής των αιμοπεταλίων, καθώς τα ενεργοποιεί σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (χαμηλότερες από εκείνες που απαιτούνται για την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαμέσου της θρομβίνης, συμβάλλει στη παθολογική θρόμβωση μέσω του σχηματισμού ενός πλούσιου σε αιμοπετάλια αποφρακτικού θρόμβου, καθώς προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι μπορεί να μην απαιτείται για την προστατευτική αιμόσταση. Πιο σημαντική για την αιμόσταση, είναι η μεσολάβηση της θρομβίνης για τη διάσπαση του ινοδογώνου σε ινώδες, παρά η μεσολάβησή της για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η θρομβίνη ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια προσδεμένη στον υποδοχέα PAR-1 που βρίσκεται στην επιφάνεια τους,

διαχωρίζοντάς τον υποδοχέα και εκθέτοντας το προσδεμένο μόριο που δεσμεύεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα. Ο PAR-1 είναι ο κύριος υποδοχέας θρομβίνης στα ανθρώπινα αιμοπετάλια, δεδομένου ότι ο υποδοχέας PAR-4 απαιτεί υψηλότερες συγκεντρώσεις θρομβίνης για να ενεργοποιηθεί. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η διέγερσή τους για συσσώρευση από τον υποδοχέα PAR-1, χαρακτηρίζεται από διάφορες διαδικασίες που οδηγούν σε σχηματισμό θρόμβου(15-18).

Η τελική οδός για όλα τα παραπάνω μέσα ενεργοποίησης είναι η ενεργοποίηση της γλυκοπρωτεΐνης GP IIb/IIIa του αιμοπεταλίου, καθώς είναι ο κύριος υποδοχέας για την προσκόλληση και συσσώρευση αυτών. Μετά από την ενεργοποίησή του, ο υποδοχέας GP IIb/IIIa μεσολαβεί για τη συσσώρευση και την εξάπλωση των αιμοπεταλίων στην εκτεθειμένη εξωκυττάρια ουσία του τραυματισμένου αγγειακού τοιχώματος με τη βοήθεια γεφυρών ινωδογόνου. Το ινωδογόνο παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της σταθερότητας του θρόμβου δημιουργώντας γέφυρες μεταξύ των αιμοπεταλίων στα σημεία του υποδοχέα GP IIb/IIIa. Τέλος, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μεγιστοποιεί περαιτέρω τη διαδικασία γένεσης θρομβίνης, η οποία έχει ήδη πυροδοτηθεί από την έκθεση ιστικού παραγοντα (Tissue Factor, TF) στον ενδαγγειακό χώρο(19-21).

Τα παραπάνω παθοφυσιολογικά μονοπάτια αποτελούν στόχους εφαρμογής φαρμακευτικών σχημάτων και διαχρονικό αντικείμενο έρευνας προκειμένου να αντιμετωπισθεί το φαινόμενο της ανεπιθύμητης θρόμβωσης και ως αποτέλεσμα αυτού, η πληθώρα των επικίνδυνων και συχνά θανατηφόρων καταστάσεων που αυτή συνεπάγεται(22,23).



Εικόνα 1. Υποδοχείς που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, καθώς και σημεία σύνδεσης των αναστολέων των αιμοπεταλίων.

1.3 Αναστολή αιμοπεταλίων

Η αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είναι δυνατόν να τροποποιήσει όλες τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες στις οποίες αυτά

συμμετέχουν. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έχει αποδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών. Παρόλα αυτά, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή αφού πρέπει να διατηρηθεί μια κρίσιμη και λεπτή ισορροπία μεταξύ της αντιθρομβωτικής δράσης και του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Έτσι, το ιδανικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο θα πρέπει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Προβλέψιμο φαρμακοδυναμικό προφίλ ώστε να μην χρειάζεται εργαστηριακή παρακολούθηση
- Ταχεία έναρξη και παύση της δράσης
- Ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση και παράλληλα μικρό αιμορραγικό κίνδυνο
- Εύκολη χορήγηση
- Ελάχιστες κατά το δυνατό αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα
- Χαμηλό κόστος

Με βάση τα παραπάνω, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για την **από του στόματος** αναστολή των αιμοπεταλίων και την αντιμετώπιση της αθηροθρόμβωσης είναι τα εξής:

Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη (ΑΣΟ) είναι μη αναστρέψιμος αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης -1 (COX-1), και εμποδίζει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων παρεμποδίζοντας την παραγωγή της TXA₂ από το αραχιδονικό οξύ. Η από του στόματος χορήγηση της, καθιστά την ασπιρίνη δραστική εντός 60 λεπτών. Η COX-1 ανασυντίθεται ταχέως από τα εμπύρνηνα κύτταρα (όπως τα ενδοθηλιακά) και για το λόγο αυτό η δράση της σε αυτά διαρκεί λίγο χρονικό διάστημα. Αντίθετα η επίδραση της ασπιρίνης στα

αιμοπετάλια (απύρρηνα κύτταρα) διαρκεί όσο η ζωή των αιμοπεταλίων (7-10ημέρες). Αρκετές είναι οι μελέτες που τεκμηριώνουν τα οφέλη της ΑΣΟ σε ασθενείς με ΟΣΣ, σε εκείνους που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική, ως δευτερογενής πρόληψη, αλλά και ως πρωτογενής πρόληψη σε διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, η ΑΣΟ αύξησε τις αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα, και άλλες εξωκράνιες αιμορραγίες κατά 50% περίπου σε σχέση με τους ασθενείς ελέγχου (controls)(24-28).

Ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12

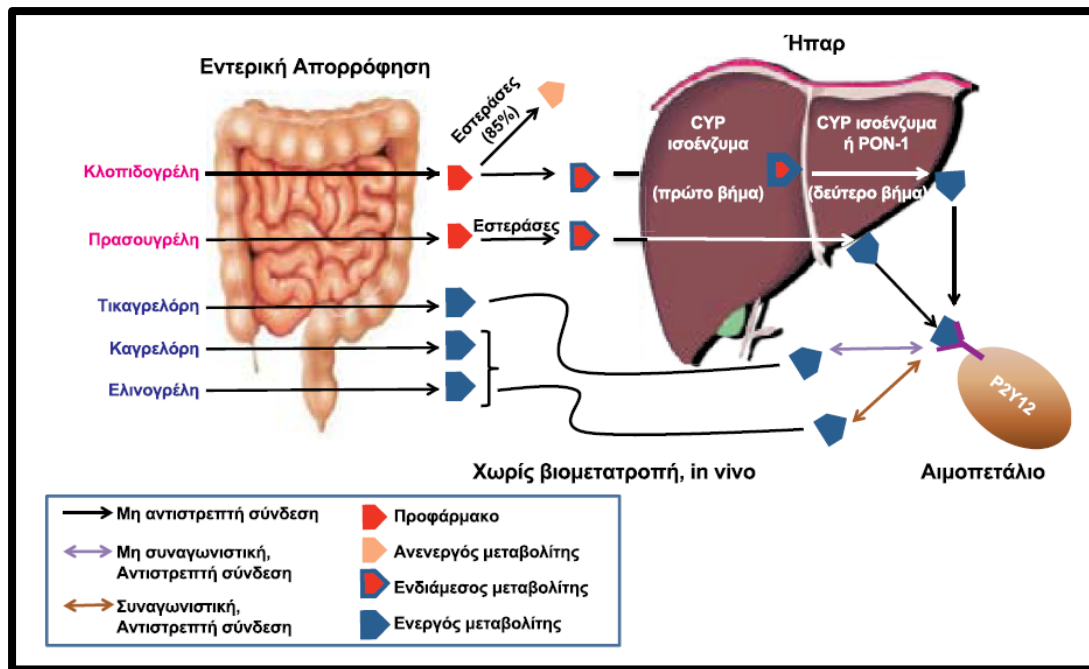
Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12 του ADP είναι τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα σήμερα (μαζί με την ασπιρίνη) αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα P2Y12 οδηγεί στην ισχυρή, μη αντιστρεπτή ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από το ADP. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12 που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη είναι η κλοπιδογρέλη και τα τελευταία χρόνια οι νεότεροι παράγοντες, πρασουγρέλη και τικαγρελόρη. Ο πρώτος χρονικά ανταγωνιστής ήταν η τικλοπιδίνη, της οποίας όμως η χρήση έχει σήμερα σημαντικά περιοριστεί λόγω των διαφόρων επιπλοκών(8,29).

Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη είναι προφάρμακο και ενεργοποιείται στον ενεργό της μεταβολίτη από ένζυμα που βρίσκονται στο κυτόχρωμα P450 (CYP-450). Μετά την απορρόφηση, το 85% αδρανοποιείται από εστεράσες και μόνο το 15% παραμένει για ενεργοποίηση στον ενεργό του μεταβολίτη διαμέσου διαφόρων ισομορφών του κυτοχρώματος P450, κυρίως του CYP2C19 αλλά και των CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ενεργού μεταβολίτη

ύστερα από μεμονωμένη ή και επαναλαμβανόμενη χορήγηση κλοπιδογρέλης είναι 8ώρες. Ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός μη αντιστρεπτός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂, ο οποίος σχηματίζει διθειλιδικούς δεσμούς με κατάλοιπα σερίνης του μορίου του υποδοχέα με αποτέλεσμα τη μη αντιστρεπτή αναστολή της σύνδεσης του ADP στο συγκεκριμένο υποδοχέα(30-32).

Η αναστολή της πρόσδεσης του ADP στον υποδοχέα P2Y₁₂ από το μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων c-AMP στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων, η οποία μεταξύ των άλλων επάγει την φωσφορυλίωση της αγγειοδιασταλτικής φωσφοπρωτεΐνης VASP, με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης των υποδοχέων IIb/IIIa και συνεπώς την παρεμπόδιση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η μέγιστη ανασταλτική δράση της κλοπιδογρέλης επιτυγχάνεται σε 24ώρες μετά από χορήγηση 75mg, σε 6ώρες μετά από χορήγηση 300mg και σε 2ώρες μετά από δόση φόρτισης 600mg. Με δεδομένο ότι το 10% των αιμοπεταλίων του αίματος ανανεώνονται καθημερινά, σε 5 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της κλοπιδογρέλης το 50% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων θα είναι πλήρως λειτουργικά και ικανά να εξασφαλίσουν αποτελεσματική αιμόσταση(33,34).



Εικόνα 2. Μεταβολισμός των ανταγωνιστών του υποδοχέα P2Y12 του ADP

Πρασουγρέλη

Η πρασουγρέλη είναι τρίτης γενιάς θειενοπυριδίνη και είναι επίσης προφάρμακο. Όπως συμβαίνει και με την κλοπιδογρέλη, ο ενεργός μεταβολίτης της πρασουγρέλης συνδέεται ομοιοπολικά με τον υποδοχέα P2Y12 προκαλώντας μη αντιστρεπτή αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από το ADP. Η πρασουγρέλη έχει ισχυρότερη και ταχύτερη δράση από την κλοπιδογρέλη και αυτό οφείλεται κυρίως στο διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ της, δηλαδή την ταχύτερη μεταβολική ενεργοποίηση διαμέσου του CYP450 στο ήπαρ και τη γρηγορότερη εμφάνιση υψηλότερων συγκεντρώσεων του δραστικού μεταβολίτη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Το μέγιστο της συγκέντρωσης του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 30min από την χορήγηση του

φαρμάκου. Η χορήγηση του φαρμάκου δοκιμάστηκε σε κλινικές μελέτες με θετικά αποτελέσματα που παρουσιάζονται σε παρακάτω κεφάλαιο(35-38).

Τικαγρελόρη

Η τικαγρελόρη είναι ένας νέος, ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂. Πρόκειται για ένα μέλος μιας νέας κατηγορίας αναστολέων του αιμοπεταλιακού υποδοχέα P2Y₁₂ (cyclopentyl-triazolo-pyrimidines, CPTP). Η τικαγρελόρη διαφοροποιείται από τις θειενοπυριδίνες ως προς τον μηχανισμό δράσης της διότι προκαλεί αντιστρεπτή αναστολή του P2Y₁₂ συνδεδεμένη μη ομοιοπολικά σε διαφορετική θέση από αυτήν στην οποία συνδέονται οι θειενοπυριδίνες, συνεπώς δεν επηρεάζει τη σύνδεση του ADP στον υποδοχέα (μη συναγωνιστική αναστολή). Η τικαγρελόρη χορηγείται από το στόμα σε ενεργό μορφή, απορροφάται γρήγορα από τον γαστρεντερικό σωλήνα και συνδέεται άμεσα στον αιμοπεταλιακό υποδοχέα χωρίς να χρειαστεί προηγούμενη ενεργοποίηση. Αποικοδομείται στο ήπαρ με τη δράση των ισομορφών του CYP450, CYP3A4/5, έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7-8 ώρες και απεκκρίνεται κυρίως διαμέσου της χοληφόρου οδού. Η αποικοδόμηση της τικαγρελόρης οδηγεί στην παραγωγή τόσο αδρανών, όσο και ενεργών μεταβολιτών όπως είναι ο AR-C124910XX, ο οποίος έχει χρόνο ημίσειας ζωής 10 ώρες και συμβάλει κατά 30-40% στη συνολική αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης. Η χορήγησή της (180mg δόση φόρτισης, 90mg x 2 ημερησίως δόση συντήρησης) επιφέρει γρηγορότερη και ισχυρότερη αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, η οποία όμως αντιστρέφεται γρηγορότερα σε σχέση με την κλοπιδογρέλη μετά τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου. Όπως και με την πρασουγρέλη, έτσι και η τικαγρελόρη δοκιμάστηκε σε κλινικές μελέτες με θετικά αποτελέσματα που παρουσιάζονται σε παρακάτω κεφάλαιο(39-43).

1.4 ‘Αντίσταση’ στην κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη αναστέλλει την ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω επιλεκτικού και μη αναστρέψιμου αποκλεισμού του υποδοχέα P2Y₁₂. Η χορήγηση συνδυασμού κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) και σε αυτούς που έχουν υποβληθεί σε διαδερμική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent (PCI). Παρόλα αυτά, πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι υπάρχει μια μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών ως προς την αντιαιμοπεταλιακή αποτελεσματικότητα των από του στόματος χορηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, όπως αυτή διαπιστώνεται με τη χρήση διαφόρων εργαστηριακών μεθόδων. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές ένα ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εμφανίζουν αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργότητα και οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για ένα νέο θρομβωτικό επεισόδιο. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το φαινόμενο της αντίστασης έχει περιγραφεί κυρίως για την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη, ενώ πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι πιθανώς υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση και σε νεώτερα αντιαιμοπεταλιακά, όπως η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη(44-47).

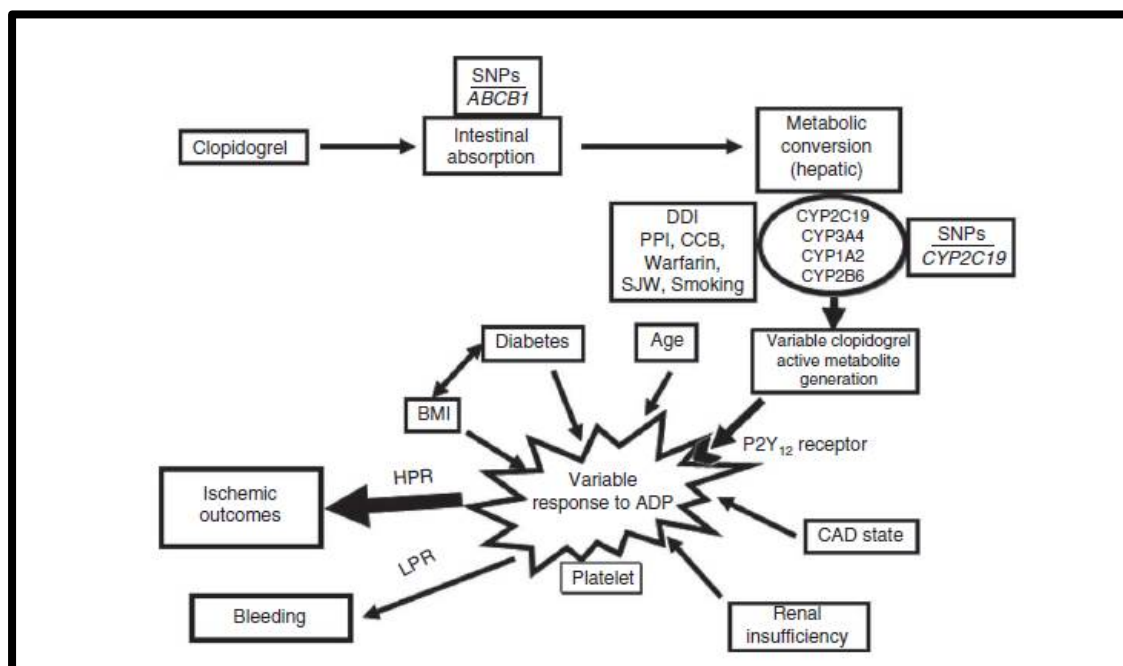
Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια ως προς την αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει επικεντρωθεί στην κλοπιδογρέλη και στις κλινικές εκδηλώσεις που αυτή συνεπάγεται. Ως αντίσταση στην κλοπιδογρέλη ορίζεται η αποτυχία του μορίου να αναστείλει τον στόχο της δράσης του. Η ύπαρξη αντίστασης στην κλοπιδογρέλη εκδηλώνεται καλύτερα με την ένδειξη υπολειπόμενης δραστηριότητας του υποδοχέα P2Y₁₂ μετά από χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, κάτι που επιτυγχάνεται με την μέτρηση της μεσολαβούμενης από το ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων πριν και μετά την θεραπεία. Μελέτες δραστηριότητας

των αιμοπεταλίων έχουν δείξει ότι κατά μέσο όρο το 25% των ασθενών (ακόμα και έως 50%, αναλόγως τον τρόπο μέτρησης) παρουσιάζουν υψηλή δραστικότητα των αιμοπεταλίων παρά την αγωγή. Ισχυρά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η δημιουργία ποικιλότητας και ανεπαρκών ενεργών μεταβολιτών του φαρμάκου είναι η κύρια εξήγηση για την μεγάλη διακύμανση στην ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη και την ανενεργότητα αυτής που συχνά παρατηρείται(48-50).

Παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την ποικιλομορφία της ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη περιλαμβάνουν τόσο κλινικούς, όσο και γενετικούς, καθώς και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Οι κλινικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τον υψηλό δείκτη μάζας σώματος, τη νεφρική ανεπάρκεια, την ηλικία, την καρδιακή ανεπάρκεια, την φλεγμονή και το κάπνισμα. Επίσης φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, όπως αυτές με ανταγωνιστές ασβεστίου, ανταγωνιστές αντλίας πρωτονίων (omeprazole, esomeprazole) και αντιμυκητιασικά φάρμακα, έχουν ενοχοποιηθεί για την διακύμανση στην ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη. Τέλος, καθώς ο μεταβολισμός του φαρμάκου απαιτεί ηπατική βιοενεργοποίηση, γενετικοί πολυμορφισμοί του ισοένζυμου CYP φαίνεται ότι παίζουν ρόλο. Συγκεκριμένα την σημαντικότερη επίδραση έχει φανεί ότι έχει ο πολυμορφισμός CYP2C19, όπως επίσης έχουν συσχετιστεί και πολυμορφισμοί, όπως CYP3A4 και CYP3A5, οι οποίοι παίζουν ζωτικό ρόλο στην δημιουργία του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Τέλος, γενετικοί πολυμορφισμοί του ABC1, όπως επίσης των υποδοχέων IIb/IIIa και Ia/IIa και P2Y12 φαίνεται ότι σχετίζονται με το φαινόμενο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη(51).

Ασθενείς με τον πολυμορφισμό CYP2C19*2 ή τον ABC1 έχουν χαμηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα. Μικρότερη αναστολή των

αιμοπεταλίων και συνεπώς μεγαλύτερο κίνδυνο ενός νέου θρομβωτικού επεισοδίου μετά από ΟΣΣ ή PCI. Αντίθετα, ασθενείς που εμφανίζουν τον πολυμορφισμό CYP2C19*17 έχουν αυξημένα επίπεδα του μεταβολίτη, αυξημένη αναστολή του P2Y₁₂ και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο(52-57).



Εικόνα 3: Ποικιλία παραγόντων, καθώς και κλινικών συμβαμάτων που επηρεάζουν τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλοπιδογρέλη.

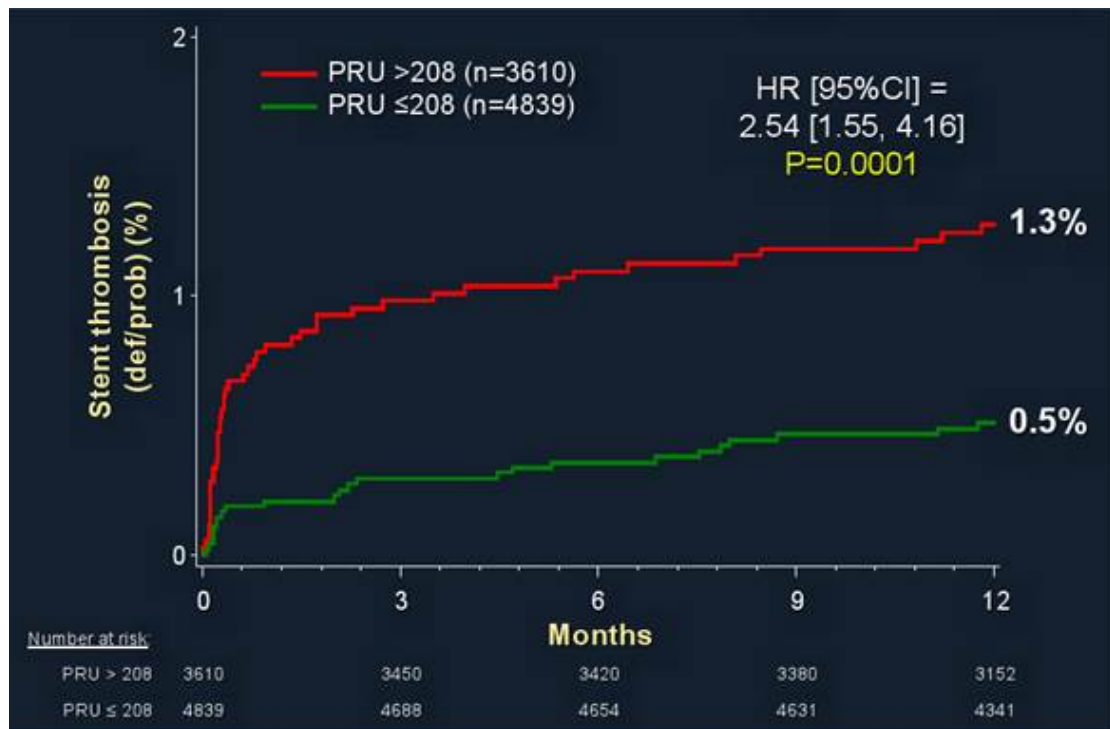
‘Αντίσταση’ στην κλοπιδογρέλη και κλινική έκβαση

Μετά την πρώτη περιγραφή της φτωχής απάντησης στη χορήγηση κλοπιδογρέλης, ένας μεγάλος όγκος δεδομένων έχει περιγραφεί και δημοσιευτεί. Πληθώρα μελετών έχουν αναδείξει μια καθαρή συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης απάντησης στη χορήγηση κλοπιδογρέλης και σε βραχυπρόθεσμα θρομβωτικά επεισόδια. Ισχυρή συσχέτιση έχει βρεθεί μεταξύ φτωχής απάντησης στην κλοπιδογρέλη και οξείας και υποξείας θρόμβωσης του stent. Επίσης σε πληθώρα μελετών έχειδειχτεί ότι μια μοναδική μέτρηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με light transmitted aggregometry (LTA) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσα ή προγραμματισμένη PCI μπορεί να προβλέψει τα δυσμενή συμβάντα. Παρόμοιες συσχετίσεις έχουνδειχτεί και με άλλους τρόπους μέτρησης της αντίστασης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Επίσης μελέτες έχουν αναδείξει διάφορα όρια επίδρασης αποκλεισμού του υποδοχέα P2Y₁₂, πάνω από τα οποία φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με θρομβωτικά επεισόδια, ενώ κάτω από αυτά υπάρχει αύξηση των αιμορραγιών(58,59).

Πρωταρχικές μελέτες, όπως αυτή των Marcucci και συνεργατών μελέτησε προοπτικά δείγμα 683 ασθενών με ΟΣΣ που θα υποβάλλονταν σε PCI. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης 600mg κλοπιδογρέλης και δόση διατήρησης 75mg ημερησίως. Η υπόθεση ήταν, αν η υψηλή υπολειπόμενη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοπιδογρέλη, θα μπορούσε να προβλέψει την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα και ανάγκη επαναιμάτωσης του αγγείου). Στους 12 μήνες παρακολούθησης, όσοι βρέθηκαν να έχουν υψηλή υπολειπόμενη αντιδραστικότητα (cut-off ≥ 240 PRU) ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου (HR 2,55, 95% CI, 1,08 to 6,07, p=0,034) και μη θανατηφόρο έμφραγμα του

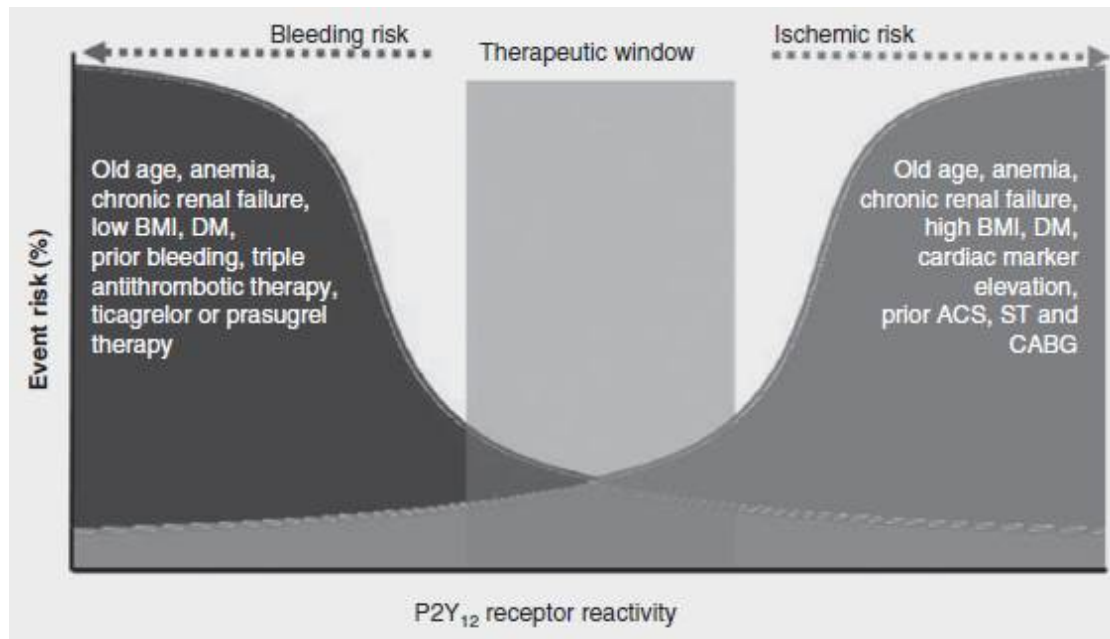
μυοκαρδίου (HR 3,36, 95% CI, 1,49 to 7,58, p=0,004)(60). Μελέτες με παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν από τους Price και συνεργάτες, καθώς και τους Patti και συνεργάτες(61,62).

Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, όπως η GRAVITAS, τυχαιοποίησαν ασθενείς με υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα αιμοπεταλίων (PRU>235) να λάβουν είτε την συνήθη αγωγή με κλοπιδογρέλη μετά από PCI, είτε διπλάσια δόση αυτής με 150mg για 6 μήνες. Ο διπλασιασμός της δοσολογίας δεν οδήγησε σε μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου θρόμβωσης στους 6 μήνες(63). Μετέπειτα, στη μελέτη ARCTIC, 2440 ασθενείς μετά από PCI, τυχαιοποιήθηκαν να ακολουθήσουν είτε μια θεραπευτική στρατηγική προσαρμογής της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη μετρούμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων, είτε στη συνήθη πρακτική χωρίς μέτρηση της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη. Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο θρομβωτικών επεισοδίων δεν διέφερε στις δύο ομάδες(64). Τέλος η μεγάλη μελέτη ADAPT-DES μελέτησε >8500 ασθενείς (~50% με ΟΣΣ), στους οποίους μετρήθηκε η δραστικότητα των αιμοπεταλίων και βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση της υψηλής υπολειπόμενης δραστικότητας των αιμοπεταλίων μετά λήψη κλοπιδογρέλης με την αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης του stent στις 30 ημέρες(65). Η συσχέτιση αυτή ήταν πιο έκδηλη και ισχυρή μεταξύ των ασθενών με ΟΣΣ συγκριτικά με αυτούς που έπασχαν από σταθερή στεφανιαία νόσο. Παρόλα αυτά, η δυνατότητα της δραστικότητας των αιμοπεταλίων να προβλέψει την ολική θνητότητα στη μελέτη-καταγραφή αυτή ήταν σχετικά μειωμένη.



Εικόνα 4: ADAPT-DES trial. Συσχέτιση της ‘αντίστασης’ στην κλοπιδογρέλη (PRU units) με την θρόμβωση του stent στο πρώτο έτος.

Με βάση τα παραπάνω και την πληθώρα μελετών που έχει διεξαχθεί σχετικά με την κλινική συσχέτιση υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων μετά λήψη κλοπιδογρέλης και κλινικών συμβαμάτων, φαίνεται ότι υπάρχει ένα θεραπευτικό παράθυρο υπολειπόμενης λειτουργικότητας του υποδοχέα P2Y12 πάνω από το οποίο εκτοξεύεται σημαντικά ο ισχαιμικός κίνδυνος, ενώ κάτω από αυτό φαίνεται να αυξάνεται ο αιμορραγικός. Κλινικό ζητούμενο είναι η διατήρηση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε ένα τέτοιο εύρος λειτουργικότητας του υποδοχέα που εξασφαλίζει τα βέλτιστα κλινικά αποτελέσματα.



Εικόνα 5: Θεραπευτικό παράθυρο για την αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂.

1.5 Μέτρηση δραστηριότητας αιμοπεταλίων

Τα τελευταία χρόνια, η εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων έχει γίνει σταδιακά όλο και πιο αναγκαία σε μια πληθώρα κλινικών καταστάσεων. 1) για την αναγνώριση ασθενών με αιμορραγικές διαταραχές. 2) για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. 3) για την αξιολόγηση της περιεπεμβατικής αιμόστασης. 4) στην ιατρική των μεταγγίσεων. Λόγω της πληθώρας των λειτουργιών των αιμοπεταλίων, διαφορετικές μεθοδολογίες εκτίμησής τους, έχουν αναπτυχθεί. Έτσι, υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι δοκιμασιών για τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, οι οποίοι διαφέρουν ως προς την πολυπλοκότητα της μεθοδολογίας τους. Οι διάφορες μέθοδοι που αξιολογούν την λειτουργία των αιμοπεταλίων, περιστρέφονται γύρω από τη μέτρηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, την αντιδραστικότητά τους, τη μέτρηση έκφρασης των υποδοχέων τους, τη μέτρηση απελευθέρωσης παραγόντων κατά την ενεργοποίηση τους, καθώς και την ενδοκυττάρια σηματοδότηση. Επιπρόσθετα από το μεγάλο εύρος συσκευών και μεθόδων που υπάρχουν, λόγω του γεγονότος ότι τα αιμοπετάλια είναι κύτταρα που μπορεί εύκολα να ενεργοποιηθούν κατά την αιμοληψία, ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων πριν την ανάλυση μπορεί να προκαλέσει ψευδή αποτελέσματα (artifacts), επηρεάζοντας τις διάφορες αιμοπεταλιακές λειτουργίες. Ως εκ τούτου, απαιτείται υψηλή εμπειρία προκειμένου να πραγματοποιηθεί έλεγχος λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.

Παρόλο που δεν υπάρχει συγκεκριμένος ορισμός για τη μη ανταπόκριση ή την αντίσταση στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι ασθενείς σε αυτές τις καταστάσεις. Στην δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι ορισμοί που έχουν δοθεί για την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, βασίζονται στις διαφορετικές

μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες. Βάσει εργαστηριακών εξετάσεων ο ορισμός της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη ποικίλει ανάλογα με τις διαφορετικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση της υπολειμματικής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και τις διαφορετικές τιμές ουδού που επιλέγονται. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εφαρμοσιμότητα, αλλά και η αναπαραγωγιμότητα των μεθόδων μέτρησης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μεθόδων. Εν συνεχεία παρουσιάζονται οι βασικότερες αρχές και χαρακτηριστικά των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων μεθόδων ελέγχου της αιμοπεταλιακής λειτουργίας(66-68).

Light Transmitted Aggregometry (LTA)

Η μέτρηση συσσώρευσης με διαπερατότητας φωτός (LTA), αποτελεί την πιο κλασική μέθοδο μέτρησης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων. Συχνά αναφέρεται ως η μέθοδος εκλογής (gold standard method). Η LTA χρησιμοποιεί μια οπτική συσκευή, που μετράει τον ρυθμό και την έκταση της αλλαγής στη διαπερατότητα του φωτός, που προκαλείται καθώς τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται σε ένα δείγμα ολικού αίματος. Η δοκιμασία αυτή προσδιορίζει το επίπεδο λειτουργίας των αιμοπεταλίων, σε απάντηση από μια ποικιλία αγωνιστών, καθώς όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, υπάρχουν διάφορες οδοί μέσω των οποίων δρουν τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Τα δείγματα αίματος με τα υπό αναστολή αιμοπετάλια, θα δείξουν χαμηλά επίπεδα διαπερατότητας του φωτός, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά σε λειτουργία αιμοπετάλια, τα οποία συναθροίζονται φυσιολογικά. Η δοκιμασία αυτή έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ωστόσο, η δοκιμασία LTA είναι κουραστική, απαιτεί αρκετό χρόνο και εξειδικευμένο προσωπικό, σε σύγκριση με άλλες, γρήγορες

δοκιμασίες (point of care assays), που είναι απλές, λιγότερο κοπιαστικές και χρονικά αποδοτικές(69,70).

PFA-100

Το σύστημα PFA-100 (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Germany) προσομοιώνει την υψηλή διατμητική λειτουργία των αιμοπεταλίων εντός των δοκιμαστικών φυσιγγίων (cartridges). Είναι μια απλή και γρήγορη δοκιμασία, καθώς απαιτείται μοναχά ένα μικρό δείγμα αίματος. Το σύστημα PFA-100 χρησιμοποιεί αγωνιστές όπως την επινεφρίνη ή το ADP, για να μιμηθεί τις υψηλές διατμητικές δυνάμεις στα αιμοπετάλια. Η δοκιμασία αυτή αναφέρετε στη λειτουργία των αιμοπεταλίων ως “χρόνος κλεισίματος”, καθώς είναι ο χρόνος που χρειάζονται τα αιμοπετάλια για να κλείσουν ένα άνοιγμα στη μεμβράνη, επικαλυμμένο με κολλαγόνο/επινεφρίνη ή κολλαγόνο/ADP. Επειδή η κλοπιδογρέλη δεν επηρεάζει τον χρόνο κλεισίματος με κολλαγόνο/επινεφρίνη, χρησιμοποιείται κολλαγόνο/ADP για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της. Παρόλα αυτά, αυτή η δοκιμασία δεν έχει φανεί να έχει σημαντική συσχέτιση με τις άλλες δοκιμασίες όπως την μέτρηση συσσώρευσης με διαπερατότητας φωτός(LTA), την vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP), ή το Verify Now®(71,72).

VASP phosphorylation κυτταρομετρία ροής

Η μέτρηση της κατάστασης φωσφορυλίωσης της VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein), χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής, αποτελεί μία μέθοδο ειδική για τον υποδοχέα P2Y₁₂ και για την εκτίμηση της αναστολής του ADP-υποδοχέα. Η φωσφορυλίωση VASP αποτελεί το δεύτερο διαδοχικό μήνυμα στο μονοπάτι μετά την ενεργοποίηση του P2Y₁₂ υποδοχέα, το οποίο ρυθμίζεται από κινάσες και

φωσφατάσες ανάλογα με τη δραστικότητα του υποδοχέα. Σε περίπτωση ενεργοποίησης του υποδοχέα, η δραστικότητα του ενζύμου αδενυλ-κυκλάση μειώνεται, οδηγώντας σε αποφωσφορυλίωση του VASP (VASP: ενεργός κατάσταση). Έτσι, ο λόγος αποφωσφορυλιωμένου προς φωσφορυλιωμένου VASP αποτελεί ένα μέτρο της αναστολής του υποδοχέα P2Y₁₂. Το πλεονέκτημα της δοκιμασίας VASP φωσφορυλίωσης είναι η εξειδίκευση της για την P2Y₁₂ σηματοδοτούμενη οδό, καθώς και το γεγονός ότι δεν επηρεάζεται η μέτρηση από την παρουσία αναστολές του υποδοχέα IIb/IIIa. Ταυτόχρονα όμως, στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η προετοιμασία του δείγματος, η ανάγκη έμπειρου προσωπικού και τα έξοδα για τη διαδικασία(34,73,74).

Multiplate Electrode Aggregometry

Η μέθοδος Multiplate (Multiplate, Roche Diagnostics, Switzerland), μετράει την συσσώρευση μέσω της αντίστασης, ανιχνεύοντας μεταβολές στο χρόνο της ηλεκτρικής αντίστασης μεταξύ δυο ηλεκτροδίων που βρίσκονται βυθισμένα μέσα σε ολικό δείγμα αίματος υπό αντιπηξία σε διάλυμα με φυσιολογικό ορό. Η μέτρηση προσομοιώνει την αιμοπεταλιακή συγκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση επάνω σε μία μεταλλική επιφάνεια κατά τη διάρκεια συνεχούς ανάδευσης σε ex vivo συνθήκες, μιμούμενη έτσι την ανάπτυξη θρόμβωσης του stent μετά την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Οι αλλαγές της αντίστασης στο χρόνο αποτυπώνονται σχηματίζοντας μια καμπύλη συσσώρευσης, παρόμοια με αυτή της LTA. Η δραστικότητα της αναστολής εκφράζεται μέσω της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συσσώρευσης (area under the curve), η οποία λαμβάνεται κατά τη διάρκεια 6 λεπτών μέτρησης. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι αποτελεί μια ημιαυτόματη μέτρηση συσσώρευσης, η οποία εκτιμά της αποτελεσματικότητα της αναστολής των

αιμοπεταλίων σε δείγμα ολικού αίματος. Η αξιολόγηση είναι σημαντικά απλούστερη και ταχύτερη συγκριτικά με τη συμβατική μέτρηση συσσώρευσης, χωρίς την ανάγκη απαιτητικής προετοιμασίας του δείγματος και μικρότερη πιθανότητα λήψης ψευδών σημάτων (artifacts). Σύμφωνα με διαθέσιμα στοιχεία από μελέτες, το Multiplate έχει φανεί ότι προβλέπει τόσο τις αιμορραγίες, όσο και τα θρομβωτικά επεισόδια(75).



Εικόνα 5: Συσκευή Multiplate Electrode Aggregometry

VerifyNow

Η συσκευή VerifyNow (Accumetrics, USA) είναι μια συσκευή πλήρως αυτοματοποιημένη, παρά την κλίνη του ασθενούς (bedside, point-of-care), που χρησιμοποιεί ολικό δείγμα αίματος και η οποία βασίζεται στην οπτική ανίχνευση της

συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στο δείγμα. Τα αναλώσιμα ‘φυσσίγια’ (cartridges) της συσκευής περιέχουν συνδυασμό 20μM ADP και 22Nm PGE1, με το τελευταίο να προστίθεται προκειμένου να πολλαπλασιάσει την ανασταλτική δράση πάνω στους υποδοχείς P2Y12. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συσσωρεύονται πάνω σε επιφάνεια καλυμμένη με ινωδογόνο, με αποτέλεσμα, καθώς η συσσώρευση προχωρά, η συσκευή μετατρέπει τη διαπερατότητα του φωτός σε μονάδες αντίδρασης P2Y12 (P2Y12 reaction units – PRU), με μεγαλύτερες τιμές να υποδεικνύουν μεγαλύτερη υπολειπόμενη δραστικότητα αιμοπεταλίων(76-79).

Αυτή η μέθοδος εκμεταλλεύεται τους διαφόρους υποδοχείς των αιμοπεταλίων που διεγείρονται από διαφορετικούς αγωνιστές. Οι υποδοχείς της θρομβίνης είναι επίσης ισχυροί ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων και λειτουργούν ανεξάρτητα από τους υποδοχείς P2Y12 του ADP. Η αρχική αξιολόγηση (base PRU), υπολογίζεται διεγείροντας αυτούς τους υποδοχείς ώστε να εκτιμηθεί η πιθανή ολική συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής λαμβάνει ή όχι κλοπιδογρέλη. Έπειτα, η έκταση της αναστολής των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη μπορεί να υπολογισθεί με τη χρήση εκλεκτικών ADP αγωνιστών ώστε να μετρηθεί η αναστολή των υποδοχέων P2Y12 μέσω του ADP. Το ποσοστό αναστολής των υποδοχέων P2Y12 μέσω ADP, προσδιορίζεται από την διαφορά μεταξύ της αρχικής PRU και της PRU που προσδιορίζεται από τους αγωνιστές του ADP. Αναστολή λιγότερη από 20% υποδηλώνει συνήθως χαμηλή έως καθόλου αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, επαγόμενη από κλοπιδογρέλη(80-82).

Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου του VerifyNow είναι ότι λόγω της ευκολίας στη χρήση έχει αναδειχτεί τα τελευταία χρόνια στην πιο ευρέως εφαρμοσμένη τεχνική αξιολόγησης της δραστικότητας των αιμοπεταλίων μέσω του ADP. Οι τιμές PRU μετά την χορήγηση κλοπιδογρέλης έχουν συσχετιστεί με ισχαιμικά συμβάματα σε

μεγάλους αριθμούς ασθενών τόσο σε κλινικές μελέτες, όσο και σε καταγραφές (registries). Παρά το γεγονός ότι αρχικές μελέτες παρατήρησης αναδείκνυαν ως βέλτιστο κατώφλι τιμών (cut-off point), τιμές PRU~230, πρόσφατα στοιχεία από μεγάλη πολυκεντρική καταγραφή και τυχαιοποιημένη μελέτη συστήνουν την τιμή PRU=208 ως καλύτερο όριο πάνω από το οποίο οριοθετείται η υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων. Σύμφωνα με άλλη μελέτη, εύρος τιμών για το PRU μεταξύ 85 και 239, μπορεί να αποτελεί τη ζώνη με το χαμηλότερο κίνδυνο τόσο για θρομβωτικά, όσο και αιμορραγικά επεισόδια. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την τιμή του αιματοκρίτη και τον αριθμό των αιμοπεταλίων, καθώς μικρές τιμές αυτών των δεικτών μπορεί να οδηγήσουν σε λάθος αποτελέσματα της μεθόδου(83-86).



Εικόνα 7: Συσκευή VerifyNow και αναλώσιμο μέτρησης δραστικότητας αιμοπεταλίων (82)

Πίνακας 1: Σύγκριση μεταξύ των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων μεθόδων εκτίμησης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων.

	LTA	VASP	PFA-100	VerifyNow	Multiplate
Αρχή μέτρησης	Θολωσιμετρικό μέσω φωτός (turbimetric)	Ένταση φωσφορυλίωσης	Διατμητική τάση (shear dependent occlusion)	Θολωσιμετρικό μέσω φωτός (turbimetric)	Αντίσταση ηλεκτρική
Μέσο αξιολόγησης	Πλάσμα αίματος πλούσιο σε αιμοπετάλια	Ολικό αίμα	Ολικό αίμα	Ολικό αίμα	Ολικό αίμα
Αγωνιστής	ADP 5/10/20 μΜ	ADP 20μΜ	ADP+collagen	ADP 20Μμ (P2Y12)	ADP 6.4 μΜ
Χρόνος μέτρησης	20-25min	2-3h	8min	6min	10min
Αυτόματη μέτρηση	OXI	OXI	NAI	NAI	Μερικώς
P2Y12 ειδικότητα	Μερική	Πλήρης	Μερική	Μερική	Μερική
Cut-off points για ισχαιμικά συμβάματα	- 5 μ M: Aradi: 34%, Breet: 43%, Gurbel: 46% - 10 μ M: Frere: 70% Cuisset: 67% - 20 μ M: Gurbel: 59% Breet: 64.5%	Blindt: 48% Bonello: 50% Frere: 53% El Ghann:61% Freynhof: 52%	N/A	Price:208 PRU Brar:230 PRU Price:235 PRU Breet:236 PRU Marcuci:240PRU Stone: 208PRU	Sibbing: 46U Siller:54U Siller:46U
Προτεινόμενα όρια για υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης του stent	Not recommended	>50% PRI	Not recommended	>208 PRU	>46 U
Πιθανό όριο για αιμορραγίες	-	<16% PRI	-	<85 PRU	<19 U
Κύρια πλεονεκτήματα	Φτηνή, μέθοδος εκλογής	Υψηλή P2Y12 ειδικότητα	Εξομοίωση συνθηκών ροής	Εύκολο στη χρήση, ευρέα χρησιμοποιούμενο	Ικανοποιητική προγνωστική αξία
Κύρια μειονεκτήματα	Not standardized	Απαιτεί εργαστήριο κυτταρομετρίας ροής	Έλλειψη κλινικής προγνωστικής αξίας για θρόμβωση του stent	Χαμηλή κλινική προγνωστική αξία λόγω υψηλών ποσοστών μεγάλης δραστηριότητας αιμοπεταλίων υπό κλοπιδογρέλη	Not point-of-care

Έως σήμερα, ο κατά ρουτίνα έλεγχος της δραστικότητας των αιμοπεταλίων δεν συστήνεται τόσο από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (38), όσο και από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACC/AHA). Τέτοιος έλεγχος συστήνεται ότι θα πρέπει να διενεργείται πιθανώς σε επιλεγμένους ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη, συμπεριλαμβανομένων αυτών με ιστορικό θρόμβωσης του stent, πιθανή κακή συμμόρφωση στην αγωγή, καθώς επίσης και σε εμμένουσα υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων παρά την αγωγή ή υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο στην παρουσία stents σε κριτικά τμήματα των στεφανιαίων αγγείων (π.χ στέλεχος) (Class IIb, Level of evidence: A).

2. ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

2.1 Γενικά - Παθοφυσιολογία

Το Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και η ασταθής στηθάγχη αναγνωρίζονται σήμερα ως μέρος του φάσματος μίας κλινικής οντότητας η οποία ονομάζεται οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) με κοινά χαρακτηριστικά, τη διάβρωση και τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Έτσι, τα ΟΣΣ συμπεριλαμβάνουν τα κλινικά σύνδρομα που οφείλονται σε οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου: 1) Η ασταθής στηθάγχη, 2) το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI: non-ST-Elevation Myocardial Infraction), 3) το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI: ST-Elevation Myocardial Infraction)(87,88).

Η ασταθής στηθάγχη και το NSTEMI είναι συναφείς κλινικές οντότητες καθώς η παθοφυσιολογική τους προέλευση και οι κλινικές τους εκδηλώσεις είναι παρόμοιες, αλλά διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα. Η διάγνωση του NSTEMI μπορεί να γίνει όταν η ισχαιμία είναι αρκετά σοβαρή ώστε να προκαλέσει μυοκαρδιακή νέκρωση που έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης στην κυκλοφορία (ειδικές τροπονίνες καρδιακές T ή I). Η πλήρης απόφραξη του αυλού του αγγείου οδηγεί στην εκδήλωση STEMI με μυοκαρδιακή νέκρωση και αύξηση των δεικτών νέκρωσης(87,88).

Βασικό χαρακτηριστικό της παθοφυσιολογίας των ΟΣΣ είναι η ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών, η οποία είναι μια αργή διαδικασία με εναπόθεση οξειδωμένης LDL στα μακροφάγα που βρίσκονται στο τοίχωμα του αγγείου και που έχει σαν αποτέλεσμα την σταδιακή ελάττωση της διαμέτρου του αυλού των

επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών. Εκτός από την προοδευτική μείωση του αγγειακού αυλού, μια διαφορετική έκβαση που μπορεί να συμβεί σε μια αθηρωματική πλάκα κατά τη φυσική εξέλιξή της, είναι να μετατραπεί σε ευάλωτη και να ακολουθήσει ρήξη ή διάβρωση αυτής, προκαλώντας οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Οι ευάλωτες προς ρήξη αθηρωματικές πλάκες, είναι συνήθως μη αποφρακτικές και χαρακτηρίζονται από λεπτή ινώδη κάψα, μεγάλο λιπώδη πυρήνα, καθώς και άφθονα μακροφάγα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα(89-92).

Παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ευάλωτες πλάκες παρουσιάζουν συχνότερα εξέλκωση ή πιο σπάνια διάβρωση. Με την ρήξη δημιουργείται αιμορραγία στον πυθμένα της πλάκας και απελευθέρωση στην κυκλοφορία πληθώρας θρομβογόνων ουσιών (ιστικός παραγοντας, TXA2 κλπ,) που οδηγούν στη συνάθροιση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων, στην δημιουργία ινώδους και τελικά στη θρόμβωση. Εν συνεχεία, ο σχηματισμός του θρόμβου διακόπτει την αιματική ροή στο στεφανιαίο αγγείο και προκαλεί διαταραχή στο ισοζύγιο προσφερόμενου και απαιτούμενου οξυγόνου με αποτέλεσμα, αν η διάρκεια της διαταραχής είναι μεγάλη, τη νέκρωση του μυοκαρδίου που αρδεύεται από το θρομβωμένο αγγείο. Το STEMI υποδηλώνει ότι η νέκρωση αφορά σε όλες τις στοιβάδες του μυοκαρδίου, πρόκειται δηλαδή για διατοιχωματικό έμφραγμα. Αντίθετα, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI), δηλαδή στο υπενδοκάρδιο έμφραγμα παρατηρείται επίσης ανάπτυξη θρόμβου, αλλά συχνά χωρίς πλήρη απόφραξη της αρτηρίας. Τέλος, η διαφοροποίηση της ασταθούς στηθάγχης από το NSTEMI βασίζεται στην απουσία ή παρουσία αντίστοιχα, κάποιου δείκτη μυοκαρδιακής νέκρωσης στο περιφερικό αίμα, με κύριο εκπρόσωπο την τροπονίνη I ή T(93-95).

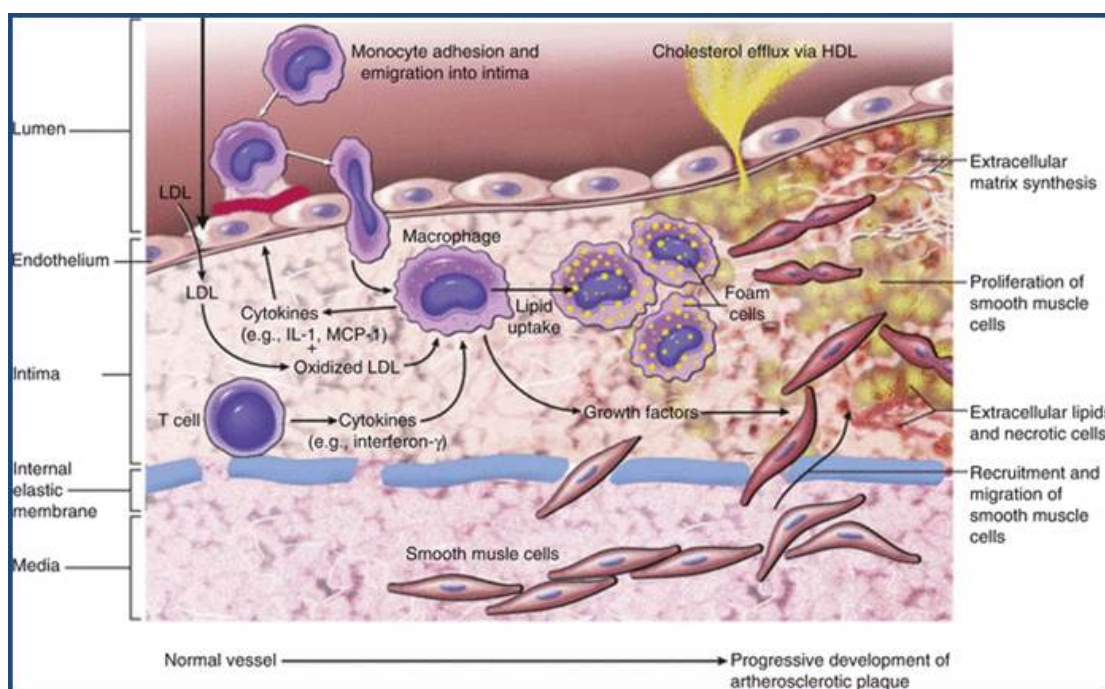
Έναρξη της Αθηροσκλήρωσης: Ο ρόλος του ενδοθηλίου.

Η αθηροσκλήρωση είναι η συνεχιζόμενη διαδικασία του σχηματισμού πλάκας που αφορά πρωτίστως τον έσω χιτώνα των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών. Η κατάσταση εξελίσσεται αδιάκοπα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου, πριν τελικά εκδηλωθεί ως ένα οξύ ισχαιμικό επεισόδιο. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου επηρεάζουν αυτή τη διαδικασία, συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη, του καπνίσματος, της κληρονομικότητας, καθώς και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι εν λόγω παράγοντες κινδύνου, βλάπτουν το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων, και οδηγούν σε δυσλειτουργία αυτού, η οποία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Βασικό χαρακτηριστικό της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου αποτελεί η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου και η υπερβολική παραγωγή της ενδοθηλίνης-1, η οποία εξασθενεί την αγγειακή αιμόσταση. Επίσης, χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης (π.χ. σελεκτίνη, αγγειακά και μεσοκυττάρια μόρια προσκόλλησης) και αυξημένη θρομβογεννητικότητα του αίματος μέσα από την έκκριση των διαφόρων τοπικά δραστικών ουσιών(96-99).

Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας: Ο ρόλος της φλεγμονής

Καθώς το ενδοθήλιο έχει καταστραφεί, τα φλεγμονώδη κύτταρα, ιδίως τα μονοκύτταρα, μεταναστεύσουν στο υποενδοθήλιο μέσω της σύνδεσης με τα ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης. Ενώ βρίσκονται στο υποενδοθήλιο, υφίστανται διαφοροποίηση μετατρέπόμενα σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα αφομοιώνουν την οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) που έχει διεισδύσει επίσης στο αρτηριακό τοίχωμα και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα σχηματίζοντας λιπώδεις

γραμμώσεις (οργανώνονται σε στοιβάδες)(100). Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν κυτοκίνες (π.χ. παράγοντα νέκρωσης του όγκου TNF-α, και ιντερλευκίνες), οι οποίες διαιωνίζουν τη διαδικασία με την προσέλκυση επιπλέον μακροφάγων και λείων μυϊκών κύτταρων (συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας) στο σημείο της πλάκας. Η εκδηλωμένη με αυτόν τον τρόπο φλεγμονή, συντελεί στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, καθώς συνεισφέρει στη λέπτυνση της ινώδους κάψας λόγω της υπέρμετρης διέγερσης μακροφάγων και της απελευθέρωσης μεταλλοπρωτεϊνών και άλλων πρωτεολυτικών ενζύμων. Επίσης, η αναλογία μεταξύ των λείων μυϊκών κυττάρων και των μακροφάγων παίζει σημαντικό ρόλο στην ευπάθεια της πλάκας και την τάση της για ρήξη. Αν και ρήξη της πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε ΟΣΣ, στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι κλινικά σιωπηλή(101-109).



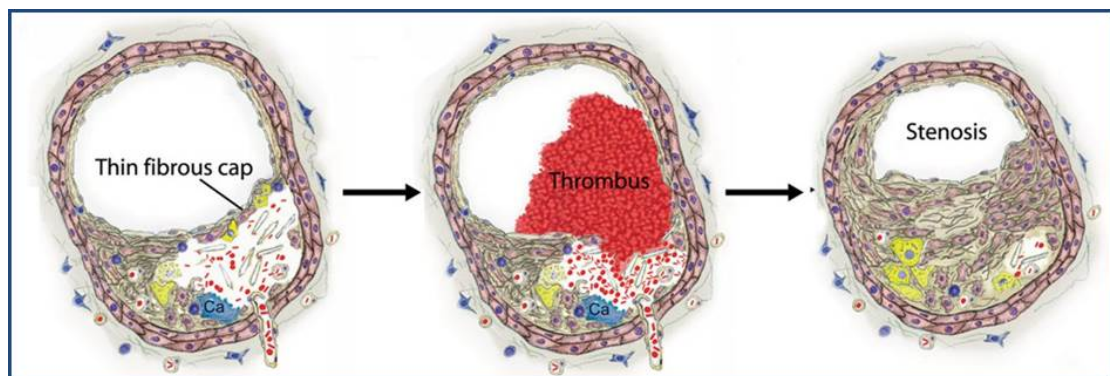
Εικόνα 8: Σχηματική απεικόνιση εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας.

Ρήξη της πλάκας, θρόμβωση, και ΟΣΣ

Η παθογένεια των ΟΣΣ συνεπάγεται μιας περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ του ενδοθηλίου, των φλεγμονωδών κυττάρων, καθώς και της θρομβογεννητικότητας του αίματος. Μη σημαντικές αγγειογραφικά βλάβες των στεφανιαίων αγγείων (<50% στένωση της διαμέτρου του αγγείου) μπορεί να σχετίζονται με αιφνίδια εξέλιξη σε σοβαρή ή σε ολική απόφραξη και μπορεί τελικά να ευθύνονται για αρκετά, ως και τα δύο τρίτα των περιπτώσεων ΟΣΣ. Παράγοντες που περιέχονται στην αθηρωματική πλάκα, όπως τα λιπίδια ή ο ιστικός παράγοντας, η έκταση ρήξης της πλάκας, ο βαθμός της φλεγμονής και οι συνθήκες ροής του αίματος στην περιοχή, καθώς τέλος, και η αντιθρομβωτική και προθρομβωτική ισορροπία του ασθενή, είναι σημαντικοί παράγοντες για τον έλεγχο του βαθμού της θρόμβωσης, και τον καθορισμό του κατά πόσον η δεδομένη ρήξη της πλάκας θα καταλήξει σε ΟΣΣ. Μελέτες με χρήση ενδοαγγειακής υπερηχογραφίας (IVUS) έχουν δείξει ότι τουλάχιστον το 80% των ασθενών με ΟΣΣ εμφανίζουν πολλαπλές ρήξεις πλακών, διαφορετικές από την ένοχη βλάβη. Επίσης, νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ρήξη πλάκας ευθύνεται περίπου για το 75% των μοιραίων εμφραγμάτων, ενώ η επιφανειακή ενδοθηλιακή διάβρωση ευθύνεται για το υπόλοιπο 25%(105,110-114).

Μετά τη ρήξη πλάκας ή τη διάβρωση, το υποενδοθήλιο στρώμα (πλούσιο στον ισχυρό προθρομβωτικό ιστικό παράγοντα) εκτίθεται στην κυκλοφορία του αίματος. Η έκθεση αυτή οδηγεί σε προσκόλληση των αιμοπεταλίων που ακολουθείται από την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση τους με αποτέλεσμα τη δημιουργία του θρόμβου. Δύο τύποι θρόμβων μπορεί να διαμορφωθούν: α) θρόμβος πλούσιος σε αιμοπετάλια (αναφέρεται ως λευκός θρόμβος) που σχηματίζεται σε περιοχές με υψηλό shear stress

και αποφράσσει εν μέρει την αρτηρία, ή β) θρόμβος πλούσιος σε ινώδες (αναφέρεται ως ερυθρός θρόμβος) όπου είναι το αποτέλεσμα ενός ενεργού καταρράκτη πήξης και μειωμένης ροής στην αρτηρία. Οι κόκκινοι θρόμβοι συχνά βρίσκονται επάνω στους λευκούς, και αυτό το χαρακτηριστικό προκαλεί την ολική απόφραξη(89,115-118).



Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση ρήξης αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμού ενδοαγγειακού θρόμβου, προκαλούσα στένωση του αγγείου.

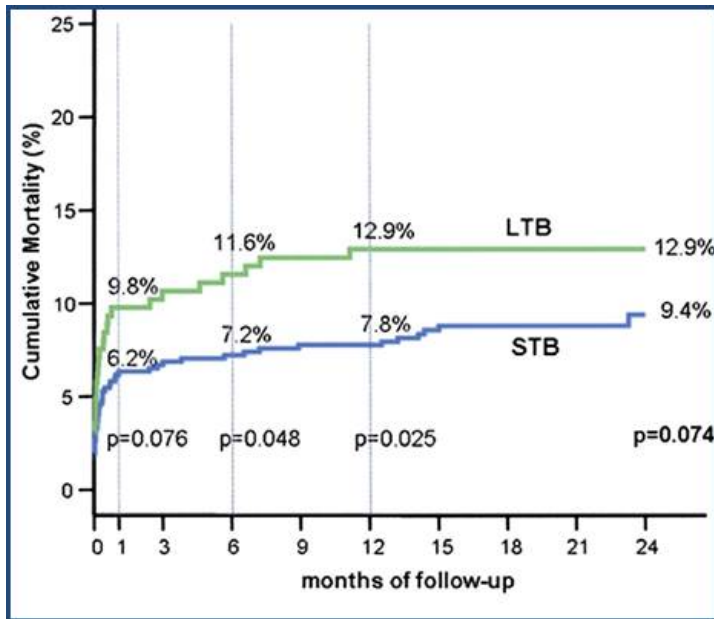
2.1.1 Θρομβωτικό φορτίο και καρδιαγγειακή πρόγνωση

Έχει δειχθεί ότι το στεφανιαίο αθηρωματικό φορτίο (coronary thrombus burden), όπως αυτό εκτιμάται αγγειογραφικά, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE), για τη βατότητα της αρτηρίας μετά το έμφραγμα και τη θρόμβωση του ενδοστεφανιαίου μοσχεύματος (stent) σε ασθενείς με STEMI που αντιμετωπίζονται με PCI(119).

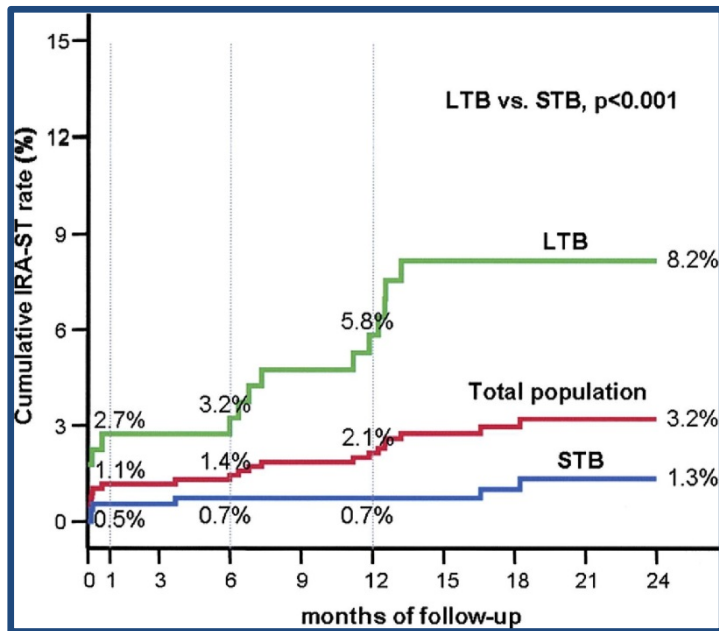
Σύμφωνα με την ανάλυση αυτή, το ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο, αναγνωρίζεται και κατηγοριοποιείται αγγειογραφικά σε 5 κλίμακες. Έτσι, στην κλίμακα 0, δεν αναγνωρίζονται αγγειογραφικά χαρακτηριστικά παρουσίας θρόμβου.

Σε θρόμβο κλίμακας 1, υπάρχει πιθανή παρουσία θρόμβου, με αγγειογραφικά χαρακτηριστικά όπως μειωμένη ένταση σκιαγραφικού, θολερότητα ή ακανόνιστο περίγραμμα της βλάβης. Ο θρόμβος κλίμακας 2 χαρακτηρίζεται από αδιαμφισβήτητη παρουσία θρομβωτικού φορτίου με τη μεγαλύτερη διάσταση αυτού να είναι μικρότερη από το μισό της διαμέτρου του αγγείου ($\leq 1/2$). Σε θρόμβο κλίμακας 3, η μεγαλύτερη διάσταση αυτού ξεπερνά το μισό της διαμέτρου αυλού του αγγείου, αλλά είναι μικρότερη από το διπλάσιο αυτής ($>1/2$ και <2). Στην κλίμακα 4 υπάρχει θρόμβος με τη μεγαλύτερη διάσταση αυτού να ξεπερνά το διπλάσιο της διαμέτρου του αγγείου (≥ 2) και τέλος, σε θρόμβο κλίμακας 5, υπάρχει πλήρης απόφραξη του αγγείου, η οποία καθιστά αδύνατη την εκτίμηση του μεγέθους του θρομβωτικού φορτίου. Σε περίπτωση παρουσίας θρόμβου κλίμακας 5, η κατηγοριοποίηση επαναξιολογείται μετά την πρώτη προώθηση του σύρματος και αποκατάστασης μιας υποτυπώδους ροής αίματος, η οποία καθιστά δυνατή την περαιτέρω κατάταξη του θρομβωτικού φορτίου σε μία από τις τέσσερις παραπάνω κατηγορίες.

Η παρουσία μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (Large Thrombus Burden - LTB), κλίμακας 4 (≥ 2 diameter), έχει φανεί ότι σχετίζεται με το σύνθετο καταληκτικό σημείο των MACE (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και επανεπέμβαση στο ένοχο αγγείο) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική μετά από STEMI. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αυξημένη θνητότητα των 30-ημερών και στα υψηλά ποσοστά πρώιμης και όψιμης θρόμβωσης του stent στους ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό φορτίο (LTB) έναντι όλων των υπολοίπων με χαμηλό θρομβωτικό φορτίο (Small Thrombus Burden – STB). Τέλος, το υψηλό θρομβωτικό φορτίο φάνηκε ότι παραμένει ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θρόμβωσης του stent στην σχετιζόμενη με το έμφραγμα αρτηρία, όταν αυτός συνεκτιμάται σε πολυπαραγοντική ανάλυση με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες.



Εικόνα 10: Συσχέτιση του ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου με τη διατηρητικότητα.



Εικόνα 11: Συσχέτιση του ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου με τη θρόμβωση του stent στο ένοχο αγγείο.

2.2 Θεραπεία STEMI

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και συγκεκριμένα των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) έχει εξελιχθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια και έχει εξασφαλίσει στους ασθενείς αυτούς σημαντική βελτίωση των ποσοστών περιεμφραγματικής θνητότητας, αλλά και μακροχρόνιας πρόγνωσης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των STEMI διαχωρίζεται τόσο σε επεμβατικό, όσο και σε φαρμακευτικό σκέλος(120,121).

2.2.1 Επεμβατική θεραπεία επαναιμάτωσης

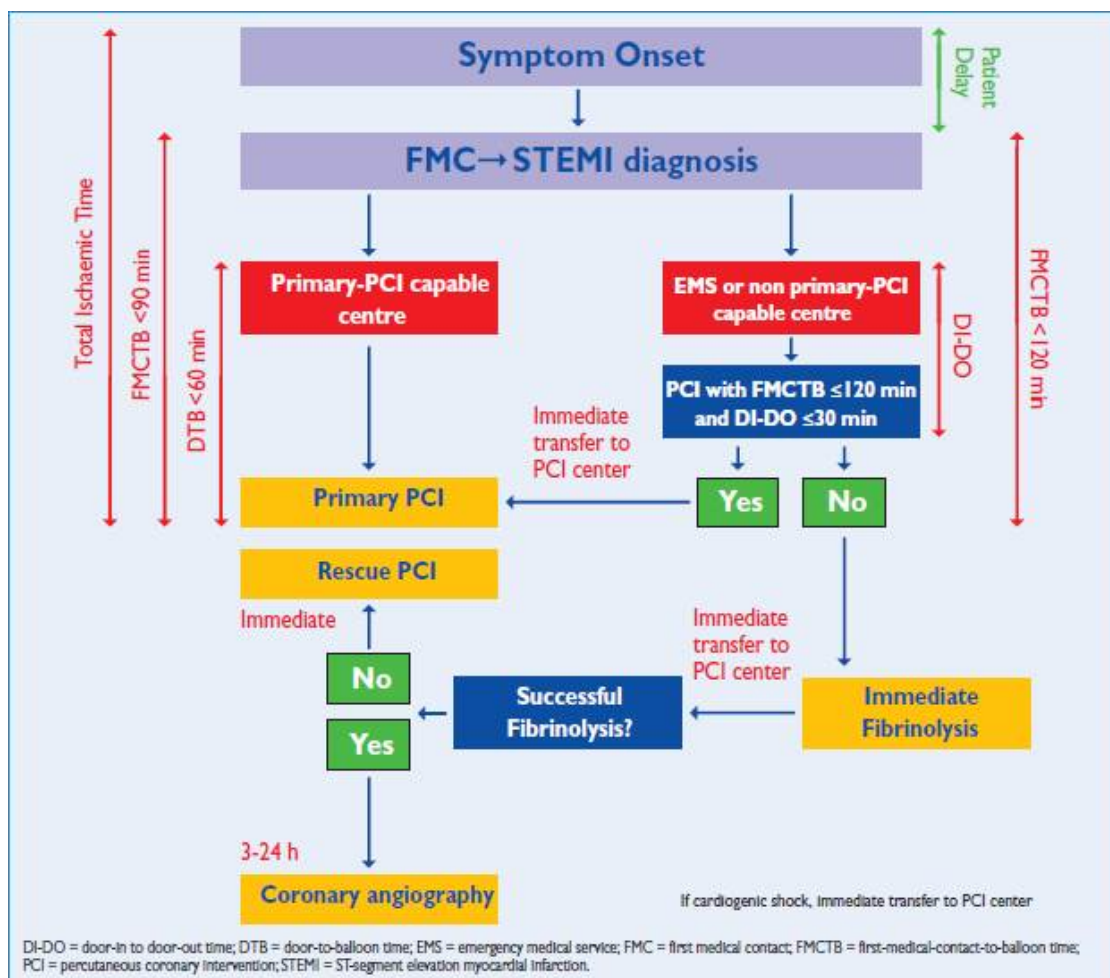
Η αποκατάσταση της ορθόδρομης αιματικής ροής στην αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία που σχετίζεται με έμφραγμα του μυοκαρδίου, αποτελεί το βασικό άξονα θεραπευτικής αντιμετώπισής του. Για ασθενείς με κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική (ΗΚΓ) εικόνα STEMI εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, η πρώιμη μηχανική με τοποθέτηση stent (PCI) ή αν δεν υπάρχει η δυνατότητα, φαρμακευτική επαναιμάτωση, θα πρέπει να εφαρμόζονται όσο το δυνατόν πιο σύντομα. Τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με τη θρομβόλυση έχουν δείξει σαφή υπεροχή της πρώτης θεραπευτικής επιλογής. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική υπερτερεί σημαντικά ως προς την εξασφάλιση και διατήρηση της βατότητας του αποφραγμένου αγγείου, ενώ ταυτόχρονα στερείται πολλών αιμορραγικών επιπλοκών της θρομβόλυσης. Δεδομένα από μεγάλη μετα-ανάλυση 23 μελετών σύγκρισης της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με θρομβολυτική θεραπεία (7.740 ασθενείς) έδειξαν, ότι η πρωτογενής αγγειοπλαστική σχετίζεται με μείωση κατά 25% της θνησιμότητας, κατά 64% του επανεμφράγματος και κατά 95% των επεισοδίων εγκεφαλικής αιμορραγίας. Έτσι, η επαναιμάτωση, με πρώτη επιλογή

την πρωτογενή αγγειοπλαστική, θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με συμπτώματα για <12h και ανύψωση του ST διαστήματος ή νεοεμφανιζόμενο LBBB στο ΗΚΓ (Class I, Level A). Επίσης, συστήνεται η ίδια θεραπευτική αντιμετώπιση αν υπάρχουν στοιχεία εμμένουσας ισχαιμίας, ακόμα και αν τα συμπτώματα έχουν ξεκινήσει για περισσότερο από 12h (Class I, Level C). Επεμβατική επαναιμάτωση τέλος, συστήνεται ότι μπορεί να γίνει ακόμα και σε σταθερούς ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται 12-24h μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (Class IIb, Level B)(121-123).

Ιδιαίτερα σημαντική στην αντιμετώπιση ασθενών με STEMI, είναι η τήρηση των προβλεπόμενων χρονικών περιθωρίων καθυστέρησης στη διαχείριση των ασθενών αυτών. Έχει φανεί από μελέτες ότι μεγάλες καθυστερήσεις στη διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σχετίζονται με επιδείνωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Έτσι, σε κέντρα που διαθέτουν αιμοδυναμικό εργαστήριο και δυνατότητα 24ωρης κάλυψης για διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής, ο ασθενής θα πρέπει να οδηγείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο εντός 60 λεπτών από την πρώτη ιατρική επαφή (first medical contact-FMC). Όταν ο ασθενής προσέρχεται σε υγειονομική μονάδα χωρίς τέτοια δυνατότητα, ο χρόνος μεταξύ FMC και πρωτογενούς αγγειοπλαστικής δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 120 λεπτά.

Πολύ συχνά, ιδιαίτερα σε περιοχές με ανομοιογενές γεωγραφικό ανάγλυφο όπως η Ελλάδα, είναι δύσκολο να διατηρηθούν οι ανταποκρινόμενοι χρόνοι εντός των προβλεπόμενων ορίων. Πέραν των γεωγραφικών αιτίων, παράγοντες όπως η οργάνωση του συστήματος προνοσοκομειακής φροντίδας και μεταφοράς, ο σαφής ορισμός τομέων ευθύνης διαχείρισης ασθενών προς πρωτογενή αγγειοπλαστική, καθώς και η ενδονοσοκομειακή αξιολόγηση και αντιμετώπιση του ασθενή, συχνά οδηγούν σε καθυστερήσεις στην επεμβατική αντιμετώπιση. Έτσι, με την άφιξη του

ασθενή στο κατάλληλο νοσοκομείο, αυτός συστήνεται να οδηγείται απευθείας στο αιμοδυναμικό εργαστήριο παρακάμπτοντας το τμήμα επειγόντων περιστατικών. Επίσης προτείνεται η προνοσοκομειακή εκτίμηση και διαλογή των ασθενών από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό ασθενοφόρων, ώστε να μπαίνει η διάγνωση του STEMI όσο το δυνατόν νωρίτερα και έτσι ο ασθενής να οδηγείται κατευθείαν και χωρίς καθυστέρηση σε νοσοκομείο με άμεσα διαθέσιμο αιμοδυναμικό εργαστήριο, κερδίζοντας έτσι πολύτιμο χρόνο.



Εικόνα 12: Σχηματική απεικόνιση της προ και ενδο-νοσοκομειακής διαχείρισης των ασθενών με STEMI, σχετικά με τους χρόνους καθυστέρησης (ESC Guidelines)

2.2.2 Φαρμακευτική – Αντιθρομβωτική θεραπεία

Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαναιμάτωσης με πρωτογενή αγγειοπλαστική, εναλλακτική επιλογή αποτελεί η θρομβόλυση. Οι θρομβολυτικοί παράγοντες με έγκριση στη σημερινή κλινική πράξη είναι: η στρεπτοκινάση, η ανιστρεπλάση, η αλτεπλάση, η ρετεπλάση και η τενεκτεπλάση. Η αλτεπλάση(tPA) έχει το μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς με εκτεταμένα εμφράγματα και εγκυμονεί σε μικρότερο βαθμό τον κίνδυνο της ενδοκράνιας αιμορραγίας σε νέα άτομα, τα οποία παρουσιάζονται έγκαιρα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Η στρεπτοκινάση έχει το καλύτερο αποτέλεσμα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι οποίοι προσέρχονται αργά στα εξωτερικά ιατρεία και έχουν περιορισμένη έκταση της ισχαιμικής βλάβης του μυοκαρδίου και αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας. Παρά τις συχνές επιπλοκές, όπως η μειωμένη αποτελεσματικότητά της στην επίτευξη επαναιμάτωσης και ο ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών, η θρομβόλυση παραμένει μια συμπληρωματική της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής θεραπεία. Η διενέργεια θρομβόλυσης συστήνεται εναλλακτικά της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής εντός 30 λεπτών από την πρώτη ιατρική επαφή(121,124,125).

Πέραν της θεραπείας επαναιμάτωσης, οι ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική θα πρέπει να λαμβάνουν το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση, ένα συνδυασμό διπλής αντισταθμιστικής αγωγής. Ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να περιλαμβάνει ασπιρίνη και ένα αναστολέα του υποδοχέα P2Y12. Συγκεκριμένα, συστήνεται μια από του στόματος δόση ασπιρίνης 150-300mg, ακολουθούμενη από καθημερινή δόση 80-100mg. Όσο αφορά την αναστολή του

P2Y₁₂ υποδοχέα, συστήνεται με το ίδιο υψηλό επίπεδο ένδειξης (Class I, Level B) η χορήγηση δόσης φόρτισης είτε τικαγρελόρης 180mg ακολουθούμενη από δις ημερησίως δοσολογία 90mg, είτε πρασουγρέλης με δόση φόρτισης 60mg ακολουθούμενη από ημερήσια δοσολογία 10mg. Εναλλακτικά συστήνεται η χορήγηση δόσης φόρτισης κλοπιδογρέλης 600mg ακολουθούμενη από ημερήσια δοσολογία 75mg. Οι αναστολείς αυτοί θα πρέπει να δίνονται αμέσως κατά την πρώτη ιατρική επαφή (Class I, Level B). Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά γνωρίσματα καθενός από τους αντιαιμοπεταλιακούς αυτούς παράγοντες αναλύονται με λεπτομέρεια σε παραπάνω κεφάλαιο (βλ. 1.3)(122).

Εκτός της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η αντιθρομβωτική θεραπεία των ασθενών με STEMI περιλαμβάνει και τη χορήγηση ενδοφλέβιων αντιπηκτικών παραγόντων. Συστήνεται η χορήγηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική μονήρους ενδοφλέβιας (bolus) δόσης κλασικής, μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης δοσολογίας 70-100 U/kg σε περίπτωση που δεν έχει προγραμματιστεί η συγχορήγηση αναστολέων IIb/IIIa, και δοσολογίας 50-70 U/kg σε περίπτωση που προγραμματίζεται η συγχορήγηση IIb/IIIa (Class I, Level C). Τέλος, με χαμηλότερο βαθμό ένδειξης (Class IIa) προτείνεται η χορήγηση Μπιβαλιρουδίνης (i.v αναστολέας θρομβίνης) ή Ενοξαπαρίνης (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους).

3. Στεφανιαία και Μυοκαρδιακή αιμάτωση

Σημαντικό προγνωστικό στοιχείο μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αποτελεί ο βαθμός επαναγγείωσης που επιτυγχάνεται είτε με τη χρήση θρομβόλυσης, είτε με τη πρωτογενή αγγειοπλαστική. Ο βαθμός επανααιμάτωσης μπορεί να εκτιμηθεί αξιολογώντας τόσο τη βατότητα και τη ροή των μεγάλων επικαρδιακών αγγείων, όσο και τη τριχοειδική αιμάτωση του ίδιου του μυοκαρδίου. Και οι δύο παράμετροι μπορούν να εκτιμηθούν και να κατηγοριοποιηθούν ποιοτικά με τη βοήθεια της κλασικής στεφανιογραφίας χρησιμοποιώντας τη κλίμακα ποιοτικής βαθμονόμησης TIMI Flow για την περίπτωση της επικαρδιακής αιμάτωσης, και τη κλίμακα ποιοτικής βαθμονόμησης Myocardial Blush για την περίπτωση της μυοκαρδιακής τριχοειδικής αιμάτωσης.

3.1 Στεφανιαία αιμάτωση

Η επικαρδιακή στεφανιαία αιμάτωση αξιολογείται με τη βοήθεια της κλασικής στεφανιογραφίας μέσω της ενδοστεφανιαίας έγχυσης σκιαγραφικού μέσου και βαθμονομείται ποιοτικά σύμφωνα με την παρακάτω κατάταξη(126,127):

Grade 0 (TIMI 0): Πλήρης απουσία αιμάτωσης. Δεν παρατηρείται καθόλου αιματική ροή περιφερικότερα του σημείου της απόφραξης.

Grade 1 (TIMI I): Διείσδυση σκιαγραφικού χωρίς αιμάτωση. Το σκιαγραφικό μέσο περνά πέραν του σημείου της απόφραξης, αλλά δεν καταφέρνει να σκιαγραφήσει ολόκληρο το στεφανιαίο δίκτυο περιφερικότερα της απόφραξης κατά τη διάρκεια της αγγειογραφικής καταγραφής.

Grade 2 (TIMI II): Μερική αιμάτωση. Το σκιαγραφικό μέσο περνά πέραν του σημείου της απόφραξης και σκιαγραφεί το στεφανιαίο δίκτυο περιφερικότερα αυτής.

Παρόλα αυτά, ο ρυθμός εισόδου του σκιαγραφικού μέσου εντός του αγγειακού δέντρου περιφερικότερα της απόφραξης ή ο ρυθμός κάθαρσης αυτού από το αγγειακό δέντρο (ή και τα δύο), είναι αισθητώς βραδύτερος απ'ότι η αντίστοιχη ροή εισόδου ή κάθαρσης του σκιαγραφικού μέσου, σε συγκρίσιμες περιοχές που δεν αρδεύονται από το συγκεκριμένο αποφραγμένο αγγείο (π.χ διαφορετική στεφανιαία αρτηρία ή στεφανιαίο δίκτυο εγγύτερα της απόφραξης).

Grade 3 (TIMI III): Πλήρης αιμάτωση. Η ορθόδρομη αιματική ροή στο στεφανιαίο δίκτυο περιφερικότερα της στένωσης συμβαίνει το ίδιο γρήγορα με την ορθόδρομη ροή εγγύτερα της στένωσης, ενώ και η κάθαρση του σκιαγραφικού μέσου από το εμπλεκόμενο στεφανιαίο δίκτυο είναι το ίδιο ταχύς με την κάθαρση από αγγειακό δίκτυο που δεν εμπλέκεται με τη στένωση είτε στο ίδιο, είτε σε άλλο στεφανιαίο αγγείο.

Η μη επίτευξη πλήρους αιμάτωσης (Grade 3) μετά από επέμβαση επαναγγείωσης σε ΟΣΣ (No Reflow phenomenon) μπορεί να οδηγήσει σε εμμένουσα ισχαιμία και επιπρόσθετη μυοκαρδιακή βλάβη, επιδεινώνοντας σημαντικά την πρόγνωση και αυξάνοντας τα καρδιαγγειακά συμβάντα μετά το ΟΣΣ. Κάτι τέτοιο μπορεί να παρατηρηθεί σε βλάβες που χαρακτηρίζονται από υψηλό φορτίο θρόμβου (large thrombus burden) ή μετά από έκπτυξη μπαλονιού ή stent και μετατόπιση ή εμβολισμό τμημάτων θρόμβου περιφερικότερα. Διάφορες φαρμακευτικές ή μηχανικές μέθοδοι προστασίας από το No Reflow phenomenon έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί συμπεριλαμβανομένων της ενδοστεφανιαίας έγχυσης αδενοσίνης ή GB Ib/IIIa, της μηχανικής αφαίρεσης του θρόμβου ή της χρήσης συσκευών περιφερικής προστασίας από εμβολές(128).

3.2 Μυοκαρδιακή αιμάτωση

Η επικαρδιακή στεφανιαία αιμάτωση, όπως περιγράφηκε και κατηγοριοποιήθηκε παραπάνω, δεν καταφέρνει να αποτυπώσει με ακρίβεια της πραγματική τριχοειδική αιμάτωση του καρδιακού μυός, παρά μόνο τη ροή στα επικαρδιακά αγγεία, η οποία όμως δεν ταυτίζεται απαραίτητα και με την συνολική άρδευση της καρδιάς. Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η τριχοειδική αιμάτωση μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Εκεί, θεραπεία επαναιμάτωσης θεωρείται η επιτυχής επίτευξη αγγειογραφικής ροής TIMI III στο σχετιζόμενο με την απόφραξη αγγείο. Παρόλα αυτά, ακόμα και όταν επιτυγχάνεται ροή TIMI III, μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν λιγότερο βέλτιστη αιμάτωση του μυοκαρδίου σε ιστικό επίπεδο και διάφοροι μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για αυτό, μεταξύ αυτών, η περιφερικές εμβολές και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Η μυοκαρδιακή αιμάτωση (Myocardial Blush, MB) αξιολογείται με τη βοήθεια της κλασικής στεφανιογραφίας μέσω της ενδοστεφανιαίας έγχυσης σκιαγραφικού μέσου και βαθμονομείται ποιοτικά σύμφωνα με την παρακάτω κατάταξη όπως αυτή έχει προταθεί από τους van't Hof et.al(129):

Grade 0 (MB 0): Πλήρης απουσία MB ή έντασης σκιαγραφικού. Δεν σκιαγραφείται καθόλου περιφερική τριχοειδική διάχυση στο μυοκάρδιο.

Grade 1 (MB 1): Ήπια (minimal) παρουσία MB ή μικρή πυκνότητα σκιαγραφικού μέσου στο περιφερικό τριχοειδικό δίκτυο.

Grade 2 (MB 2): Μέτρια (moderate) παρουσία MB ή μέτρια πυκνότητα σκιαγραφικού μέσου στο περιφερικό τριχοειδικό δίκτυο, αλλά μικρότερη από αυτή που παρατηρείται κατά την αγγειογραφία του αντίθετου ή του ίδιου αγγειακού

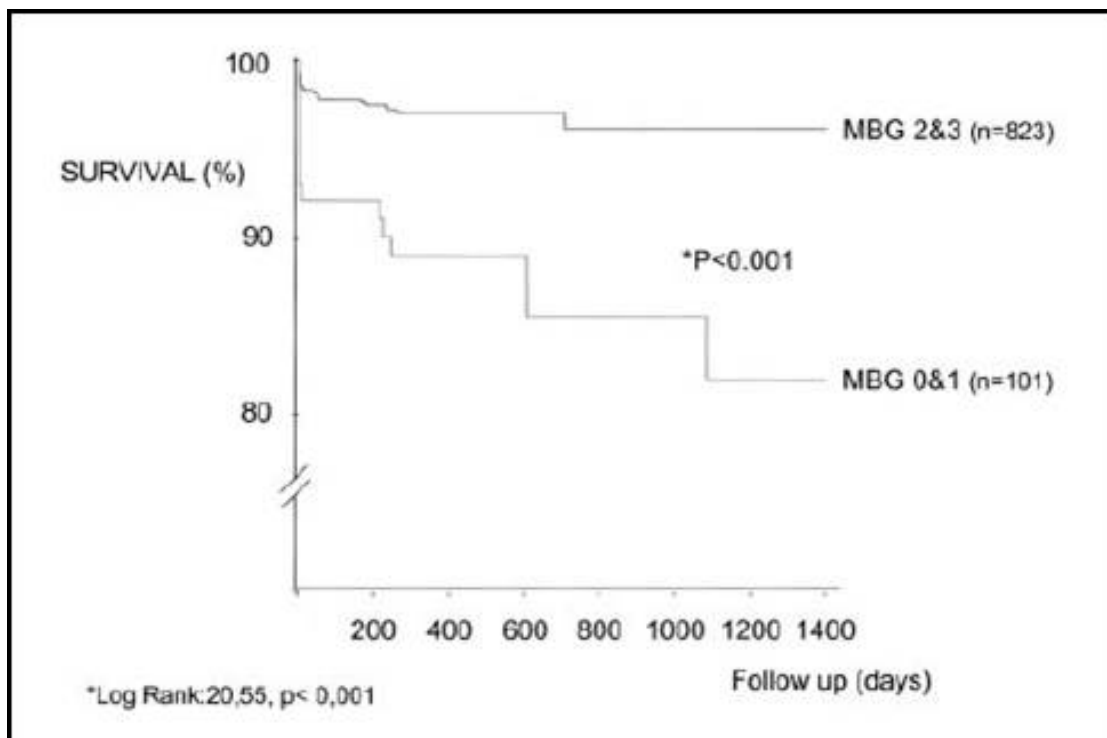
δικτύου, χωρίς όμως την ύπαρξη στεφανιαίας αρτηρίας σχετιζόμενης με την απόφραξη.

Grade 3 (MB 3): Φυσιολογική (normal) παρουσία MB ή φυσιολογική πυκνότητα σκιαγραφικού μέσου, συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται κατά την αγγειογραφία του αντίθετου ή του ίδιου αγγειακού δικτύου, χωρίς όμως την ύπαρξη στεφανιαίας αρτηρίας σχετιζόμενης με την απόφραξη.

Τόσο από αναδρομικές, όσο και από προοπτικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι η μυοκαρδιακή αιμάτωση μετά από επεμβάσεις επαναιμάτωσης σε ΟΣΣ, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του Myocardial Blush, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα και θα πρέπει να συνυπολογίζεται και να αξιολογείται όπως και η επιτευχθείσα επικαρδιακή στεφανιαία αιμάτωση (TIMI Flow)(130). Είναι σημαντικό ότι ακόμα και μεταξύ ασθενών με στεφανιαία ροή TIMI 3 μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική, η επιτευχθείσα μυοκαρδιακή αιμάτωση δεν είναι σε όλους η ίδια. Χρησιμοποιώντας την κατηγοριοποίηση του MB, είναι εφικτό να ανιχνευτούν ομάδες ασθενών με μειωμένη μυοκαρδιακή αιμάτωση, παρά την βέλτιστη αποκατάσταση της επικαρδιακής στεφανιαίας ροής, με το ποσοστό των ασθενών αυτών να φτάνει έως και το 10% σε μελέτες οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι ασθενείς μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική λόγω STEMI, που επιτυγχάνουν MB 0 ή 1, παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνητότητας συγκρινόμενοι με αυτούς που επιτυγχάνουν MB 2 ή 3 (13% vs 3%, $p < 0.001$) (Εικόνα 13). Επιπρόσθετα, και το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, υποτροπιάζοντος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επέμβασης επαναιμάτωσης ήταν σημαντικά υψηλότερο μεταξύ των ασθενών με MB 0 ή 1 συγκριτικά με αυτούς με MB 2 ή 3 (33% vs 21%, $p = 0.009$)(130). Πέραν της υψηλότερης θνητότητας, ασθενείς

με MB 0 ή 1 παρουσιάζουν και μεγαλύτερης έκτασης εμφραγματικές περιοχές, όπως αυτές εκτιμούνται μέσω της ενζυμικής κίνησης και του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, γεγονός που εξηγείται μέσω της φτωχής μυοκαρδιακής διάχυσης σε ιστικό επίπεδο. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι το MB παραμένει ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της θνητότητας ακόμα και όταν συνυπολογιστεί σε πολυπαραγοντική ανάλυση και με άλλους αγγειογραφικούς παράγοντες (πολυαγγειακή νόσος, ροή TIMI, αποφραγμένη αρτηρία).



Εικόνα 13: Επιβίωση ασθενών μετά PCI λόγω STEMI και ροή TIMI 3, αναλόγως της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (Myocardial Blush Grade, MBG).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΕΣΗ

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία που συνδέουν την ανεπαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων με τα κλινικά μελλοντικά συμβάντα σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, η συσχέτιση μεταξύ των στεφανιαίων αγγειογραφικών χαρακτηριστικών και του βαθμού αιμοπεταλιακής αναστολής δεν έχει διερευνηθεί διεξοδικά(131-133). Είναι πιθανό η αιμοπεταλιακή αναστολή να είναι ακόμα πιο σημαντική όταν η επαναιμάτωση δεν επιτυγχάνεται νωρίς, εντός των επιθυμητών χρονικών περιθωρίων. Στην κλινική αυτή περίπτωση, η αιμοπεταλιακή συσσώρευση μπορεί να είναι ακόμα μεγαλύτερη, οδηγώντας σε συχνότερα αγγειογραφικά και κλινικά συμβάντα(134).

Υπόθεση της παρούσας μελέτης είναι ότι σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), μεγαλύτερο στεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο συνδέεται με μικρότερο βαθμό αναστολής των αιμοπεταλίων μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, τα επίπεδα της αναστολής των αιμοπεταλίων συσχετίζονται με την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μετά από PCI και την μακροχρόνια πρόγνωση(135).

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Πληθυσμός της μελέτης

Υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη ασθενείς θεωρήθηκαν αρχικά διαδοχικοί ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), οι οποίοι προσέρχονται ή μεταφέρονται στο τριτοβάθμιο νοσοκομείο διενέργειας της μελέτης

(Ιπποκράτειο ΓΝΑ). Δεδομένης της συμμετοχής του κέντρου στο εθνικό πρόγραμμα πρωτογενών αγγειοπλαστικών, το νοσοκομείο δυο φορές εβδομαδιαίως είναι υπεύθυνο για την 24ωρή κάλυψη πρωτογενών αγγειοπλαστικών στην περιφέρεια της Αττικής, ενώ επιπρόσθετα, το αιμοδυναμικό εργαστήριο του νοσοκομείου προσφέρει καθημερινή κάλυψη για ΟΣΣ, όσο είναι εν λειτουργία το τμήμα επειγόντων περιστατικών.

2.2 Κριτήρια ένταξης

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη περιλαμβάνουν:

- i. Ασθενείς με STEMI με ένδειξη να υποβληθούν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς αυτοί είτε προσέρχονται μόνοι τους απευθείας στο νοσοκομείο, είτε μεταφέρονται από τρίτο κέντρο παραπομπής προκειμένου να υποβληθούν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική μέσω του Εθνικού Κέντρου Άμεσης Βοήθειας (ΕΚΑΒ).
- ii. Να έχει μεσολαβήσει, σε αντίθεση με τις διεθνώς προτεινόμενες οδηγίες, χρόνος **μεγαλύτερης διάρκειας από 2ώρες** μεταξύ της πρώτης ιατρικής επαφής (FMC-First Medical Contact) έως τη διενέργεια της στεφανιογραφίας (FMC-to-balloon time > 2h).

2.3 Κριτήρια αποκλεισμού

Εφόσον κάποιος από τους ασθενείς πληρούσε ένα ή περισσότερα από τα κατωτέρω κριτήρια δεν θεωρείτο κατάλληλος για ένταξη στη μελέτη:

- i. Χρόνος < 2 ώρες μεταξύ FMC (δόση αντισταθμιστικής φόρτισης) και στεφανιαίας αγγειογραφίας.
- ii. Λήψη αναστολέων της IIb/IIIa γλυκοπρωτεΐνης έως και 72 ώρες προ του καθετηριασμού.
- iii. Γνωστή υπερπηκτική κατάσταση.
- iv. Ασθενείς υπό αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά ή νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs). Ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής θεραπείας για οποιοδήποτε λόγο.
- v. Γνωστή αλλεργία στη κλοπιδογρέλη.
- vi. Χορήγηση θροβολυτικής αγωγής για το αυτό ισχαιμικό επεισόδιο.

2.4 Ηθική και Δεοντολογία

2.4.1 Έγκριση πρωτοκόλλου – Οικονομικά Στοιχεία

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο» και από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Το παρόν ερευνητικό

πρωτόκολλο είναι συμμορφωμένο με την εθνική νομοθεσία και με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας της διακήρυξης του Ελσίνκι.

Η διεξαγωγή της μελέτης δεν προκάλεσε πρόσθετη οικονομική επιβάρυνση στους εμπλεκόμενους φορείς (δηλαδή i. Εθνικό Σύστημα Υγείας – Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», ii. Α' Καρδιολογική Κλινική – Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, iii. Συμμετέχοντες ασθενείς και Οργανισμοί Κοινωνικής Ασφάλισης αυτών) πέραν αυτής που προέκυψε από την παροχή ιατρικών υπηρεσιών προς αυτούς και οι οποίες θα πραγματοποιούνται ανεξαρτήτως της μελέτης. Τέλος, η παρούσα μελέτη δεν έλαβε κανενός τύπου χρηματοδότηση για τη διεξαγωγή της.

2.4.2 Επιδράσεις της μελέτης στους ασθενείς

Τα κριτήρια εφαρμογής και η διαδικασία εκτέλεσης όλων των ιατρικών πράξεων που περιγράφονται δεν επηρεάστηκαν σε κανένα στάδιο από τη διεξαγωγή της μελέτης. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν από τη μελέτη καταγράφηκαν με τεχνικά μέσα, όπως περιγράφονται λεπτομερώς στη συνέχεια, και αναλύθηκαν σε δεύτερο χρόνο χωρίς να επηρεάσουν την έκβαση των υπό εξέλιξη ιατρικών πράξεων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ιατρικές πράξεις χωρίς δυνητικούς κινδύνους ή ανεπιθύμητα αποτελέσματα, πολλώ δε μάλλον όταν πρόκειται για πράξεις που περιλαμβάνουν καρδιακό καθετηριασμό και τοποθέτηση ενδοαγγειακών συσκευών (stents) στα στεφανιαία αγγεία, σε ασθενείς μάλιστα σε οξεία και κρίσιμη κατάσταση (ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου). Συνεπώς, ο δυνητικός κίνδυνος για ένα συμμετέχοντα στη μελέτη ήταν ο ίδιος με τον κίνδυνο που θα διέτρεχε ο ίδιος ασθενής αν δεν συμμετείχε στη μελέτη. Τέλος, οι μη-επεμβατικές καταγραφές (μέτρηση αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων) δεν επέφεραν κανένα σοβαρό κίνδυνο

για την υγεία των ασθενών, ούτε υπάρχει κάποια γνωστή απόλυτη ή σχετική αντένδειξη πραγματοποίησής τους στην ομάδα αυτή των ασθενών.

2.4.3 Συγκατάθεση των Ασθενών

Όλοι οι ασθενείς αφού ενημερώθηκαν εκτενώς για τα προσδοκώμενα οφέλη και του δυνητικούς κινδύνους, παρείχαν: α) γραπτή συγκατάθεση για την πραγματοποίηση της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής (βάσει της καθιερωμένης πρακτικής που ακολουθείται στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών) και β) προφορική ενημερωμένη συγκατάθεση για τη χρήση των στοιχείων του ιατρικού τους φακέλου για ερευνητικούς σκοπούς και μελλοντική επαφή μαζί τους.

2.5 Πρωτόκολλο Μελέτης

2.5.1 Συνοπτική περιγραφή

Ο αλγόριθμος του πρωτοκόλλου της μελέτης περιλάμβανε εν συντομία τα εξής στάδια: α) Προεπεμβατικός έλεγχος, διαλογή ασθενών και εκτίμηση υπολειπόμενης δραστηριότητας αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη (82), β) διεπεμβατικός

έλεγχος και κατηγοριοποίηση θρομβωτικού ενδοστεφανιαίου φορτίου (thrombus burden), στεφανιαίας ροής (TIMI flow) και μυοκαρδιακής αιμάτωσης (myocardial blush), και γ) μετεπεμβατικός έλεγχος με κλινική μακροχρόνια παρακολούθηση συμβαμάτων των ασθενών. Συγκεκριμένα, τα στάδια της μελέτης περιλαμβάνουν:

Προεπεμβατικός έλεγχος: Στο στάδιο αυτό γίνεται η καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, του ύψους και του βάρους. Εν συνεχεία γίνεται λήψη του ατομικού ιατρικού αναμνηστικού, καθώς και καταγραφή των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, κληρονομικότητα). Επίσης γίνεται εκτίμηση και διαλογή των ασθενών που προσέρχονται ή μεταφέρονται λόγω STEMI, κατά πόσο πληρούν όλα τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ή κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού, οπότε αποκλείονται από αυτή. Καταγράφεται η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν και ειδικότερα η αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία. Τέλος, γίνεται αιμοληψία και μέτρηση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, εκφραζόμενη ως PRU με τη χρήση της συσκευής VerifyNow, όταν ο ασθενής κριθεί κατάλληλος για ένταξη στη μελέτη και οδηγηθεί στο αιμοδυναμικό εργαστήριο προκειμένου να υποβληθεί σε πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Διεπεμβατικός έλεγχος: Στο στάδιο αυτό, οι ασθενείς που έχουν κριθεί κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη, υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική σύμφωνα με τις διεθνείς πρακτικές και όπως ορίζουν οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες(121). Η επιλογή του είδους και του μεγέθους της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) υπόκειται στην επιλογή του υπεύθυνου χειριστή-επεμβατικού καρδιολόγου που πραγματοποιεί την πράξη. Η στεφανιογραφική μελέτη χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του

ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου, της στεφανιαίας ροής (TIMI flow) και της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (myocardial blush).

Μετεπεμβατικός έλεγχος: Κατά το στάδιο αυτό γίνεται η μακροχρόνια παρακολούθηση των ενταγμένων στη μελέτη ασθενών, αναφορικά με την κλινική κατάσταση και τα μείζονα κλινικά συμβάματα μετά την αρχική αντιμετώπιση (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση επαναγγείωσης).

2.5.2 Αντιαμοπεταλιακή αγωγή και μέτρηση δραστηκότητας αιμοπεταλίων

Όπως ορίζεται κατά ρουτίνα από τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης, σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) και είναι υποψήφιοι για πρωτογενή αγγειοπλαστική, γίνεται χορήγηση από του στόματος 600mg κλοπιδογρέλης αμέσως κατά την πρώτη ιατρική επαφή (First Medical Contact-FMC). Εν συνεχεία καθημερινή δόση 75mg κλοπιδογρέλης χορηγείται. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς λαμβάνουν φόρτιση με 325mg ασπιρίνης και εν συνεχεία καθημερινή δόση 100mg(88,121).

Η υπολειπόμενη δραστηκότητα των αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη, υπολογίστηκε με τη βοήθεια της συσκευής VerifyNow system (Accumetrics, SanDiego, CA, USA)(83). Το συγκεκριμένο τεστ μετρά την αναστολή του υποδοχέα

P2Y12 των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κλοπιδογρέλη. Τα αποτελέσματα δίδονται και εκφράζονται ως απόλυτες μονάδες P2Y12-Reaction-Units (82) για την κλοπιδογρέλη. Υψηλότερες τιμές PRU αντανακλούν υψηλότερη δραστικότητα των υποδοχέων P2Y12, άρα και μεγαλύτερη υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν επίσης υπολογισμό της επί τοις εκατό αναστολής της αιμοπεταλιακής δραστικότητας (% inhibition) μέσω του τύπου $100 * [(BASE - PRU RESULT) / BASE]$. 'Base' είναι μια ανεξάρτητη μέτρηση που στηρίζεται στο ρυθμό και το εύρος της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης από τους υποδοχείς θρομβίνης (PAR-1 και PAR-2) και λειτουργεί ως υπολογισμός της βασικής αιμοπεταλιακής δράσης του ασθενή ανεξαρτήτως αυτής της δράσης που διαμεσολαβείται από τους υποδοχείς P2Y12. Επίσης, η αναστολή των αιμοπεταλίων λόγω της ασπιρίνης υπολογίστηκε με το VerifyNow. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως Aspirin Reaction Units.

Διαδικασία μέτρησης

Ολικό αίμα λαμβάνεται από τον ασθενή αμέσως πριν τον καθετηριασμό, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής VerifyNow, χρησιμοποιώντας μια βελόνα 21-gauge. Τα 2 πρώτα ml πετιούνται χωρίς να χρησιμοποιηθούν. Εν συνεχεία το αίμα που συγκεντρώνεται μεταφέρεται σε ειδικά σωληνάρια των 1.8ml, που περιέχουν 0.2ml διαλύματος κιτρικού νατρίου 3.2%. Τα δείγματα των ασθενών αναλύονται τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την συλλογή και όχι περισσότερο από 2 ώρες αργότερα, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται άμεσα και ευδιάκριτα στην οθόνη της συσκευής σε τιμές PRU, Base και Inhibition (Εικόνα 14).

A.



B.



Εικόνα 14: Αποτέλεσμα ανάλυσης δραστικότητας αιμοπεταλίων με το VerifyNow (PRU, Base, Inhibition%). A) Αποτέλεσμα Base και Inhibition %. B) Αποτέλεσμα μονάδων PRU (σημειώνεται ότι μεγαλύτερη τιμή PRU σημαίνει χαμηλότερο ποσοστό αναστολής δραστικότητας αιμοπεταλίων)

2.5.3 Στεφανιογραφικός έλεγχος και πρωτογενής αγγειοπλαστική

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο (διαμηριαία προσπέλαση) και πρωτογενή αγγειοπλαστική εάν αυτό κρινόταν απαραίτητο. Η αγγειοπλαστική διενεργείτο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και η ενδοστεφανιαία πρόθεση (stent) που τοποθετείτο ήταν σύμφωνα με την επιλογή του υπεύθυνου καθετηριαστή της ημέρας. Όπως έχει αναφερθεί και στα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη (2.3), ασθενείς που είχαν λάβει αναστολείς IIb/IIIa αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης δινόταν κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής (σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς). Η λοιπή φαρμακευτική αγωγή περιλάμβανε την προβλεπόμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένων β-αποκλειστών και στατινών.

2.5.4 Αγγειογραφική εκτίμηση του θρομβωτικού φορτίου

Η ένοχη βλάβη καθοριζόταν με βάση τα αγγειογραφικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά. Η ανάλυση της αγγειογραφικής εικόνας, σε δεύτερο χρόνο μετά την στεφανιογραφία, διενεργείτο στην αγγειογραφική αυτή προβολή που απεικόνιζε καλύτερα τον ενδοαγγειακό θρόμβο. Όπως έχει αναλυθεί και στο γενικό μέρος (2.1), η ακόλουθη κατηγοριοποίηση χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να βαθμονομηθεί το φορτίο του ενδοστεφανιαίου θρόμβου των ασθενών:

Μη ανιχνεύσιμος θρόμβος (Non Detectable Thrombus-NDT): Δεν αναγνωρίζονται αγγειογραφικά χαρακτηριστικά παρουσίας θρόμβου.

Grade A: Αδιαμφισβήτητη παρουσία θρομβωτικού φορτίου με τη μεγαλύτερη διάσταση αυτού να είναι μικρότερη από το μισό της διαμέτρου του αγγείου ($\leq 1/2$).

Grade B: Αδιαμφισβήτητη παρουσία θρομβωτικού φορτίου με τη μεγαλύτερη διάσταση αυτού να ξεπερνά το μισό της διαμέτρου αυλού του αγγείου, αλλά να είναι μικρότερη από το διπλάσιο αυτής ($>1/2$ και <2).

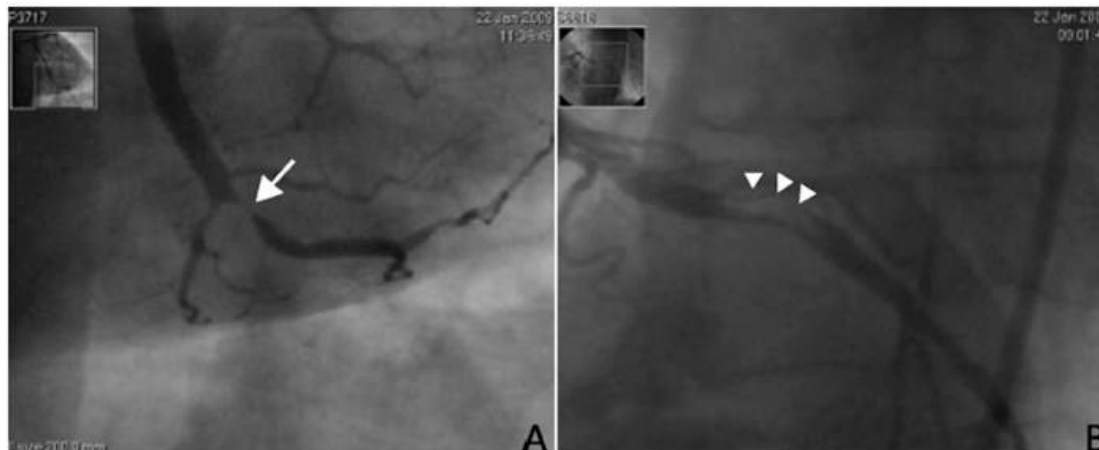
Grade C: Αδιαμφισβήτητη παρουσία θρομβωτικού φορτίου με τη μεγαλύτερη διάσταση αυτού να ξεπερνά το διπλάσιο της διαμέτρου του αγγείου (≥ 2).

Σε περίπτωση πλήρους απόφραξης του αγγείου, η κατηγοριοποίηση επαναξιολογείται μετά την πρώτη προώθηση του σύρματος και αποκατάστασης μιας υποτυπώδους ροής αίματος, η οποία καθιστά δυνατή την περαιτέρω κατάταξη του θρομβωτικού φορτίου σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες. Εφόσον η ροή TIMI παρέμενε μηδέν και μετά την προώθηση του οδηγού σύρματος από τη βλάβη, ο συγκεκριμένος ασθενής συμπεριλαμβανόταν στην κατηγορία C θρομβωτικού φορτίου. Ασθενείς με

διαχωρισμό και μη ανιχνεύσιμο θρόμβο (NDT) ή αμφιλεγόμενα ευρήματα, όπως θολερότητα ή ακανόνιστο περίγραμμα βλάβης, αποκλείονταν από την ανάλυση.

Προκειμένου να αναλυθούν και να συσχετιστούν αναλυτικότερα τα κλινικά δεδομένα και η επίδραση της παρουσίας του μεγάλου θρομβωτικού φορτίου σε μία σειρά παραγόντων, οι ασθενείς τελικά κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 μεγάλες ομάδες:

- 1) *Μικρό θρομβωτικό φορτίο (Small Thrombus Burden – STB)*: περιλαμβάνει ασθενείς με θρόμβο Grade A και Grade B.
- 2) *Μεγάλο θρομβωτικό φορτίο (Large Thrombus Burden – LTB)*: περιλαμβάνει ασθενείς με θρόμβο Grade C.



Εικόνα 15: Αγγειογραφική εκτίμηση ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου. Α) Μικρό θρομβωτικό φορτίο (STB) (βέλος) και Β) Μεγάλο θρομβωτικό φορτίο (LTB) (μικρά βέλη).

2.5.5 Αγγειογραφική εκτίμηση της στεφανιαίας αιμάτωσης (TIMI flow)

Προκειμένου να αξιολογηθούν οι τυχόν διαταραχές της στεφανιαίας και μυοκαρδιακής αιμάτωσης μετά την αγγειοπλαστική στους ασθενείς της μελέτης, εκτιμήθηκαν η στεφανιαία ροή (TIMI-flow) και η μυοκαρδιακή αιμάτωση (Myocardial Blush [MB]) μετά την τοποθέτηση του stent.

Όπως έχει περιγραφεί και στο γενικό μέρος (3.1), η επικαρδιακή στεφανιαία αιμάτωση αξιολογείται με τη βοήθεια της κλασικής στεφανιογραφίας μέσω της ενδοστεφανιαίας έγχυσης σκιαγραφικού μέσου και βαθμονομείται ποιοτικά σύμφωνα με την παρακάτω κατάταξη:

TIMI 0: Πλήρης απουσία αιμάτωσης. Δεν παρατηρείται καθόλου αιματική ροή περιφερικότερα του σημείου της απόφραξης.

TIMI I: Διείσδυση σκιαγραφικού χωρίς αιμάτωση. Το σκιαγραφικό μέσο περνά πέραν του σημείου της απόφραξης, αλλά δεν καταφέρνει να σκιαγραφήσει ολόκληρο το στεφανιαίο δίκτυο περιφερικότερα της απόφραξης κατά τη διάρκεια της αγγειογραφικής καταγραφής.

TIMI II: Μερική αιμάτωση. Το σκιαγραφικό μέσο περνά πέραν του σημείου της απόφραξης και σκιαγραφεί το στεφανιαίο δίκτυο περιφερικότερα αυτής. Παρόλα αυτά, ο ρυθμός εισόδου του σκιαγραφικού μέσου εντός του αγγειακού δέντρου περιφερικότερα της απόφραξης ή ο ρυθμός κάθαρσης αυτού από το αγγειακό δέντρο (ή και τα δύο), είναι αισθητώς βραδύτερος απ' ότι η αντίστοιχη ροή εισόδου ή κάθαρσης του σκιαγραφικού μέσου, σε συγκρίσιμες περιοχές που δεν αρδεύονται από

το συγκεκριμένο αποφραγμένο αγγείο (π.χ διαφορετική στεφανιαία αρτηρία ή στεφανιαίο δίκτυο εγγύτερα της απόφραξης).

TIMI III: Πλήρης αιμάτωση. Η ορθόδρομη αιματική ροή στο στεφανιαίο δίκτυο περιφερικότερα της στένωσης συμβαίνει το ίδιο γρήγορα με την ορθόδρομη ροή εγγύτερα της στένωσης, ενώ και η κάθαρση του σκιαγραφικού μέσου από το εμπλεκόμενο στεφανιαίο δίκτυο είναι το ίδιο ταχύς με την κάθαρση από αγγειακό δίκτυο που δεν εμπλέκεται με τη στένωση είτε στο ίδιο, είτε σε άλλο στεφανιαίο αγγείο.

Καθώς κάθε στεφανιαία αιματική ροή με TIMI flow < III κρίνεται μη επαρκής, οι ασθενείς με TIMI < III μετά την αγγειοπλαστική επανακατηγοριοποιήθηκαν ως *επηρεασμένη* στεφανιαία ροή (**Impaired TIMI flow**). Αναλόγως, όσοι είχαν ροή TIMI flow = III κατηγοριοποιήθηκαν ως *φυσιολογική* στεφανιαία ροή (**Normal TIMI flow**).

2.5.6 Αγγειογραφική εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MB)

Όπως έχει περιγραφεί και στο γενικό μέρος (3.2), η μυοκαρδιακή αιμάτωση (Myocardial Blush, MB) αξιολογήθηκε με τη βοήθεια της κλασικής στεφανιογραφίας μέσω της ενδοστεφανιαίας έγχυσης σκιαγραφικού μέσου. Δέκα δευτερόλεπτα καταγραφής απαιτούνται προκειμένου να επιτρέψουν την πλήρωση με σκιαγραφικό του φλεβικού συστήματος και να εκτιμηθεί ο απαιτούμενος χρόνος έκπλυσής του. Εν συνεχεία, βαθμονομήθηκε ποιοτικά η μυοκαρδιακή αιμάτωση (MB) σύμφωνα με την παρακάτω κατάταξη:

MB 0: Πλήρης απουσία MB ή έντασης σκιαγραφικού. Δεν σκιαγραφείται καθόλου περιφερική τριχοειδική διάχυση στο μυοκάρδιο.

MB 1: Ήπια (minimal) παρουσία MB ή μικρή πυκνότητα σκιαγραφικού μέσου στο περιφερικό τριχοειδικό δίκτυο.

MB 2: Μέτρια (moderate) παρουσία MB ή μέτρια πυκνότητα σκιαγραφικού μέσου στο περιφερικό τριχοειδικό δίκτυο, αλλά μικρότερη από αυτή που παρατηρείται κατά την αγγειογραφία του αντίθετου ή του ίδιου αγγειακού δικτύου, χωρίς όμως την ύπαρξη στεφανιαίας αρτηρίας σχετιζόμενης με την απόφραξη.

MB 3: Φυσιολογική (normal) παρουσία MB ή φυσιολογική πυκνότητα σκιαγραφικού μέσου, συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται κατά την αγγειογραφία του αντίθετου ή του ίδιου αγγειακού δικτύου, χωρίς όμως την ύπαρξη στεφανιαίας αρτηρίας σχετιζόμενης με την απόφραξη.

Ομοίως με τη στεφανιαία αιμάτωση, μυοκαρδιακή αιμάτωση (MB) 0-2 μετά την αγγειοπλαστική, κατηγοριοποιήθηκε ως *επηρεασμένη (Impaired MB)*, ενώ μυοκαρδιακή αιμάτωση = 3, κατηγοριοποιήθηκε ως *φυσιολογική (Normal MB)*.

2.5.7 Κλινική παρακολούθηση

Η κλινική παρακολούθηση περιελάμβανε την καταγραφή του σύνθετου καταληκτικού σημείου συμπεριλαμβανομένων του *θανάτου*, του *εμφράγματος του μυοκαρδίου*, του *αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου* και της *ανάγκης επαναγγείωσης*. Το σύνολο των τεσσάρων αυτών καταληκτικών σημείων αποτελούν το σύνθετο καταληκτικό σημείο την μακροχρόνιας παρακολούθησης. Η εκτίμηση γινόταν είτε μέσω φυσικής εξέτασης και παρουσίας, είτε μέσω τηλεφωνικής επαφής, είτε τέλος μέσω επαφής με τον θεράποντα ιατρό του κάθε ασθενή. Τα κριτήρια αποκλεισμού της μακροχρόνιας κλινικής παρακολούθησης περιλαμβάνουν:

- α. διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη πριν την συμπλήρωση ενός έτους.
- β. λήψη αντιπηκτικών από του στόματος (κουμαρινικών ή και νεότερων)
- γ. λήψη νεότερων αντιαιμοπεταλιακών από του στόματος (πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη)
- δ. αδυναμία φυσικής ή τηλεφωνικής επαφής κατά την διενέργεια του μακροχρόνιου κλινικού ελέγχου.

2.6 Στατιστική μεθοδολογία

2.6.1 Υπολογισμός πληθυσμού μελέτης

Το μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης (n) υπολογίστηκε όπως έχει περιγραφεί από τον Pocock, σύμφωνα με την εξής φόρμουλα(136,137):

$$n = \{f(a,b) \times [p1 \times (100 - p1) + p2 \times (100 - p2)]\} \chi \{p2 - p1\}^2$$

όπου p1 είναι η % αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με φυσιολογική αντίδραση στην κλοπιδογρέλη; p2 είναι η αναμενόμενη % αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ανεπαρκή αντίδραση στην

κλοπιδογρέλη; a, τύπου-I-λάθος; b, τύπου-II-λάθος; f(a,b) είναι η λειτουργία των a και b όπως παρέχεται από κατάλληλους στατιστικούς πίνακες.

Διενεργήσαμε μια πιλοτική μελέτη προκειμένου να υπολογίσουμε το μέγεθος του πληθυσμού της κύριας μελέτης. Μετρήθηκαν τα PRU και η % αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με OEM, αλλά χωρίς αγγειογραφικά μεγάλο θρομβωτικό φορτίο. Στην πιλοτική μας μελέτη η % αναστολή ήταν $32.0 \pm 18.3\%$. Στην μελέτη των Godino et.al, οι ήπια αντιδρώντες στην κλοπιδογρέλη ασθενείς βρέθηκαν να έχουν 70% λιγότερη αναστολή σε σχέση με τους υψηλά αντιδρώντες ασθενείς.

Με βάση αυτό, αν υποθέσουμε στη μελέτη μας ότι οι ασθενείς με το μεγάλο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο (LTB) θα εκδηλώσουν κατά 70% χαμηλότερο ποσοστό αναστολής των αιμοπεταλίων συγκριτικά με αυτούς με μικρό ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο (STB), το μέγεθος δείγματος που απαιτείται για να ανιχνεύσει μια στατιστικά σημαντική διαφορά θα είναι τουλάχιστον 64 ασθενείς.

2.6.2 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± 1 τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation) εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά. Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκε με την μη-παραμετρική δοκιμασία Shapiro-Wilk και με την χρήση ιστογραμμάτων. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτη τιμή (ποσοστό %), εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά. Οι διαφορές μεταξύ των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με χρήση της δοκιμασίας Student's t-test και οι διαφορές μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών με τη χρήση του τεστ X^2 με χρήση

της διόρθωσης συνεχείας ή της κατά Fisher τροποποίησης όπου αυτό αντιστοιχούσε. Το τεστ Monte-Carlo χρησιμοποιήθηκε όταν ο αναμενόμενος αριθμός δεν ήταν μεγαλύτερος από 5 στο 80% των κελιών ή όχι μεγαλύτερος από 1 σε όλα τα κελιά.

Πολυπαραγοντική ανάλυση (Multivariate logistic regression) διενεργήθηκε προκειμένου να διερευνηθούν ανεξάρτητες συσχετίσεις μετά από προσαρμογή για συνυπάρχοντες παράγοντες. ROC (Receiver operating characteristics) καμπύλη ανάλυσης διενεργήθηκε προκειμένου να αναγνωρίσει κάποιο συγκεκριμένο κατώφλι τιμών στα επίπεδα του PRU που συσχετίζονται με μεγαλύτερο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο. Ανάλυση Cox-Regression διενεργήθηκε προκειμένου να αναγνωρίσει πιθανούς ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μειζόνων καταληκτικών κλινικών σημείων (MACE).

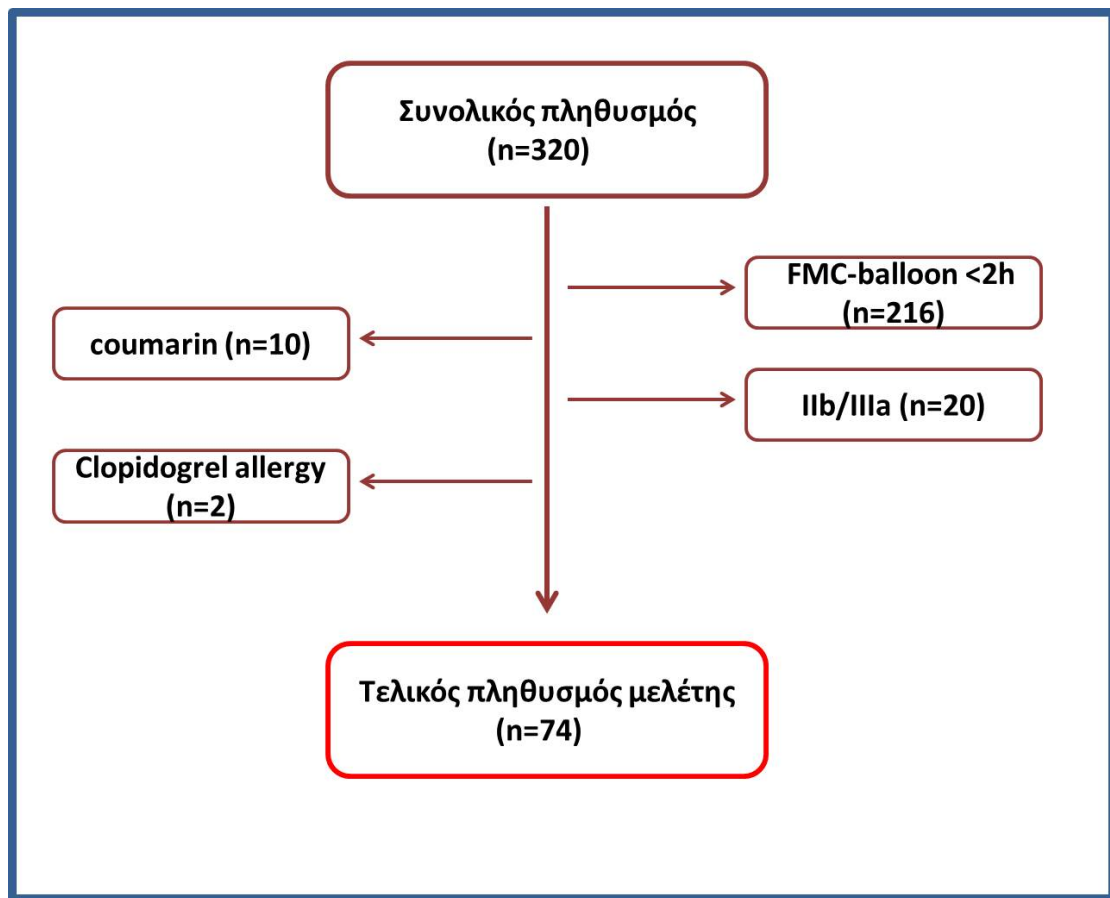
Ως στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές $p < 0.05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις ήταν αμφίπλευρες (two-tailed) και πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό SPSS 19.0 για λειτουργικό σύστημα Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Σε ένα αρχικό δείγμα 320 συνολικά ασθενών που παρουσιάστηκαν ή παραπέμφθηκαν λόγω οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI), εφαρμόστηκαν τα κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού. Έτσι, αποκλείστηκαν από την ανάλυση α) 216 ασθενείς λόγω χρονικής διάρκειας μεγαλύτερης των 2 ωρών μεταξύ πρώτης ιατρικής επαφής και αγγειοπλαστικής (FMC-balloon time), β) 20 ασθενείς λόγω λήψης IIb/IIIa αναστολέων έως τουλάχιστον μια εβδομάδα πριν τον καρδιακό καθετηριασμό, γ) 10 ασθενείς λόγω λήψης κουμαρινικών αντιπηκτικών, δ) 2 ασθενείς λόγω αναφερόμενης αλλεργίας στην κλοπιδογρέλη. Τέλος, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε γνωστή υπερπηκτική κατάσταση ή έλαβε θρομβολυτική αγωγή για το παρόν ισχαιμικό επεισόδιο.

Από τον πληθυσμό αυτό, 74 συνολικά ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης, κρίθηκαν κατάλληλοι για ένταξη σε αυτή. Μετά τον καρδιακό καθετηριασμό, 3 ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (primary PCI – pPCI), καθώς κρίθηκαν καταλληλότεροι για χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG). Το σύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική έλαβαν στεφανιαία ενδοπρόθεση (stent) νεώτερης γενιάς (Drug eluting stent – DES). Τα βασικά χαρακτηριστικά του γενικού πληθυσμού της μελέτης παρατίθενται στον Πίνακα 1.



Εικόνα 17: Σχηματική απεικόνιση διαδικασίας διαλογής του πληθυσμού της μελέτης.

Πίνακας 1

Βασικά χαρακτηριστικά		
Ασθενείς, (n)		74
Ηλικία (έτη)		60.9±11.9
BMI (kg/m ²)		27.3±4.2
Φύλο	Άρρεν (%)	60 (81.1%)
	Θήλυ (%)	14 (18.9%)
Κάπνισμα		54 (73.0%)
Σακχαρώδης διαβήτης		16 (21.6%)
Δυσλιπιδαιμία		35 (47.3%)
Αρτηριακή υπέρταση		34 (45.9%)
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ		27 (36.5%)
“Impaired” Killip class		15 (20.3%)
Νεφρική ανεπάρκεια (GFR<45ml/min)		4 (5.4%)
Παλαιότερη ΣΝ		20 (27.0%)
Παλαιότερη PCI		10 (13.5%)
Παλαιότερο CABG		3 (4.1%)
Εμφάνιση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου		
Πόνος - προσέλευση (ώρες)		3.1±2.6
FMC - μπαλόνη (ώρες)		4.5±3.0
Αγγειακές βλάβες		
Στέλεχος LAD		2 (2.7%)
Πρόσθιος κατιόντας κλάδος (LAD)		48 (65.8%)
Περισπωμένη αρτηρία (LCX)		33 (45.2%)
Δεξιά στεφανιαία αρτηρία (RCA)		42 (57.5%)
Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή		
Aspirin		18 (24.3%)
Clopidogrel		8 (10.8%)
ACE-inhibitors		4 (5.4%)
b-Blockers		18 (24.3%)
Statins		20 (27.0 %)

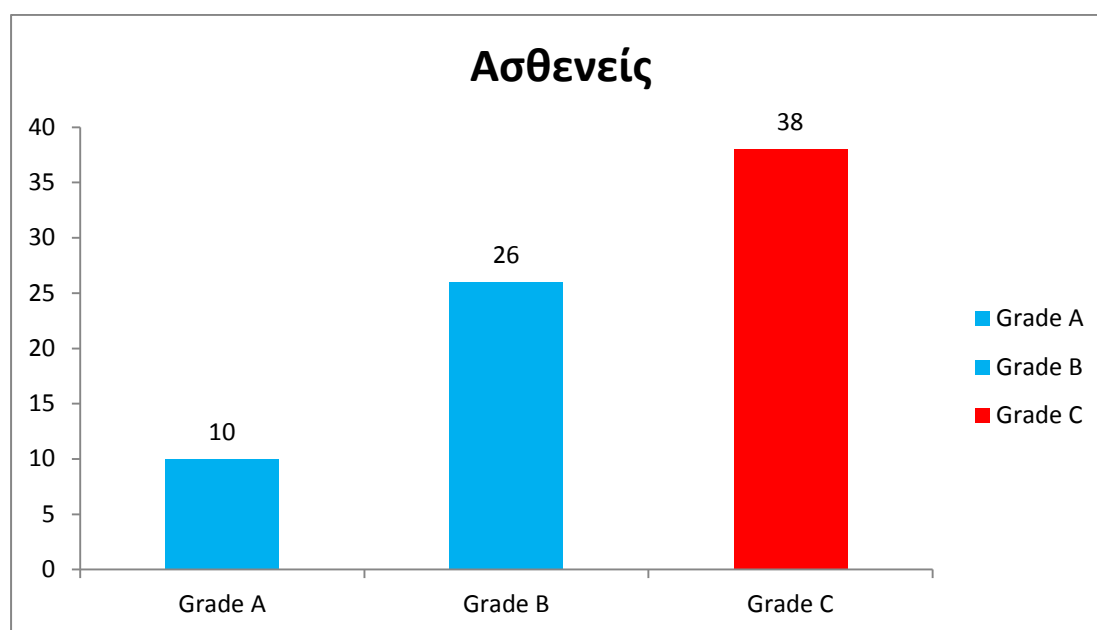
3.2 Κατηγοριοποίηση πληθυσμού μελέτης βάση θρομβωτικού φορτίου

Το σύνολο του πληθυσμού κατηγοριοποιήθηκε βάση του ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου. Σύμφωνα με την αγγειογραφική κατηγοριοποίηση του θρόμβου που έχει παρουσιαστεί στη μεθοδολογία (βλέπε 2.5.4), εκτιμήθηκε για κάθε ασθενή το ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο σύμφωνα με την βέλτιστη αγγειογραφική εικόνα και ταξινομήθηκαν στις παρακάτω κατηγορίες θρόμβου:

Grade A θρομβωτικό φορτίο ανιχνεύτηκε σε 10 ασθενείς, ποσοστό 13.5%

Grade B θρομβωτικό φορτίο ανιχνεύτηκε σε 26 ασθενείς, ποσοστό 35.1%

Grade C θρομβωτικό φορτίο ανιχνεύτηκε σε 38 ασθενείς, ποσοστό 51.4%



Εικόνα 16: Σχηματική απεικόνιση της κατηγοριοποίησης του πληθυσμού βάση του αγγειογραφικά εκτιμώμενου ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου.

Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανά κατηγορία θρομβωτικού φορτίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2

Χαρακτηριστικά		Σύνολο	Thrombus Burden			p-value
			A	B	C	
Αριθμός		74	10	26	38	
Ηλικία (έτη)		60.9±11.9	58.3±10.4	58.8±11.5	63.0±11.9	0.295
BMI (kg/m ²)		27.3±4.2	25.8±4.4	27.8±5.3	27.3±3.1	0.431
Φύλο	Άρρεν	60 (81.1%)	9 (90%)	25 (96.2%)	26 (68.4%)	0.016
	Θήλυ	14 (18.9%)	1 (10%)	1 (3.8%)	12 (31.6%)	
Κάπνισμα		54 (73.0%)	9 (90.0%)	20 (76.9%)	25 (73.0%)	0.263
Σακχαρώδης διαβήτης		16 (21.6%)	3 (30.0%)	5 (19.2%)	8 (21.1%)	0.775
Δυσλιπιδαιμία		35 (47.3%)	7 (70.0%)	10 (38.5%)	18 (47.4%)	0.237
Αρτηριακή υπέρταση		34 (45.9%)	6 (60.0%)	11 (42.3%)	17 (44.7%)	0.620
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ		27 (36.5%)	3 (30.0%)	13 (50.0%)	11 (28.9%)	0.206
“Impaired” Killip class		15 (20.3%)	1 (10%)	5 (19.2%)	9 (23.7%)	0.624
Νεφρική ανεπάρκεια (GFR<45ml/min)		4 (5.4%)	1 (10%)	0 (0%)	3 (7.9%)	0.307
Προηγούμενη ΣΝ		20 (27.0%)	3 (30.0%)	5 (19.2%)	12 (31.6%)	0.537
Προηγούμενη PCI		10 (13.5%)	1 (10.0%)	1 (3.8%)	8 (21.1%)	0.133
Προηγούμενο CABG		3 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)	1 (2.6%)	0.562
Εμφάνιση οξέως εμφράγματος						
μυοκαρδίου						
Πόνος - προσέλευση (ώρες)		3.1±2.6	2.8±1.9	2.7±2.0	3.6±3.0	0.368
FMC - μπαλόνη (ώρες)		4.5±3.0	3.4±1.7	4.2±2.1	4.9±3.6	0.302
Ένοχη αγγειακή βλάβη						
Στέλεχος LAD		2 (2.7%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0.381
Πρόσθιος κατιόντας κλάδος		48 (65.8%)	9 (90.0%)	12 (46.2%)	27 (73%)	0.019

(LAD)					
Περσπωμένη αρτηρία (LCX)	33 (45.2%)	9 (90.0%)	12 (46.2%)	12 (32.4%)	0.005
Δεξιά στεφανιαία αρτηρία (RCA)	42 (57.5%)	8 (80.0%)	16 (61.5%)	18 (48.6%)	0.180
Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή					
Aspirin	18 (24.3%)	1 (10.0%)	7 (26.9%)	10 (26.3%)	0.524
Clopidogrel	8 (10.8%)	1 (10.0%)	2 (7.7%)	5 (13.2%)	0.872
ACE-inhibitors	4 (5.4%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)	2 (5.3%)	0.839
b-Blockers	18 (24.3%)	3 (30.0%)	4 (15.4%)	11 (28.9%)	0.418
Statins	20 (27.0 %)	2 (20.0%)	6 (23.1%)	12 (31.6%)	0.652

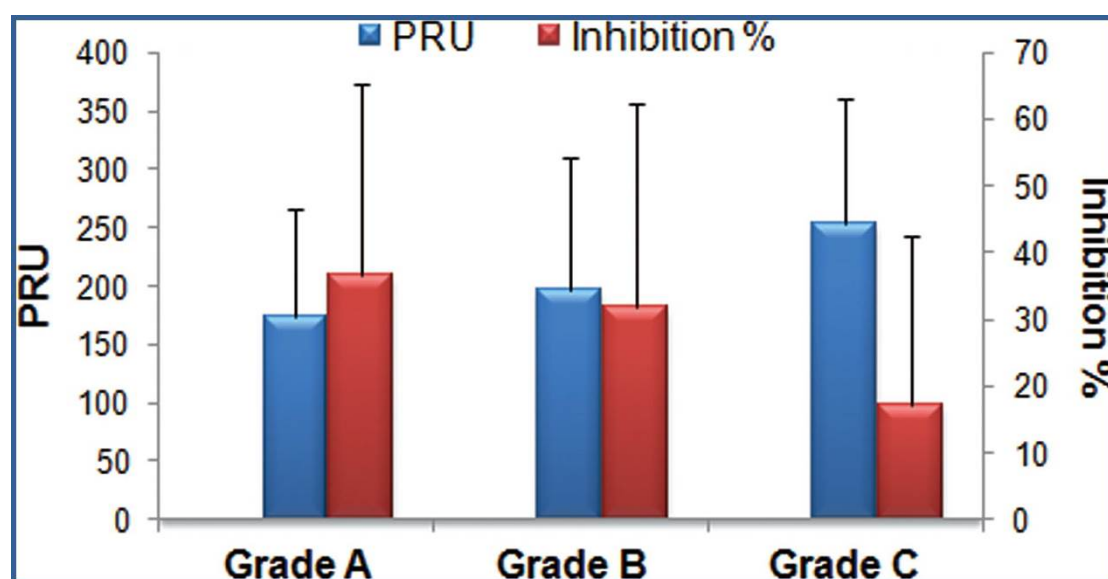
BMI: Body Mass Index, FMC:First Medical Contact, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass grafting, "Impaired" Killip class: Killip class \geq III, GFR: Glomerular filtration rate.

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων πληθυσμού ήταν συγκρίσιμα μεταξύ τους, εκτός από την κατανομή του φύλου ($p=0.016$) και την θέση της ένοχης βλάβης στο στεφανιαίο δίκτυο ($p=0.019$ για LAD και $p=0.005$ για LCX). Συνολικά ο μέσος χρόνος διενέργειας αγγειοπλαστικής μετά την πρώτη ιατρική επαφή (FMC – balloon time) ήταν 4.5 ώρες, ενώ για τις τρεις ομάδες ήταν 3,4 ώρες για την Grade A, 4,2 ώρες για την Grade B και 4,9 ώρες για την Grade C αντίστοιχα, χωρίς να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους. Επίσης διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων και στο χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της παρουσίας σε ιατρικό περιβάλλον. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων αναφορικά με την αντιαιμοπεταλιακή και αντιστηθαγική αγωγή, όπως επίσης και σχετικά με τους

κλασικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή την παρουσία ιστορικού αυτής. Τέλος, τα ποσοστά ύπαρξης επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας (GFR<45ml/min) και επηρεασμένου Killip class (>III), επίσης δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης.

3.3 Ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο και αναστολή αιμοπεταλίων με την κλοπιδογρέλη

Ο βαθμός αναστολής των αιμοπεταλίων λόγω χορήγησης κλοπιδογρέλης υπολογίστηκε με τη βοήθεια της συσκευής VerifyNow, εκφραζόμενος σε μονάδες PRU (Platelet Reaction Units). Η ανάλυση των τιμών PRU (ANOVA analysis) μεταξύ των τριών ομάδων θρομβωτικού φορτίου (Grade A, B και C) ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Συγκεκριμένα οι τιμές PRU για τις τρεις ομάδες του πληθυσμού είναι: $PRU=174.1\pm 91.5$ για το Grade A, $PRU=196.23\pm 113.4$ για το Grade B και $PRU=252.8\pm 107.8$ για το Grade C, $p=0.044$ (Εικόνα 18).



Εικόνα 18: Υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων εκφραζόμενη σε μονάδες PRU (Platelet Reaction Units) μεταξύ των τριών ομάδων θρομβωτικού φορτίου (Grade A, B και C), $p=0.015$ για τη γραμμική τάση (linear trend) (μπλε μπάρες). Ποσοστιαία (%) αναστολή των αιμοπεταλίων μεταξύ των τριών ομάδων θρομβωτικού φορτίου, $p=0.018$ για τη γραμμική τάση (linear trend) (κόκκινες μπάρες).

Επιπλέον, η στατιστική ανάλυση ανέδειξε μια σημαντική γραμμική τάση αύξησης του PRU παράλληλα με την αύξηση του θρομβωτικού φορτίου (Thrombus burden, TB), $p=0.015$). Επίσης, η ποσοστιαία αναστολή των αιμοπεταλίων (% Inhibition), όπως αυτή μετράται συγκριτικά με την βασική κατάσταση (baseline), διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων: 36.7% για την ομάδα Grade A, 31.8% για την ομάδα Grade B και 17.1% για την ομάδα Grade C ($p=0.048$) (Εικόνα 18). Ομοίως, βρέθηκε στατιστικά σημαντική γραμμική τάση (linear trend) για την μείωση της ποσοστιαίας (%) αναστολής των αιμοπεταλίων παράλληλα με την αύξηση του ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου, $p=0.018$ (Εικόνα 18).

Στον Πίνακα 3 παραθέτονται αναλυτικά οι τιμές PRU, καθώς και τα ποσοστά αναστολής των αιμοπεταλίων ανά ομάδα πληθυσμού.

Πίνακας 3

	Thrombus Burden			p-value
	Grade A	Grade B	Grade C	
PRU	174.1±91.5	196.23±113.4	252.8±107.8	0.044
PRU linear trend	p=0.015			
% Inhibition (%)	36.7	31.8	17.1	0.048
% Inhibition linear trend	p=0.018			

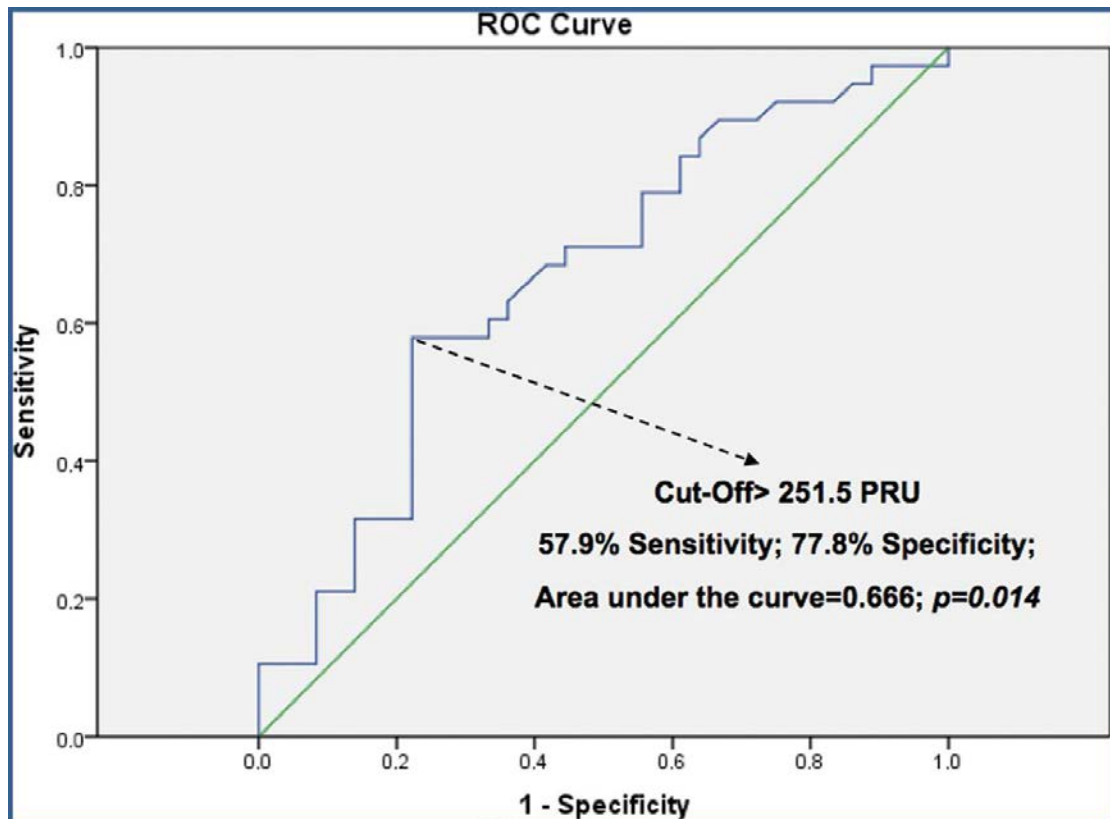
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων αναφορικά με τις τιμές Baseline του PRU και τις τιμές της προκαλούμενης από την ασπιρίνη αναστολής των αιμοπεταλίων (ARU, Aspirin

Reaction Units), όπως αυτές μετρούνται με το ανάλογο αναλώσιμο kit από την ίδια συσκευή VerifyNow.

3.4 Πρόγνωση θρομβωτικού φορτίου βάση αναστολής αιμοπεταλίων

Όπως έχει περιγραφεί παραπάνω (τμήμα 2.5.4), προκειμένου να αναλυθούν και να συσχετιστούν αναλυτικότερα τα κλινικά δεδομένα και η επίδραση της παρουσίας του μεγάλου θρομβωτικού φορτίου σε μία σειρά παραγόντων, οι ασθενείς τελικά κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 μεγάλες ομάδες βάση του θρομβωτικού τους φορτίου και συγκεκριμένα σε μικρό θρομβωτικό φορτίο (Small Thrombus Burden – STB) όταν ο θρόμβος είναι Grade A και Grade B και μεγάλο θρομβωτικό φορτίο (Large Thrombus Burden – LTB) όταν ο θρόμβος είναι Grade C.

Προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη κάποιας πιθανής τιμής PRU που μπορεί να προβλέψει την παρουσία μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (LTB) διενεργήθηκε ROC curve ανάλυση για τις δύο αυτές ομάδες ασθενών, STB και LTB, σε σχέση με την τιμή PRU. Έτσι, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under the curve) υπολογίστηκε να είναι 0.666 (95% confidence intervals (CI): 0.542–0.791; $P=0.014$), ενώ εφαρμόζοντας την ίδια μεθοδολογία βρέθηκε πως τιμές PRU πάνω από 251.5 (**PRU>251.5**) μπορούν να προβλέψουν την ύπαρξη μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (LTB – Grade C θρόμβος) με ευαισθησία 57.9% και ειδικότητα 77.8% (Εικόνα 19).



Εικόνα 19: Καμπύλη ROC. Τιμή κατώφλι (cut-off point) PRU > 251.5 για ανίχνευση μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (LTB) με ευαισθησία 57.9% και ειδικότητα 77.8% (area under the curve=0.666; p=0.014)

Επίσης διενεργήθηκε ROC curve ανάλυση προκειμένου να ανιχνευτεί πιθανή τιμή κατώφλι PRU για ανίχνευση του μικρού θρομβωτικού φορτίου (STB, Small Thrombus Burden για θρόμβο Grade A και B). Από την ανάλυση δεν προέκυψε τέτοια τιμή PRU με στατιστική ισχύ (area under the curve=0.463; p=0.588)

3.5 Ανεξάρτητη προγνωστική αξία τιμής PRU

Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η προγνωστική αξία της αναστολής των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη, εκφραζόμενη με την τιμή PRU που υπολογίζει η συσκευή VerifyNow, ως προς την ανίχνευση μεγάλου ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου (LTB), διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Έτσι, στην πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριλήφθησαν δημογραφικοί και κλινικοί παράγοντες όπως: η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η επηρεασμένη class Killip (>III), η νεφρική ανεπάρκεια (GFR<45ml/min), ο χρόνος από την έναρξη του πόνου ως την παρουσίαση σε ιατρική υπηρεσία, ο χρόνος FMC-balloon, η προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή (A-MEA, β-αποκλειστές, στατίνες), οι τιμές PRU base, ARU, καθώς τέλος και η ύπαρξη τιμής PRU >251.5.

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε πως μετά από προσαρμογή με τους παραπάνω παράγοντες, η παρουσία τιμής PRU πάνω από 251.5 ($PRU > 251.5$) παραμένει ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πρόγνωσης μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (*odds ratio [OR]=39.27; p=0.002*). Επίσης, η τιμή Baseline PRU ($OR=0.98; P=0.014$), το θήλυ γένος ($OR=132.6; P=0.003$), και η ύπαρξη υπέρτασης στο ιστορικό ($OR=0.11; P=0.020$), παρέμειναν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ύπαρξης μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (LTB).

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται αναλυτικά οι παράμετροι της πολυπαραγοντικής ανάλυσης και η προγνωστική στατιστική ισχύς του καθενός.

Πίνακας 4

Χαρακτηριστικά	Odds Ratio (95% C.I.)	p-value
PRU-RESULT >251.5	39.27 (3.97-388.09)	0.002
PRU-BASE	0.98 (0.96-1.00)	0.014
ARU	1.01 (0.99-1.02)	0.450
Age	0.99 (0.91-1.07)	0.800
Gender, Female	132.6 (5.33-3297.08)	0.003
Smoking	0.89 (0.12-6.81)	0.909
Diabetes	0.55 (0.85-3.54)	0.527
Dyslipidemia	1.87 (0.35-10.08)	0.465
Hypertension	0.11 (0.02-0.70)	0.020
Family History	0.16 (0.03-1.04)	0.054
“Impaired” Killip class	1.66 (0.27-10.19)	0.586
Renal failure (GFR<45ml/min)	0.06 (0.001-3.34)	0.170
Myocardial Infarction		
Pain-to-Presentation	1.69 (0.98-2.92)	0.061
FMC-balloon (hrs)	0.62 (0.37 -1.03)	0.063
Prior medication		
Aspirin	2.57 (0.28-23.21)	0.407
Clopidogrel	0.81 (0.56-11.80)	0.877
ACE-inhibitors	2.11 (0.06-76.12)	0.684
b-Blockers	0.66 (0.78-5.52)	0.698
Statins	3.95 (0.40-39.01)	0.239
<i>“Impaired” Killip class: Killip class≥III, GFR: Glomerular filtration rate (GFR), FMC: First Medical Contact, PRU: P2Y12-Reaction-Units</i>		

3.6 Συσχέτιση αιμοπεταλιακής αναστολής και ενδοστεφανιαίας ροής μετά την PCI

Όπως έχει αναφερθεί στη μεθοδολογία (τμήμα 2.5.5), διενεργήθηκε αγγειογραφική εκτίμηση της στεφανιαίας αιμάτωσης (TIMI flow) στους ασθενείς της μελέτης αμέσως μετά την διενέργεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής. Την αρχική κατηγοριοποίηση σε TIMI 0, I, II και III, ακολούθησε επανακατηγοριοποίηση σε δυο ομάδες κλινικής σημασίας. Η ομάδα ασθενών με επηρεασμένη ενδοστεφανιαία ροή (*Impaired TIMI flow*) περιλαμβάνει αυτούς των κατηγοριών TIMI 0, I και II, ενώ η ομάδα ασθενών με φυσιολογική ενδοστεφανιαία ροή (*normal TIMI flow*) περιλαμβάνει αυτούς της κατηγορίας TIMI III.

Η αιμοπεταλιακή αναστολή, όπως αυτή εκφράζεται με την τιμή PRU, συγκρίθηκε μεταξύ των δύο ομάδων αυτών ασθενών. Βρέθηκε πως οι ασθενείς με φυσιολογική ενδοστεφανιαία ροή (*normal TIMI flow*) μετά την PCI, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές PRU συγκριτικά με αυτούς με επηρεασμένη ενδοστεφανιαία ροή (*impaired TIMI flow*). Συγκεκριμένα για την πρώτη ομάδα η μέση τιμή PRU είναι 179.8 ± 103.4 έναντι μέσης τιμής PRU 277.4 ± 98.1 για την ομάδα επηρεασμένης ροής (TIMI 0,I,II) ($p < 0.001$). Αναλόγως, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο είναι το ποσοστό αναστολής των αιμοπεταλίων (Inh%) μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική έναντι αυτών με επηρεασμένη ενδοστεφανιαία ροή (34.1% vs 13.1% αντίστοιχα, $p = 0.01$)

Η σημαντική αυτή συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p = 0.023$) και μετά την προσαρμογή σε πολυπαραγοντική ανάλυση με παραμέτρους όπως η ηλικία, το φύλο, οι χρόνοι pain-to-presentation και FMC-balloon και οι προηγηθείσα αγωγή με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη.

Στον Πίνακα 5 αποτυπώνονται συγκριτικά οι τιμές PRU μεταξύ των δυο ομάδων ενδοστεφανιαίας ροής TIMI μετά την πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Πίνακας 5

Residual Platelet Reactivity	Post-PCI TIMI-Flow		
	Impaired	Normal	p
PRU-Result	277.4±98.1	179.8±103.4	<0.001
PRU-Baseline	290.4±56.0	262.0±68.8	0.065
%-Inhibition	13.1±20.9	34.1±30.8	0.01

3.7 Συσχέτιση αιμοπεταλιακής αναστολής και μυοκαρδιακής αιμάτωσης μετά την PCI

Η μυοκαρδιακή αιμάτωση (Myocardial Blush-MB) εκτιμήθηκε όπως έχει περιγραφεί στη μεθοδολογία (τμήμα 2.5.6). Την αρχική κατηγοριοποίηση σε MB Grade 0, 1,2 και 3, ακολούθησε επανακατηγοριοποίηση σε δυο ομάδες κλινικής σημασίας. Η ομάδα ασθενών με επηρεασμένη μυοκαρδιακή αιμάτωση (Impaired MB) περιλαμβάνει αυτούς των κατηγοριών Grade 0,1 και 2, ενώ η ομάδα ασθενών με φυσιολογική μυοκαρδιακή αιμάτωση (normal MB) περιλαμβάνει αυτούς της κατηγορίας Grade 3.

Η αιμοπεταλιακή αναστολή, όπως αυτή εκφράζεται με την τιμή PRU, συγκρίθηκε μεταξύ των δύο ομάδων αυτών ασθενών. Βρέθηκε πως οι ασθενείς με φυσιολογική μυοκαρδιακή αιμάτωση (normal MB) μετά την PCI, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές PRU συγκριτικά με αυτούς με επηρεασμένη μυοκαρδιακή αιμάτωση (impaired MB). Συγκεκριμένα για την πρώτη ομάδα η μέση τιμή PRU είναι 160.6 ± 98.5 έναντι μέσης τιμής PRU 271.2 ± 99.3 για την ομάδα επηρεασμένης αιμάτωσης (Grade 0,1,2) ($p < 0.001$). Αναλόγως, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο είναι το ποσοστό αναστολής των αιμοπεταλίων (Inh%) μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική έναντι αυτών με επηρεασμένη μυοκαρδιακή αιμάτωση (38.2% vs 14.6%, $p < 0.001$)

Η σημαντική αυτή συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p = 0.02$) και μετά την προσαρμογή σε πολυπαραγοντική ανάλυση με τις παραπάνω παραμέτρους όπως παρουσιάστηκαν στην μελέτη της ενδοστεφανιαίας ροής.

Στον Πίνακα 6 αποτυπώνονται συγκριτικά οι τιμές PRU μεταξύ των δυο ομάδων μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MB) μετά την πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Πίνακας 6

Residual Platelet Reactivity	Post-PCI MB		
	Impaired	Normal	p
PRU-Result	271.2±99.3	160.6±98.5	<0.001
PRU-Baseline	286.2±55.8	160.6±98.5	0.067
%-Inhibition	14.6±22.6	38.2±31.1	<0.001

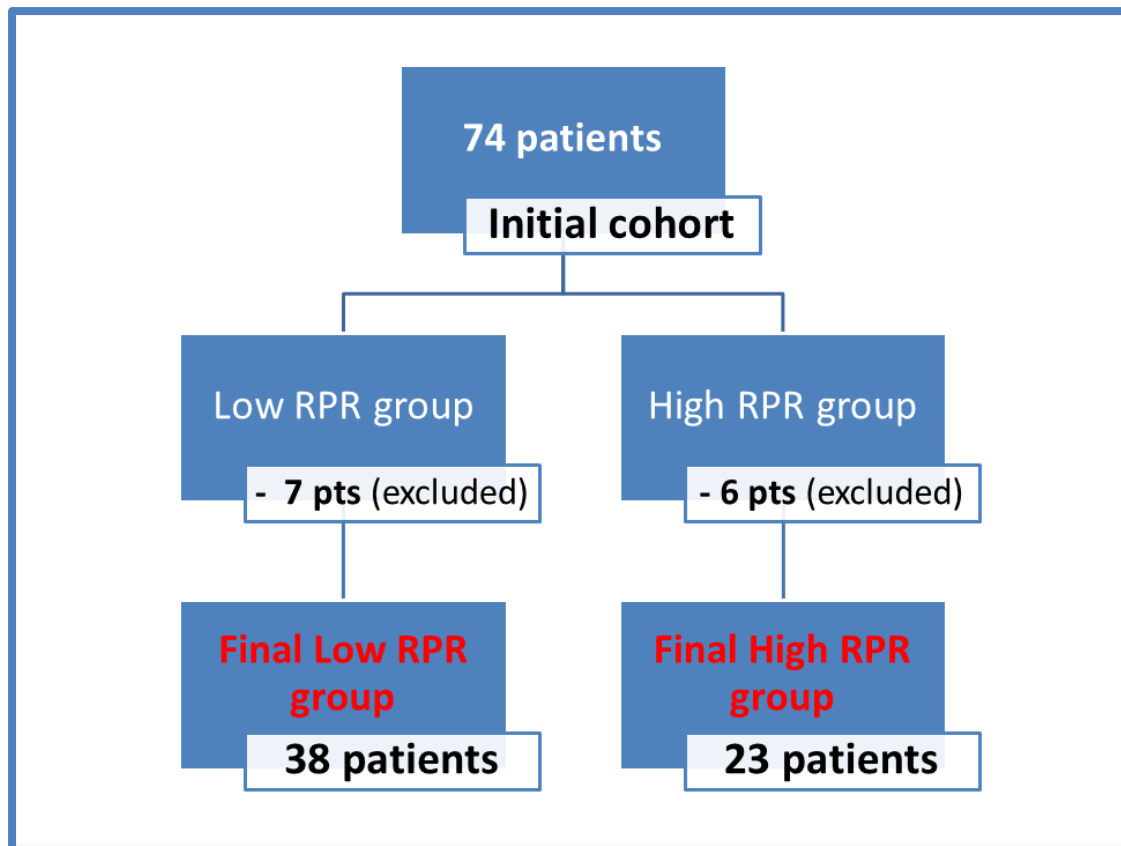
3.8 Μακροχρόνια παρακολούθηση

Κατά την μακροχρόνια παρακολούθηση της ομάδας ασθενών, μελετήθηκε η μακροχρόνια κλινική έκβασή τους σε σχέση με την υπολειπόμενη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων που παρουσίασαν μετά την αρχική του φόρτιση με κλοπιδογρέλη. Διερευνήθηκε κατά πόσο η υψηλή δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, πέραν του μεγάλου θρομβωτικού φορτίου και της επηρεασμένης αρχικά μυοκαρδιακής και στεφανιαίας άρδευσης, σχετίζεται επιπλέον με τα μακροχρόνια δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα.

Το σύνολο του αρχικού πληθυσμού ασθενών διερευνήθηκε είτε μέσω φυσικής εξέτασης και παρουσίας, είτε μέσω τηλεφωνικής επαφής, είτε τέλος μέσω επαφής με τον θεράποντα ιατρό του κάθε ασθενή. Ο μέσος χρόνος διενέργειας της παρακολούθησης (follow-up) ήταν 33 ± 19 μήνες.

3.8.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού και κατηγοριοποίηση βάση υπολειπόμενης δραστηριότητας αιμοπεταλίων

Το σύνολο των 74 ασθενών που μελετήθηκαν αρχικά, συμπεριλήφθηκαν στην μακροχρόνια μελέτη. Από αυτούς 13 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την τελική μακροχρόνια ανάλυση λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού αυτής (τμήμα 2.5.7). Όλοι οι ασθενείς έχουν λάβει τουλάχιστον για 12 μήνες διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Τελικά, 61 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της μακροχρόνιας παρακολούθησης συμπεριλήφθηκαν στη μακροχρόνια ανάλυση και μελετήθηκαν (Εικόνα 20).



Εικόνα 20: Σχηματική εικόνα πληθυσμού μακροχρόνιας παρακολούθησης και πληθυσμιακών ομάδων μελέτης.

Ο πληθυσμός της μακροχρόνιας παρακολούθησης χωρίστηκε σε δύο ομάδες σύμφωνα με την αρχική τιμή PRU. Βασιζόμενη στο βασικό εύρημα της αρχικής μελέτης και στην τιμή κατώφλι PRU για την αντίχνευση του μεγάλου θρομβωτικού φορτίου, αλλά και της επηρεασμένης στεφανιαίας ροής και μυοκαρδιακής άρδευσης, η κατηγοριοποίηση που έγινε είναι η εξής:

A) Η ομάδα της χαμηλής υπολειπόμενης δραστικότητας αιμοπεταλίων (*Low residual platelet reactivity group*) περιλαμβάνει ασθενείς με τιμές PRU<251.1 μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη.

B) Η ομάδα της υψηλής υπολειπόμενης δραστικότητας αιμοπεταλίων (*High residual platelet reactivity group*) περιλαμβάνει ασθενείς με τιμές PRU>251.1 μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη.

Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση αυτή, η ομάδα ασθενών με χαμηλή υπολειπόμενη δραστικότητα αιμοπεταλίων (PRU<251.1) περιλαμβάνει 38 ασθενείς (62.3%) και η ομάδα ασθενών με υψηλή δραστικότητα αιμοπεταλίων (PRU>251.5) περιλαμβάνει 23 ασθενείς (37.7%). Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μακροχρόνιας παρακολούθησης, καθώς και των δύο υποομάδων που προκύπτουν αποτυπώνονται στον πίνακα 7. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων είναι συγκρίσιμα μεταξύ τους, εκτός της ηλικίας ($p<0.001$)

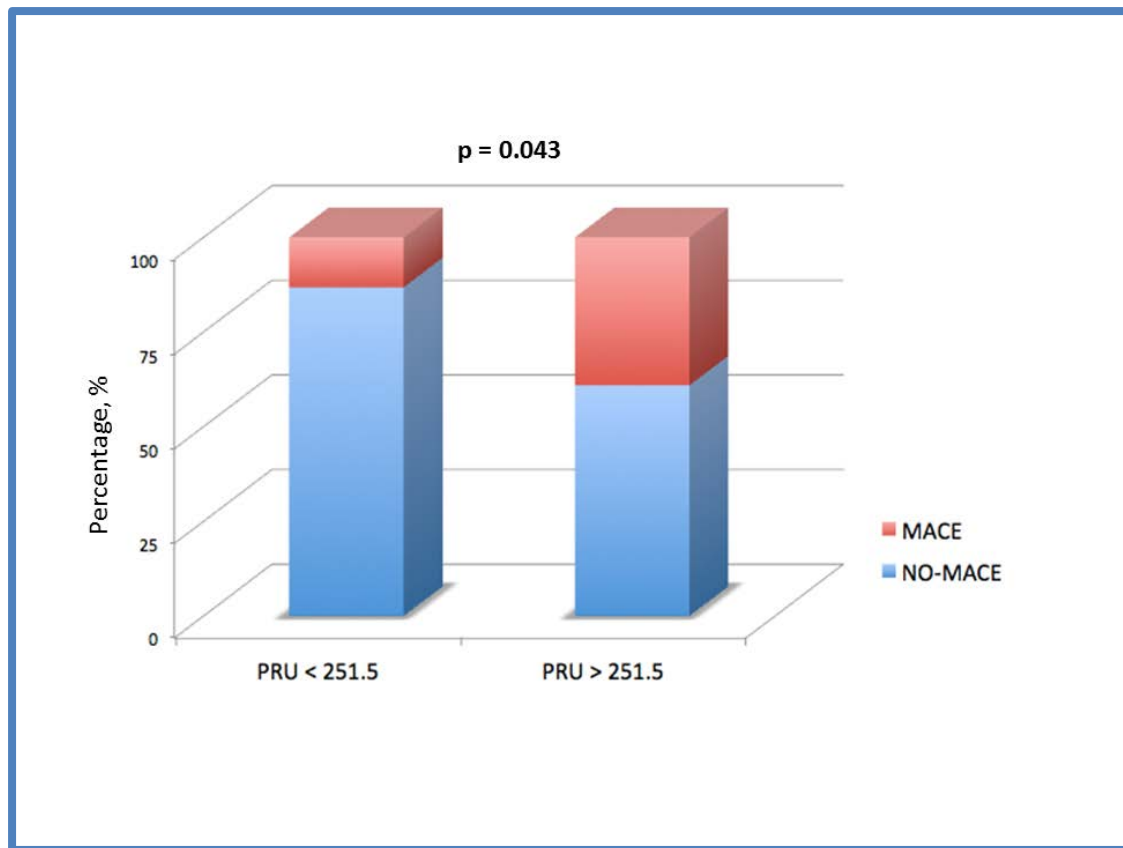
Πίνακας 7

Χαρακτηριστικά	Σύνολο πληθυσμού	Πληθυσμιακές ομάδες υπολειπόμενης αιμοπεταλιακής δραστικότητας		p-value
		Low RPR (<251.5)	High RPR (>251.5)	
Αριθμός	61	38 (62.3%)	23 (37.7%)	
Ηλικία (έτη)	62.1±12	57.6±11.1	69.5±9.4	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.2±4.4	26.9±4.6	27.7±4	0.472
Φύλο				
Άρρεν	48 (78.7%)	32 (84.2%)	16 (69.6%)	0.302
Θήλυ	13 (21.3%)	6 (15.8%)	7 (30.4%)	
Κάπνισμα	41 (67.2%)	28 (73.7%)	13 (56.5%)	0.27
Σακχ. διαβήτης	17 (27.9%)	8 (21.1%)	9 (39.1%)	0.218
Δυσλιπιδαιμία	32 (52.5%)	22 (57.9%)	10 (43.5%)	0.408
Υπέρταση	34 (55.7%)	18 (47.4%)	16 (69.6%)	0.154
Οικογενειακό ιστορ. ΣΝ	23 (37.7%)	18 (47.4%)	5 (21.7%)	0.084
“Επηρεασμένο” Killip class	11 (18%)	8 (23.5%)	3 (13%)	0.521
Προηγούμενη ΣΝ	18 (29.5%)	11 (28.9%)	7 (30.4%)	1.0
Προηγούμενη PCI	11 (18%)	8 (21.1%)	3 (13%)	0.656
Προηγούμενο CABG	5 (8.2%)	3 (7.9%)	2 (8.7%)	1.0
EF (%), στην έξοδο	44.4±8.3	45.9 ±7.5	42.0±9.3	0.083
Αγγειακές βλάβες				
Στέλεχος (LM)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0.798
LAD	41 (67.2%)	25 (65.8%)	16 (69.6%)	0.982
LCX	32 (52.5%)	20 (52.6%)	12 (52.2%)	1.0
RCA	32 (52.5%)	19 (50.0%)	13 (56.5%)	0.818

3.8.2 Μακροχρόνια παρακολούθηση και κλινικά συμβάντα.

Όπως έχει αναφερθεί και στη μεθοδολογία (τμήμα 2.5.7), τα μείζονα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα που αξιολογήθηκαν στην μακροχρόνια παρακολούθηση περιλαμβάνουν α) τον καρδιακό θάνατο β) το έμφραγμα του μυοκαρδίου γ) τη στεφανιαία επαναγγείωση και δ) το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το σύνολο των τεσσάρων αυτών καταληκτικών σημείων αποτελούν το σύνθετο καταληκτικό σημείο την μακροχρόνιας παρακολούθησης (MACE).

Το σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν συχνότερο μεταξύ των ασθενών που άνηκαν στην ομάδα με υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα αιμοπεταλίων ($PRU > 251.1$), συγκριτικά με την ομάδα ασθενών με χαμηλή υπολειπόμενη δραστικότητα αιμοπεταλίων ($PRU < 251.5$). Συγκεκριμένα, στην ομάδα υψηλής υπολειπόμενης δραστικότητας, 9 ασθενείς (39.1%) παρουσίασαν MACE κατά την περίοδο παρακολούθησης, ενώ στην ομάδα χαμηλής υπολειπόμενης δραστικότητας ο αντίστοιχος αριθμός ήταν 5 ασθενείς (13.2%) ($p=0.043$, phi coefficient=0.3) (Εικόνα 21). Αναλυτικά, μεταξύ των ασθενών με υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα, παρατηρήθηκαν 6 θάνατοι, 1 αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 2 επεμβάσεις επαναγγείωσης. Αντίθετα, μεταξύ των ασθενών με χαμηλή υπολειπόμενη δραστικότητα καταγράφηκαν 1 θάνατος, 1 έμφραγμα του μυοκαρδίου και 3 επεμβάσεις επαναγγείωσης.



Εικόνα 21: % ποσοστό σύνθετου μείζονος καταληκτικού σημείου (MACE) κατά την μακροχρόνια κλινική παρακολούθηση των δυο ομάδων πληθυσμού.

3.8.3 Προγνωστική αξία υψηλής υπολειπόμενης δραστηριότητας αιμοπεταλίων.

Προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υψηλής/χαμηλής υπολειπόμενης δραστηριότητας αιμοπεταλίων και σύνθετου καταληκτικού σημείου, διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Μετά από προσαρμογή για παράγοντες όπως η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κλάσμα εξώθησης (EF%) κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, η ύπαρξη υψηλής υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (PRU>251.5), παρέμεινε οριακά ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του σύνθετου καταληκτικού σημείου (MACE)(OR: 4.478, CI: 0.998-20.096; p=0.050). Το αποτέλεσμα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης αποτυπώνεται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8

Προγνωστικά χαρακτηριστικά	OR (95% CI)	p
High RPR group (PRU>251.5)	4.478 (0.998-20.096)	.050
Ηλικία, έτη	1.001 (0.940-1.066)	.973
Σακχαρώδης διαβήτης	0.743 (0.175-3.148)	.687
L.V.E.F., % (εξιτήριο)	1.003 (0.931-1.080)	.946
<i>RPR: Residual Platelet Reactivity, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, C.I.: Confidence Intervals, OR: Odds Ratio,</i>		

Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η προγνωστική αξία της υψηλής υπολειπόμενης δραστηρότητας των αιμοπεταλίων αναφορικά με τα κλινικά αποτελέσματα, διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση με χρήση του μοντέλου Cox proportional hazard regression. Εκτός από την υπολειπόμενη αιμοπεταλιακή δραστηρότητα, στο μοντέλο ανάλυσης συνυπολογίστηκε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα αιμοπεταλιακής αναστολής (PRU>251.5) αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για επιβίωση ελεύθερης μειζόνων συμβάντων (MACE-free survival), μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική [hazard ratio: 0.282, 95% confidence interval (0.093–0.854), P = 0.025]. Το αποτέλεσμα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης Cox proportional hazards regression αποτυπώνεται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9

Μεταβλητή	Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	Exp (B)	95% CI	P value
RPR Group (υπολειπόμενη δραστηρότητα αιμοπεταλίων)	0.282	0.093-0.854	0.025
EF (%) (εξιτήριο)	0.991	0.934-1.053	0.777

RPR: Residual Platelet Reactivity, EF: Ejection Fraction

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Γενικά

Είναι ήδη καλά τεκμηριωμένο από παλαιότερες μελέτες ότι η παρουσία ενδοστεφανιαίου θρόμβου έχει αρνητική επίδραση στην κλινική έκβαση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική(119). Από το 2001 οι Singh και συνεργάτες έδειξαν σε πληθυσμό 7917 ατόμων πως η δυσμενής κλινική έκβαση, όπως ο θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η οξεία θρόμβωση του stent είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με παρουσία ενδοστεφανιαίου θρόμβου συγκριτικά με αυτούς χωρίς(138). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα αναφορικά με την εμφάνιση θανάτου/εμφράγματος μυοκαρδίου στους 6 μήνες. Στην παρούσα μελέτη δείχτηκε ότι σε ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται με STEMI και οι οποίοι υποβάλλονται σε μη αναμενόμενη καθυστερημένη πρωτογενή αγγειοπλαστική πέραν των 2ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, η αγγειογραφική ανίχνευση μεγάλου θρομβωτικού φορτίου ενδοστεφανιαία, σχετίζεται με υψηλότερη υπολειπόμενη δραστηριότητα αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη.

Μελετήθηκε ο συγκεκριμένος πληθυσμός, γιατί παρά τον σαφή στόχο που θέτουν οι κατευθυντήριες οδηγίες για επαναγγείωση με πρωτογενή αγγειοπλαστική εντός 2ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, υπάρχει ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών με STEMI που δεν επιτυγχάνουν επαναγγείωση εντός του συγκεκριμένου χρονικού ορίου. Είναι πολύ πιθανό στον πληθυσμό αυτό, η ανεπαρκής αναστολή των αιμοπεταλίων να επιβαρύνει περαιτέρω την έκβαση της ήδη καθυστερημένης αγγειοπλαστικής. Πράγματι, βρέθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανεπαρκούς αιμοπεταλιακής αναστολής με κλοπιδογρέλη

(όπως αυτή εκφράζεται με τις αυξημένες τιμές PRU) και του θρομβωτικού φορτίου, σε ασθενείς με STEMI, αλλά καθυστερημένη πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Από προηγούμενες μελέτες είναι ήδη γνωστή η συσχέτιση μεταξύ των υψηλών τιμών PRU και της δυσμενούς κλινικής έκβασης. Οι Price και συνεργάτες το 2008 μελετώντας 380 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με DES μέτρησαν την υπολειπόμενη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη με τη συσκευή VerifyNow(61). Προσδιόρισαν τιμή PRU > 235 ως το κατώφλι τιμής πάνω από το οποίο οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου και θρόμβωσης του stent. Ομοίως, οι Patti και συνεργάτες την ίδια χρονιά μελέτησαν 160 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική μετρώντας την υπολειπόμενη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, εκφραζόμενη σε μονάδες PRU(62). Βρέθηκε πως το δυσμενές σύνθετο καταληκτικό σημείο στις 30 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική μπορεί να προβλεφθεί από την τιμή PRU. Συγκεκριμένα, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (οδηγούμενο κυρίως από το έμφραγμα του μυοκαρδίου) συνέβη πιο συχνά σε ασθενείς με επίπεδα PRU στο τέταρτο υψηλότερο τεταρτημόριο συγκριτικά με αυτούς που είχαν τιμές PRU στο πρώτο τεταρτημόριο. Τιμή PRU > 240 βρέθηκε να σχετίζεται με το σύνθετο καταληκτικό σημείο (area under the curve: 0.69;95% confidence interval: 0.56 to 0.81, p=0.016). Με βάση τα ευρήματα αυτά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης παρέχουν μια παθοφυσιολογική εξήγηση της ήδη διαπιστωμένη συσχέτισης μεταξύ των υψηλών επιπέδων PRU και των δυσμενών κλινικών συμβάντων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική μετά από STEMI.

Σε ενίσχυση της σημασίας που έχει η ποσότητα του αγγειογραφικά ανιχνεύσιμου ενδοστεφανιαίου θρόμβου, είναι το γεγονός ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της φυσιολογικής ροής TIMI μετά την αγγειοπλαστική και των χαμηλών επιπέδων

τιμών PRU. Πράγματι, η παρουσία μεγάλου θρομβωτικού φορτίου και η ανεπαρκής αιμοπεταλιακή αναστολή, όπως αυτή ανιχνεύεται από την τιμή PRU, μπορεί να έχει οδηγήσει σε περιφερική μικροεμβολή θρόμβου και επιδείνωση της στεφανιαίας ροής, κάτι το οποίο μπορεί διαδοχικά να οδηγήσει σε χειρότερη ροή TIMI.

Επιπλέον, εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η συσχέτιση της επηρεασμένης μυοκαρδιακής άρδευσης (Myocardial Blush – MB) και στεφανιαίας ροής (TIMI flow) μετά την αγγειοπλαστική, με τα υψηλότερα επίπεδα PRU. Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί υποθέτοντας ότι η αγγειοπλαστική διενεργείται σε ένα περιβάλλον ιδιαίτερα πλούσιο σε θρόμβο, όπως είχαν οι ασθενείς του συγκεκριμένου πληθυσμού (με μεγάλο θρομβωτικό φορτίο –LTB), οδηγώντας σε σημαντικό αριθμό περιφερικών μικροεμβολών, κάτι το οποίο θα μπορούσε δυνητικά να ενισχυθεί από την παρουσία αυξημένης υπολειπόμενης δραστηριότητας αιμοπεταλίων. Επιπρόσθετα, τα μικροέμβολα θρόμβου, μετά την περιφερικότερη μετακίνησή τους στο στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο, θα μπορούσαν πιθανών να οργανωθούν περαιτέρω και να προκαλέσουν επιπλέον συσσώρευση θρομβωτικού φορτίου εντός του μικροαγγειακού δικτύου, όταν ειδικά υπάρχει υψηλή υπολειπόμενη αιμοπεταλιακή δραστηριότητα. Πράγματι, είναι ήδη γνωστό ότι η αιμοπεταλιακή συγκόλληση και συσσώρευση θρόμβου έχουν ενοχοποιηθεί και αποδειχτεί ότι συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του φαινομένου no-reflow μετά πρωτογενή αγγειοπλαστική(139-141).

Σε παλαιότερες μελέτες διερεύνησης της υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, όπως αυτή μετράται με τη συσκευή VerifyNow και εκφράζεται σε τιμές PRU, έχει υπολογισθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου για την πρόβλεψη καταληκτικών ισχαιμικών σημείων. Συγκεκριμένα στη μελέτη ARMYDA-PRO βρέθηκε πως οι τιμές PRU είχαν καλύτερη ευαισθησία από ειδικότητα αναφορικά με την δυνατότητα πρόβλεψης των καταληκτικών αυτών σημείων (81%

ευαισθησία και 53% ειδικότητα)(62). Αντιθέτως, στη παρούσα μελέτη το κατώφλι τιμών PRU > 251.5 χαρακτηρίζεται από ευαισθησία 58% και ειδικότητα 78% αναφορικά με την πρόβλεψη του μεγάλου ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου (LTB). Η αναντιστοιχία αυτή μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένου του γεγονότος ότι στη μελέτη ARMYDA-PRO δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική. Επιπλέον, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι οποίοι υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, οι διάφοροι αιμοδυναμικοί παράμετροι και οι τοπικοί ρεολογικοί παράγοντες μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εκδήλωση μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (LTB), οδηγώντας έτσι, σε μικρότερη ευαισθησία για τις τιμές PRU μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί πως η τιμή κατώφλι του PRU (> 251.5) που σύμφωνα με την παρούσα μελέτη μπορεί να προβλέψει με ιδιαίτερα ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα την παρουσία μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (LTB), είναι ιδιαίτερα κοντά σε απόλυτη τιμή με αντίστοιχες τιμές κατώφλι άλλων μεγαλύτερων μελετών που διερεύνησαν την υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων σε σχέση με σκληρότερα κλινικά καταληκτικά σημεία (PRU > 235, Price et.al και PRU > 240, Patti et.al). Το γεγονός αυτό ενισχύει το συμπέρασμα που προκύπτει ότι με την παρούσα μελέτη εξηγείται και επιβεβαιώνεται σε μεγάλο βαθμό το παθοφυσιολογικό μονοπάτι που συνδέει την υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων (εκφραζόμενη σε μονάδες PRU) με την εκδήλωση δυσμενών κλινικών καταληκτικών σημείων. Γίνεται εύκολα αντιληπτό πως το μεγάλο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο (LTB) και οι συνεπακόλουθες παράμετροι που αυτό συνεπάγεται (επηρεασμένη στεφανιαία ροή TIMI και επηρεασμένη μυοκαρδιακή αιμάτωση, MB),

αποτελούν τους συνδετικούς κρίκους και την αιτία εκδήλωσης δυσμενών κλινικών συμβάντων σε ασθενείς με υψηλή υπολειπόμενη αιμοπεταλιακή δραστικότητα.

Η σημαντικότητα της τιμής κατώφλι $PRU > 251.5$ ενισχύθηκε περαιτέρω στη παρούσα μελέτη από τη διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Φάνηκε ότι η παρουσία τιμής > 251.5 είναι ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εκδήλωσης μεγάλου ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου, ακόμα και όταν συμπεριληφθούν στο στατιστικό μοντέλο μελέτης, ποικίλοι προγνωστικοί δημογραφικοί και κλινικοί παράγοντες, όπως η ηλικία, το Killip class, αλλά και οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Παρά την αρχική κατηγοριοποίηση του θρομβωτικού φορτίου σε τρεις μεγάλες κατηγορίες θρόμβου, διενεργήθηκε περαιτέρω κατηγοριοποίηση αυτού σε δύο μεγάλες ομάδες μικρού και μεγάλου θρομβωτικού φορτίου. Η πρώτη περιέλαβε ασθενείς με θρομβωτικό φορτίο Grade I και II, ενώ η δεύτερη περιέλαβε ασθενείς με θρομβωτικό φορτίο Grade III. Η κατηγοριοποίηση αυτή προκύπτει εύλογα αφού χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη κλινική σημασία. Συνυπολογίζοντας και το μικρό σχετικά σε αριθμό πληθυσμό της μελέτης, με τον τρόπο αυτό προκύπτουν δύο μεγάλες ομάδες που επιτρέπουν την ουσιαστική κλινική αξιολόγηση, αφού το μεγάλο θρομβωτικό φορτίο είναι αυτό που σχετίζεται με τη χειρότερη κλινική έκβαση. Η κλινική σημασία του μεγάλου θρομβωτικού φορτίου (LTB) επιτρέπει τη στατιστική συνένωση των δύο άλλων ομάδων και την περαιτέρω στατιστική αξιολόγηση. Αναλόγως, τόσο στην περίπτωση την στεφανιαίας ροής (TIMI flow), όσο και της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (Myocardial Blush – MB) μετά την αγγειοπλαστική, διενεργήθηκε παρόμοια επανακατηγοριοποίηση του πληθυσμού σε δύο ομάδες με ουσιαστική κλινική σημασία. Ομάδες των επηρεασμένων (impaired) και

φυσιολογικών (normal) ενδοστεφανιαίων ροών και μυοκαρδιακής αιμάτωσης αντιστοίχως.

Η παρούσα μελέτη εκτός από την βραχυπρόθεσμη συσχέτιση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων με το ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο και την μυοκαρδιακή αιμάτωση, διερεύνησε και τα μακροπρόθεσμα κλινικά συμβάντα του πληθυσμού συγκριτικά πάντα με την αρχική αιμοπεταλιακή αναστολή. Στηριζόμενοι στα δεδομένα της αρχικής μελέτης του ενδοστεφανιαίου φορτίου, ο πληθυσμός μακροχρόνια παρακολούθησης κατηγοριοποιήθηκε βάση της τιμής κατώφλι του PRU (>251.5). Επιλέχθηκε, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η μακροχρόνια επίδραση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων στα κλινικά συμβάντα, να κατηγοριοποιηθεί ο πληθυσμός της μακροχρόνια παρακολούθησης με βάση την τιμή αυτή PRU, καθώς αυτή βασίζεται στα κλινικά σημαντικά χαρακτηριστικά του θρομβωτικού φορτίου και της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Φαίνεται πως το μεγάλο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο και η επακόλουθη επηρεασμένη στεφανιαία ροή (TIMI) και μυοκαρδιακή άρδευση (MB) σε ασθενείς με υψηλή υπολειπόμενη δραστηριότητα αιμοπεταλίων, μπορούν να προσφέρουν μια ικανοποιητική και κλινικά ευσταθή εξήγηση της χειρότερης πρόγνωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Πληθώρα μελετών έχουν αναδείξει την συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων και των επακόλουθων δυσμενών συμβάντων. Οι Marcucci και συνεργάτες το 2009 σε πληθυσμό 683 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά φόρτιση με 600mg κλοπιδογρέλης, οριοθέτησαν τιμή PRU>240 ως κατώφλι ανεξάρτητο για συσχέτιση με καρδιαγγειακό κίνδυνο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου(60). Ομοίως, οι Parodi και συνεργάτες το 2011 σε 1789 ασθενείς μετά PCI και χορήγηση κλοπιδογρέλης, ανέδειξαν συσχέτιση

της υψηλότερης υπολειπόμενης δραστηριότητας κλοπιδογρέλης με το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, επέμβασης επαναγγείωσης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (6.1% vs 2.9%; absolute risk increase, 3.2%; 95% CI, 0.4%-6.7%; P = 0.01)(142). Ακόμα οι Mangiacapra και συνεργάτες μελετώντας 338 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, ανέδειξε τη συσχέτιση των υψηλότερων τιμών PRU με την ύπαρξη πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου (222 +/- 85 (MVD) vs. 191 +/- 73 (SVD); p < 0.001)(143).

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης είναι σε αρμονία με τα αποτελέσματα μιας σειράς μελετών παρακολούθησης σχετικών με τον προγνωστικό ρόλο του PRU. Παρόλα αυτά, οι μελέτες αυτές μελέτησαν πληθυσμούς ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική είτε λόγω σταθερής στεφανιαίας νόσου, είτε στα πλαίσια οξέως στεφανιαίου συνδρόμου γενικά. Έτσι, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη, μέχρι τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της, που διερεύνησε την επίδραση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη στα μακροχρόνια κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματά της, υπογραμμίζουν το σημαντικό ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει η αρχική μέτρηση του PRU λίγες ώρες μετά τη φόρτιση με κλοπιδογρέλη, στην πρόγνωση ακόμα και μακροχρόνιων συμβάντων.

Σχετικά με τα επίπεδα τιμών PRU που μπορούν να θεωρηθούν ως κατώφλι κλινικής σημασίας, δεν έχει υπάρξει μια απόλυτη συμφωνία για τον ορισμό του. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, έχει προταθεί η τιμή 240 βάση κλινικής μελέτης παρακολούθησης συμβάντων, ενώ άλλη μελέτη από την Κορέα έχει δείξει συσχέτιση τιμών PRU > 272 με καρδιαγγειακά συμβάντα μετά έμφραγμα του μυοκαρδίου (area

under the curve: 0.708; 95% confidence interval [CI]: 0.607 to 0.809, $p = 0.03$)(144).

Συνεπώς, το κατώφλι τιμής που καθορίστηκε στην παρούσα μελέτη ($PRU > 251.5$) συνάδει ισχυρά με αυτό που προσδιορίζεται και σε μεγαλύτερες μελέτες, κάτι που ενισχύει περαιτέρω τα συγκεκριμένα αποτελέσματα.

Στη μακροχρόνια παρακολούθηση, οι δύο πληθυσμιακές ομάδες μελέτης ($PRU > 251.5$ και $PRU < 251.5$) δεν διέφεραν μεταξύ τους, όσον αφορά τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, εκτός της ηλικίας, η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με την υψηλή υπολειπόμενη δραστηριότητα ($PRU > 251.5$). Ως εκ τούτου, είναι εύλογο να θεωρηθεί επίσης ότι η μεγαλύτερη ηλικία προδιαθέτει και σε αυξημένα ποσοστά δυσμενών κλινικών συμβάντων μακροπρόθεσμα. Παρόλα αυτά, η πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε, επιβεβαίωσε ότι η τιμή PRU παραμένει ένας οριακά ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των κλινικών συμβάντων. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι παραδοσιακοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και το επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, απέτυχαν να επιδείξουν στατιστικά σημαντική προγνωστική δύναμη. Ειδικά αναφορικά με το κλάσμα εξώθησης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, φάνηκε να μην αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, αποδίδοντάς το, είτε στο μικρό αριθμό του πληθυσμού της μελέτης, είτε στην κατάλληλη διαστρωμάτωση κινδύνου και την ηλεκτρική θωράκιση που υποβάλλονται οι ασθενείς αυτοί με την εμφύτευση απινιδωτή.

Ο προγνωστικός ρόλος της τιμής $PRU < 251.5$ ενισχύεται περαιτέρω από την ανάλυση επιβίωσης με Cox regression analysis που διενεργήθηκε, η οποία και επιβεβαιώνει την προγνωστική της σημασία για την μακροπρόθεσμη επιβίωση ελεύθερης συμβάντων.

4.2 Κλινική σημασία

Η παρούσα μελέτη και τα αποτελέσματά της προσφέρουν μια παθοφυσιολογική εξήγηση και σύνδεση μεταξύ της αιμοπεταλιακής αναστολής και του αγγειογραφικά εκτιμώμενου ενδοστεφανιαίου θρομβωτικού φορτίου, της στεφανιαίας αιματικής ροής και της μυοκαρδιακής άρδευσης σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε καθυστερημένη πρωτογενή αγγειοπλαστική (FMC-to-balloon > 2h). Είναι εύκολα αντιληπτό ότι η σημασία της παρούσας μελέτης ενισχύεται από το γεγονός ότι, παρά τις σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, ένα ιδιαίτερα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με οξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI), εξακολουθεί να μην επιτυγχάνει τους χρονικούς στόχους αναφορικά με την προσέλευση και την διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής. Παράγοντες που έχουν να κάνουν τόσο με τους ίδιους τους ασθενείς, όσο και με την λειτουργία και οργάνωση του συστήματος υγείας, ευθύνονται για την μη επίτευξη των αυστηρών αυτών χρονικών ορίων. Έτσι, δεδομένου ότι αποτελεί ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο η καθυστερημένη επαναγγείωση των ασθενών με STEMI, ιδιαίτερα στη χώρα μας, αλλά και διεθνώς, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την συγκεκριμένη μελέτη αποκτούν ακόμα μεγαλύτερη ουσιαστική κλινική αξία στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Θα μπορούσε να υποθεθεί, με βάση τα αποτελέσματα αυτά, ότι η βελτίωση των παραπάνω παραμέτρων θρομβωτικού φορτίου και αιμοκαρδιακής αιμάτωσης, θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω της στόχευσης επαρκούς αιμοπεταλιακής αναστολής. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους, όπως πιθανώς προσθέτοντας αναστολείς των υποδοχέων P_{2b}/P_{3a} στα αρχικά στάδια αντιμετώπισης των ασθενών αυτών. Επίσης, νεώτεροι φαρμακευτικοί παράγοντες που πλέον έχουν καθιερωθεί στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, μπορούν να προσφέρουν μια καλύτερη επιλογή σε ασθενείς με STEMI. Έτσι, η μελέτη TRITON-

TIMI 38 έδειξε ότι η εντονότερη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή οδήγησε σε μικρότερο αριθμό ισχαιμικών συμβάντων σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΟΣΣ που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική(38). Αυτό φαίνεται πως είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με STEMI, όπου η αιμοπεταλιακή δραστικότητα τείνει να είναι μεγαλύτερη και ο χρόνος μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διενέργειας αγγειοπλαστικής είναι μικρός. Για τον λόγο αυτό, όπως αποδείχτηκε και σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, τα νεότερα από του στόματος αντιαιμοπεταλιακά, πρασουγρέλη και τικαγρελορη, έχουν μεγάλο βαθμό σύστασης χρήσης τους. Παρόλα αυτά το όφελος χρήσης των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων θα πρέπει πάντα να συνυπολογίζεται μαζί με το υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο που αυτά συνεπάγονται.

Η κλινική αξία της παρούσας μελέτης ενισχύεται περαιτέρω από την εύχρηστη παρά την κλίνη μέτρηση της υπολειπόμενης αιμοπεταλιακής δραστικότητας που συνεπάγεται η χρήση του συστήματος VerifyNow. Η χρήση του κατά ρουτίνα όμως δεν έχει καθιερωθεί και μένει να διερευνηθεί περαιτέρω σε μεγαλύτερες μελέτες. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο που διαδραματίζει η επαρκής αιμοπεταλιακή αναστολή, επιδεικνύοντας καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με νέες ισχυρότερες αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες(145). Τα αποτελέσματά μας είναι σε αντιστοιχία με προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές αναφορικά με την κλινική σημασία της μέτρησης της υπολειπόμενης δραστικότητας των αιμοπεταλίων μετά φόρτιση με κλοπιδογρέλη(61).

Η κλινική σημασία των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης έγκειται στην ενίσχυση των δεδομένων ότι η μειωμένη αιμοπεταλιακή αναστολή σχετίζεται με επιβαρυνμένα αποτελέσματα στη μακροχρόνια παρακολούθηση. Το γεγονός αυτό είναι σε συστοιχία με τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα θρομβωτικού

φορτίου της μελέτης, και μπορούν να εξηγηθούν παθοφυσιολογικά από το αυξημένο θρομβωτικό φορτίο που φέρουν οι ασθενείς αυτοί. Συνεπώς, οι κλινικές και ερευνητικές προσπάθειες θα πρέπει να επικεντρωθούν στη βέλτιστη αιμοπεταλιακή αναστολή και μείωση του θρομβωτικού φορτίου κατά την οξεία φάση της νόσου, είτε μέσω φαρμακευτικών, είτε μέσω μηχανικών παραγόντων. Επίσης, η χρήση συσκευών όπως το VerifyNow, αποδεικνύεται να είναι αποτελεσματική όχι μόνο στην ανίχνευση των ασθενών με υψηλή υπολειπόμενη δραστικότητα, αλλά γνωρίζοντας την πληροφορία αυτή, φαίνεται ότι βοηθά στην πρόγνωση ποιοί ασθενείς είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ενός δυσμενούς κλινικού συμβάντος σε μακροχρόνια περίοδο.

4.3 Κατευθυντήριες οδηγίες

Σύμφωνα με τα ως τώρα διαθέσιμα δεδομένα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, ο κατά ρουτίνα προσδιορισμός της υπολειπόμενης δραστικότητας των αιμοπεταλίων δεν έχει καθιερωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες είτε της Ευρωπαϊκής, είτε της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Παρόλα αυτά, συστήνεται να εφαρμόζονται τέτοιες δοκιμασίες ελέγχου σε επιλεγμένους ασθενείς που θεραπεύονται με κλοπιδογρέλη, συμπεριλαμβανομένων αυτών με ιστορικό θρόμβωσης της πρόθεσης (stent), υποψιαζόμενη μη συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής, όπως επίσης και σε περιπτώσεις επίμονης υψηλής υπολειπόμενης δραστικότητας των αιμοπεταλίων ή μεγάλου αιμορραγικού κινδύνου σε ταυτόχρονη παρουσία stent σε κριτικά στεφανιαία τμήματα (π.χ στέλεχος, εγγύς πρόσθιος κατιόντας κλάδος) (Εικόνα 22)(122).

General recommendations on antiplatelet therapy			
Platelet function testing or genetic testing may be considered in specific high-risk situations (e.g. history of stent thrombosis; compliance issue; suspicion of resistance; high bleeding risk).	IIb	C	
Routine platelet function testing or genetic testing (clopidogrel and ASA) to adjust antiplatelet therapy before or after elective stenting is not recommended.	III	A	778,892

Εικόνα 22: Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες επαναιμάτωσης αναφορικά με την χρήση λειτουργικών δοκιμασιών δραστηριότητας των αιμοπεταλίων.

4.4 Περιορισμοί της μελέτης

Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται η αγγειογραφική εκτίμηση του θρομβωτικού φορτίου, όπως επίσης και η αξιολόγηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (Myocardial Blush), καθώς πρόκειται για μια σχετικά υποκειμενική διαδικασία. Η αγγειοσκόπηση ή η χρήση οπτικής συνεκτικής τομογραφίας (OCT) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά, κάτι όμως που θα αύξανε τον κίνδυνο περιφερικών εμβολών και θα επηρέαζε ουσιαστικά την στεφανιαία ροή. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι η στεφανιαία αγγειογραφία είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδος για την λήψη κλινικών αποφάσεων κατά την διενέργεια αγγειοπλαστικής, χρησιμοποιήθηκε αυτή ως εργαλείο κατηγοριοποίησης του θρομβωτικού φορτίου. Έτσι, η κατηγοριοποίηση του θρόμβου που χρησιμοποιήθηκε θεωρείται κλινικά χρήσιμη και εύκολη στον προσδιορισμό.

Επιπρόσθετα, αναφορικά με το σκέλος μακροχρόνιας παρακολούθησης της μελέτης, σημαντικός περιορισμός θεωρείται το μικρό μέγεθος του πληθυσμού, γεγονός που αναπόφευκτα οδηγεί σε περιορισμένο αριθμό συμβάντων. Επίσης, περιορισμός της μελέτης θεωρείται η έλλειψη εκτίμησης των αιμορραγικών επιπλοκών, όπως επίσης και η ταυτόχρονη αξιολόγηση και μελέτη γονιδιακών παραμέτρων που έχει βρεθεί να σχετίζονται με την υπολειπόμενη αιμοπεταλιακή δραστικότητα στην κλοπιδογρέλη.

Τέλος, η αξιολόγηση των δεδομένων της παρούσας μελέτης δεν έλαβε κατά την ανάλυση υπόψη της το γεγονός ότι κάποιοι από τους ασθενείς είναι πιθανό να διέκοψαν παροδικά τη λήψη κλοπιδογρέλης είτε μετά ιατρικής συμβουλής, είτε από δική τους πρωτοβουλία.

4.5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη αναδείχτηκε ο ρόλος της αναστολής των αιμοπεταλίων στο αγγειογραφικά ανιχνεύσιμο θρομβωτικό φορτίο, καθώς επίσης και στη μυοκαρδιακή ροή και αιμάτωση σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε καθυστερημένη (> 2h) πρωτογενή αγγειοπλαστική. Η παρούσα μελέτη προσφέρει ένα πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση μεταξύ της υπολειπόμενης αιμοπεταλιακής δραστικότητας, όπως αυτή εκφράζεται σε μονάδες PRU, και της δυσμενούς κλινικής έκβασης των ασθενών αυτών. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι μεταξύ των ασθενών αυτής της κατηγορίας που προσέρχονται λόγω STEMI, αυτοί με μεγαλύτερες τιμές PRU (υψηλή υπολειπόμενη αιμοπεταλιακή δραστικότητα), έχουν μεγαλύτερο ενδοστεφανιαίο θρομβωτικό φορτίο, χειρότερη στεφανιαία ροή και χειρότερη μυοκαρδιακή άρδευση μετά την αγγειοπλαστική, προσδιορίζοντας ταυτόχρονα ως τιμή κατώφλι του PRU, αυτή του 251.5. Τέλος, οι

ασθενείς που παρουσιάζουν PRU μεγαλύτερο από το κατώφλι των 251.5 φαίνεται από τα στοιχεία της μακροχρόνιας παρακολούθησης να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά εκδήλωσης δυσμενών κλινικών συμβάντων (καρδιακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Βιβλιογραφία

1. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004;25:1197-207.
2. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
3. O'Sullivan BP, Michelson AD. The inflammatory role of platelets in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:483-90.
4. Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 2008;99:480-6.
5. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002;8:1227-34.
6. Kereiakes DJ, Michelson AD. Platelet activation and progression to complications. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:75-81.
7. Gawaz M. Platelets in the onset of atherosclerosis. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:206-10.
8. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
9. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-60.
10. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-8.

11. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74:597-607.
12. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997;18 Suppl E:E19-29.
13. Stellos K, Gawaz M. Platelet interaction with progenitor cells: potential implications for regenerative medicine. *Thromb Haemost* 2007;98:922-9.
14. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Goudevenos IA, Tselepis AD. Platelet-mediated inflammation in cardiovascular disease. Potential role of platelet-endothelium interactions. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:539-49.
15. Esteve-Pastor MA, Hernandez-Romero D, Valdes M, Marin F. New Approaches to the Role of Thrombin in Acute Coronary Syndromes: Quo Vadis Bivalirudin, a Direct Thrombin Inhibitor? *Molecules* 2016;21:284.
16. Wallace EL, Smyth SS. Targeting platelet thrombin receptor signaling to prevent thrombosis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6:915-28.
17. Martorell L, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C, Gentile M, Calvayrac O, Badimon L. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99:305-15.
18. Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation* 2006;114:1070-7.
19. Abbate R, Cioni G, Ricci I, Miranda M, Gori AM. Thrombosis and acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2012;129:235-40.
20. Rognoni A, Lupi A, Secco GG, et al. Update on glycoprotein IIb/IIIa: role in primary coronary intervention. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2011;9:106-12.
21. Goldschmidt-Clermont PJ, Kandzari DE, Sketch MH, Jr., Phillips HR. Inflammation, platelets, and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Invasive Cardiol* 2002;14 Suppl E:18E-25E; quiz 26E.

22. Reilly IA, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood* 1987;69:180-6.
23. Jennings LK. Role of platelets in atherothrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:4A-10A.
24. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
25. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol* 2006;147 Suppl 1:S241-51.
26. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983;308:800-5.
27. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
28. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
29. Cattaneo M. New P2Y₁₂ inhibitors. *Circulation* 2010;121:171-9.
30. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486-501.
31. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
32. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011;17:110-6.
33. Sibbing D, Koch W, Massberg S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2011;32:1605-13.
34. Horstrup K, Jablonka B, Honig-Liedl P, Just M, Kochsiek K, Walter U. Phosphorylation of focal adhesion vasodilator-stimulated phosphoprotein at Ser157 in intact human

- platelets correlates with fibrinogen receptor inhibition. *Eur J Biochem* 1994;225:21-7.
35. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:357-74.
 36. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-32.
 37. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1017-23.
 38. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
 39. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47.
 40. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-6.
 41. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-74.

42. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
43. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
44. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2312-7.
45. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of periprocedural platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742-50.
46. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
47. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704-14.
48. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512-8.
49. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916-22.
50. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-30.

51. Ray S. Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J* 2014;66:530-4.
52. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d4588.
53. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822-34.
54. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849-56.
55. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33.
56. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2427-34.
57. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312-9.
58. Tantry US, Gesheff M, Liu F, Bliden KP, Gurbel PA. Resistance to antiplatelet drugs: what progress has been made? *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2553-64.
59. Siller-Matula JM, Trenk D, Schror K, et al. Response variability to P2Y12 receptor inhibitors: expectations and reality. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1111-28.

60. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119:237-42.
61. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29:992-1000.
62. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1128-33.
63. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
64. Collet JP, Cayla G, Cuisset T, et al. Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study. *Am Heart J* 2011;161:5-12 e5.
65. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382:614-23.

66. Le Quellec S, Bordet JC, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2016;116:638-50.
67. Janssen PW, ten Berg JM. Platelet function testing and tailored antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:316-28.
68. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:133-48.
69. Aradi D, Konyi A, Palinkas L, et al. Thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. *Angiology* 2008;59:172-8.
70. Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2007;98:838-43.
71. Madsen EH, Schmidt EB, Maurer-Spurej E, Kristensen SR. Effects of aspirin and clopidogrel in healthy men measured by platelet aggregation and PFA-100. *Platelets* 2008;19:335-41.
72. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 2001;138:152-63.
73. Hubl W, Assadian A, Lax J, et al. Assessing aspirin-induced attenuation of platelet reactivity by flow cytometry. *Thromb Res* 2007;121:135-43.
74. Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets--definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. *Thromb Haemost* 1999;82:1145-52.
75. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. *J Thromb Haemost* 2012;10:529-42.

76. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;110:e489-93.
77. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Sci* 2003;28:307-17.
78. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005;118:723-7.
79. van Werkum JW, Harmsze AM, Elsenberg EH, Bouman HJ, ten Berg JM, Hackeng CM. The use of the VerifyNow system to monitor antiplatelet therapy: a review of the current evidence. *Platelets* 2008;19:479-88.
80. Dyszkiewicz-Korpanty AM, Kim A, Burner JD, Frenkel EP, Sarode R. Comparison of a rapid platelet function assay--Verify Now Aspirin--with whole blood impedance aggregometry for the detection of aspirin resistance. *Thromb Res* 2007;120:485-8.
81. Karha J, Rajagopal V, Kottke-Marchant K, Bhatt DL. Lack of effect of enteric coating on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation in healthy volunteers. *Am Heart J* 2006;151:976 e7-11.
82. Karon BS, Tolan NV, Koch CD, et al. Precision and reliability of 5 platelet function tests in healthy volunteers and donors on daily antiplatelet agent therapy. *Clin Chem* 2014;60:1524-31.
83. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Assessment of P2Y₁₂ inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y₁₂ in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am Heart J* 2009;157:562 e1-9.
84. Malinin A, Pokov A, Spergling M, et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y₁₂(R) rapid analyzer: the VERify Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study. *Thromb Res* 2007;119:277-84.
85. Madsen EH, Saw J, Kristensen SR, Schmidt EB, Pittendreigh C, Maurer-Spurej E. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry,

- VerifyNow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chem* 2010;56:839-47.
86. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin "resistance". *J Am Coll Cardiol* 2009;53:667-77.
 87. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
 88. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
 89. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol* 2016;1:718-30.
 90. Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2016;60:185-93.
 91. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:676-92.
 92. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
 93. Pasalic L, Wang SS, Chen VM. Platelets as Biomarkers of Coronary Artery Disease. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:223-33.
 94. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.

95. Davies MJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 2000;52:473-9.
96. Tesouro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med* 2017;281:471-482.
97. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GY. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med* 2017;130:268-282.
98. Heusch G. The Coronary Circulation as a Target of Cardioprotection. *Circ Res* 2016;118:1643-58.
99. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016;248:97-109.
100. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Postgrad Med J* 2008;84:368-71.
101. Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci* 2017;11:316.
102. Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. *Am J Pathol* 2017;187:1211-1221.
103. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:582-593.
104. Lu X. The impact of IL-17 in atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2017.
105. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:368-380.
106. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des* 2011;17:4089-110.
107. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart* 2006;92:441-4.

108. Stefanadis C, Toutouzas K, Stefanadi E, Lazaris A, Patsouris E, Kipshidze N. Inhibition of plaque neovascularization and intimal hyperplasia by specific targeting vascular endothelial growth factor with bevacizumab-eluting stent: an experimental study. *Atherosclerosis* 2007;195:269-76.
109. Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases. *Curr Top Med Chem* 2012;12:1132-48.
110. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:535-45.
111. Wilentz JR, Sanborn TA, Haudenschild CC, Valeri CR, Ryan TJ, Faxon DP. Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. *Circulation* 1987;75:636-42.
112. Jamasbi J, Ayabe K, Goto S, Nieswandt B, Peter K, Siess W. Platelet receptors as therapeutic targets: Past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;117:1249-1257.
113. Teng N, Maghzal GJ, Talib J, Rashid I, Lau AK, Stocker R. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep* 2017;22:51-73.
114. Vavuranakis M, Kakadiaris IA, O'Malley SM, et al. A new method for assessment of plaque vulnerability based on vasa vasorum imaging, by using contrast-enhanced intravascular ultrasound and differential image analysis. *Int J Cardiol* 2008;130:23-9.
115. Abela OG, Ahsan CH, Alreefi F, et al. Plaque Rupture and Thrombosis: the Value of the Atherosclerotic Rabbit Model in Defining the Mechanism. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:29.
116. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost* 2016;115:509-19.

117. Tan Y, Tu Y, Tian D, Li C, Zhong JK, Guo ZG. ST-elevation myocardial infarction following systemic inflammatory response syndrome. *Cardiovasc J Afr* 2015;26:e1-3.
118. Siasos G, Tsigkou V, Oikonomou E, et al. Circulating Biomarkers Determining Inflammation in Atherosclerosis Progression. *Curr Med Chem* 2015;22:2619-35.
119. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:573-83.
120. Windecker S, Hernandez-Antolin RA, Stefanini GG, Wijns W, Zamorano JL. Management of ST-elevation myocardial infarction according to European and American guidelines. *EuroIntervention* 2014;10 Suppl T:T23-31.
121. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
122. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
123. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:901-9.
124. Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, Silvain J, Collet JP, Montalescot G. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:198-204.
125. Vavuranakis M, Latsios G, Aggelis D, et al. Randomized comparison of the effects of ASA plus clopidogrel versus ASA alone on early platelet activation in acute coronary

- syndromes with elevated high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand levels. *Clin Ther* 2006;28:860-71.
126. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
 127. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30.
 128. Lee WC, Chen HC, Fang HY, et al. Comparison of different strategies for acute ST-segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden in clinical practice: Symptom-free outcome at one year. *Heart Lung* 2015;44:487-93.
 129. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302-6.
 130. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107:2115-9.
 131. Thomas MR, Storey RF. Clinical significance of residual platelet reactivity in patients treated with platelet P2Y12 inhibitors. *Vascul Pharmacol* 2016;84:25-7.
 132. Floyd CN, Ferro A. Antiplatelet drug resistance: Molecular insights and clinical implications. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015;120:21-7.
 133. Gurbel PA. The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emergence of a new cardiovascular risk factor. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7 Suppl 4:S20-8.
 134. Kereiakes DJ, Gurbel PA. Peri-procedural platelet function and platelet inhibition in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:111-21.

135. Garabedian T, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3:23-37.
136. Pocock SJ, Hughes MD. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation. *Control Clin Trials* 1989;10:209S-221S.
137. Mehta CR, Pocock SJ. Adaptive increase in sample size when interim results are promising: a practical guide with examples. *Stat Med* 2011;30:3267-84.
138. Singh M, Reeder GS, Ohman EM, et al. Does the presence of thrombus seen on a coronary angiogram affect the outcome after percutaneous coronary angioplasty? An Angiographic Trials Pool data experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:624-30.
139. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:215-223.
140. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J* 2016;68:539-51.
141. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:661-74.
142. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-23.
143. Mangiacapra F, De Bruyne B, Muller O, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel: extent of coronary atherosclerosis and periprocedural myocardial infarction in patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:35-40.

144. Ahn SG, Lee SH, Yoon JH, et al. Different prognostic significance of high on-treatment platelet reactivity as assessed by the VerifyNow P2Y12 assay after coronary stenting in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:259-67.
145. Shim CY, Yoon SJ, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation. *Int J Cardiol* 2009;134:351-5.