



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Α. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«Η Στεφανιαία νόσος στην κληρονομική και επίκτητη θρομβοφιλία:

Επιδημιολογία, Παθολογική Φυσιολογία»

ΟΝΟΜΑ: ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΑΘ. ΚΕΡΑΜΙΔΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΙΣΗΣ

_____Ακαδημαϊκό Έτος: 2010-2011

Πίνακας περιεχομένων

ΚΕΦ.1.Εισαγωγή.....	4
1.1 Πρόλογος.....	3
1.2 Ιστορία.....	5
ΚΕΦ 2 Στεφανιαία Κυκλοφορία	8
2.1 Στεφανιαία ανατομία.....	8
2.2 Φυσιολογία και παθοφυσιολογία της στεφανιαίας κυκλοφορίας.....	9
2.3 Στεφανιαία Νόσος και Αθηροσκλήρωση	10
2.4 Τενδοθήλιο.....	13
2.5 Παθοφυσιολογία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.....	15
ΚΕΦ 3. Φυσιολογία της θρόμβωσης.....	17
3.1 Μηχανισμός Πήξης και ινωδόλυσης.....	17
3.2 Ο ρόλος του αιμοπεταλίου στη στεφανιαία νόσο	20
ΚΕΦ 4 Προδιαθεσικοί παράγοντες στεφανιαίας νόσου	23
4.1. Κλασσικοί προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου	23
4.2 GWASs στην στεφανιαία νόσο.....	24
4.3 Θρομβοφιλία και Στεφανιαία Νόσος	25
ΚΕΦ 5. Η Κληρονομική θρομβοφιλία στη στεφανιαία νόσο.....	28
5.1 Παράγοντας FV LEIDEN:	28
5.2 Προθρομβίνη PTG20210A.....	31
5.3 Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C και S.....	32
5.4 Ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης (ATIII)	34
5.5 Υπερομοκυστεϊναιμία	36
5.6 Δυσινωδογοναιμίες (παράγοντας I).....	38
5.7 Άλλες προπηκτικές πρωτεΐνες της αιμόστασης (FII, FVIII, vWF).....	41
5.8 Ινωδολυτικό σύστημα (PAI και TAFI).....	42
5.9 Υποδοχείς αιμοπεταλίων	45
ΚΕΦ 6. Επίκτητη θρομβοφιλία και στεφανιαία νόσος	49
6.1 Η.Ι.Τ. (Heparine induced Trombocytopenia).....	49
6.2 Χρόνιες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες νόσοι	52
6.3 Νεφρωσικό σύνδρομο.....	55
6.4 Εγκυμοσύνη.....	56
6.5 Καρκίνος	60

6.6 Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.....	63
6.7 Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία – Αληθής Πολυκυτταραιμία).....	66
6.8 Αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο	71
6.9 Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαινουρία.....	76
6.10 Δρεπανοκυτταρική Αναιμία	78
6.11 Λήψη αντισυλληπτικών δισκίων	81
ΚΕΦ 7. Κλινική εφαρμογή.....	84
7.1 Έλεγχος κληρονομικής θρομβοφιλίας. Κατευθυντήριες οδηγίες.....	84
7.2 Η δική μας εμπειρία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	86
ΚΕΦ 8 Συμπεράσματα.	90
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	 94

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μοίρα του καρδιολόγου είναι η διαχείριση ενός ευγενούς οργάνου με πολλές επείγουσες παθολογικές καταστάσεις. Η στεφανιαία νόσος και η οξεία θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων με τις επιπλοκές τους είναι μια ανάλογη επείγουσα νόσος που απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και άμεση αντιμετώπιση. Η πρόοδος της ιατρικής έχει συντελέσει , αφενός, στην αύξηση του μέσου όρου ζωής και αφετέρου στην αντιμετώπιση ασθενειών που παλαιότερα θεωρούνταν θανατηφόρες, με αποτέλεσμα να έχει οδηγήσει σε αύξηση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου. Η στεφανιαία νόσος και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κλασικά αυξάνουν με την ηλικία , αυξάνουν υπό την επίδραση προδιαθεσικών παραγόντων αθηροθρόμβωσης και σε παρουσία θρομβογενετικών καταστάσεων.

Στην καθημερινότητα του καρδιολόγου είναι η κλινική εκτίμηση σε παθολογικούς , χειρουργικούς και άλλους νοσοκομειακούς ασθενείς στους οποίους αναζητείται η διερεύνηση της πιθανότητας στεφανιαίας νόσου σε λανθάνουσα ή οξεία φάση ή και η αντιμετώπιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου . Η παρουσία άλλης υποκείμενης νόσου και οι συν- νοσηρότητες μας φέρνουν αντιμέτωπους με θεραπευτικά και ηθικά διλήμματα. Η εξοικείωση του καρδιολόγου με τις θρομβοφιλικές νόσους , επίκτητες ή κληρονομικές , η γνώση της συχνότητας και της παθοφυσιολογία τους και τελικά η αναγκαιότητα για την σωστότερη θεραπευτική απόφαση, υπό το βάρος του ιπποκρατικού όρκου « ωφελείν ή μη βλάπτει» , ήταν το κίνητρο του παρόντος συγγράμματος . Σκοπός του είναι να παρουσιάσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα στις κυριότερες κληρονομικές και επίκτητες

θρομβοφιλικές νόσους που σχετίζονται με την στεφανιαία νόσο και την οξεία στεφανιαία θρόμβωση . Για το σκοπό αυτό, σε κάθε νόσο, οι αναφορές εστιάζονται σε τέσσερα σημεία:

- Στα επιδημιολογικά δεδομένα,
- Στην παθοφυσιολογία της νόσου,
- Στην παθοφυσιολογική αιτιολογία της θρομβοφιλίας και
- Στην κλινική σημασία και τα σημεία που απαιτείται διαφοροποίηση της θεραπευτικής.

Απαραίτητα κρίθηκαν εισαγωγικά στοιχεία που αφορούν -στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου, -στις διαταραχές του ενδοθηλίου και την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας και -στη διαδικασία της πήξης και της θρόμβωσης. Τέλος αναφέρονται λίγα λόγια για τις περιπτώσεις που συνιστάται έλεγχος θρομβοφιλίας σε στεφανιαία θρόμβωση .

Η βιβλιογραφία είναι πλούσια και το ταξίδι πραγματικά ατέρμονο. Πολλά μελετώνται ακόμα και πολλά μένουν να αποδειχθούν στην προσπάθεια του ανθρώπου για μεγαλύτερη επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής . Χρέος του κλινικού ιατρού είναι η εγρήγορση στη γνώση και η ορθότερη κρίση στην διαχείριση των ασθενών του , καθώς, παρά την τάση για ομαδοποίηση , η κλινική πράξη μας διδάσκει την ιδιαιτερότητα του κάθε ασθενή.

1.2 ΓΕΝΙΚΑ- ΙΣΤΟΡΙΑ

Η περιγραφή της θρομβωτικής απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών ξεκίνησε στα τέλη του 19^{ου} αιώνα και λίγα χρόνια αργότερα συσχετίστηκε με την κλινική εικόνα του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ως η αιτία που το προκαλεί. Στο πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα η αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου γινόταν με ελάχιστα μέσα και παρουσίαζε μεγάλη

ενδονοσοκομειακή θνητότητα που ξεπερνούσε το 30%. Ωστόσο την ίδια περίοδο επωάζονταν σημαντικές ανακαλύψεις που άλλαξαν την κλινική πορεία της στεφανιαίας θρόμβωσης. Η χρήση του Ηλεκτροκαρδιογραφήματος (1919), η χρήση της ηπαρίνης (1915), η ανακάλυψη των ιδιοτήτων της ασπιρίνης (1948), η νοσηλεία σε στεφανιαίες μονάδες και η χρήση του εξωτερικού απινιδωτή με δυνατότητα άμεσης αναστροφής της κοιλιακής μαρμαρυγής (1961), η εισαγωγή της θρομβόλυση στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (1980), η χρήση νέων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων όπως η κλοπιδογρέλη (1993) , οι αναστολείς των IIb/IIIa υποδοχέων (1995), η πρασουγρέλη και το ticagrelor (2010) αποτέλεσαν επανάσταση στην καρδιολογία, μείωσαν την ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε μονοψήφιο αριθμό και βελτίωσαν την πρόγνωση των ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Σταθμό στην εξέλιξη της Καρδιολογίας αποτέλεσε επίσης η Framingham Heart Study, μια μελέτη παρατήρησης του πληθυσμού μιας ολόκληρης πόλης που ξεκίνησε το 1948 και ανέδειξε τους κύριους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την στεφανιαία νόσο. Στις μέρες μας οι πρόσφατες ανακαλύψεις προήλθαν από τις έρευνες της αγγειακής βιολογίας που ανέδειξαν ότι η θρόμβωση συμβαίνει σε διαβρωμένη ή ρηγμένη αθηρωματική πλάκα και υπέδειξε ότι το νιτρικό οξείδιο (NO) είναι ο φυσιολογικός αγγειοδιαστολέας των αγγείων (Furuihgott, Ignaro, Murad, βραβείο Nobel φυσιολογίας 1998).

Παράλληλα αναπτύχθηκε η επεμβατική καρδιολογία ,έτσι ώστε σήμερα να είμαστε σε θέση διαδερμικά και ελάχιστα παρεμβατικά να μπορούμε να απεικονίζουμε με ακρίβεια τη θέση, τη φύση και τις ιδιότητες της στένωσης του στεφανιαίου αγγείου. Ταυτόχρονα μπορούμε να παρεμβαίνουμε θεραπευτικά στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας θρόμβωσης με την διάταση της στένωσης και την αποκατάσταση της με τη χρήση των ενδοστεφανιαίων προθέσεων (stents).

Η έρευνα συνεχίζεται εντατικότερα από κάθε άλλη εποχή. Η Framingham Heart Study έχει επεκταθεί σε γενετικό επίπεδο ενώ η μοριακή βιολογία προσφέρει συνεχώς γνώσεις για

το ρόλο του ενδοθηλίου, της πηκτικότητας, της ανοσίας και των αιμοπεταλίων στη στεφανιαία θρόμβωση. Νέα φάρμακα δοκιμάζονται και χρησιμοποιούνται με στόχο την διαφορετική ανταπόκριση του ασθενούς ανάλογα με το γενετικό του υπόστρωμα και τις συνοδές παθήσεις έτσι ώστε να προσφέρουν κατάλληλες εναλλακτικές δυνατότητες ανά άτομο. Και αν όλα αυτά συνέβησαν σε μερικές δεκαετίες, τι άραγε μας επιφυλάσσει το μέλλον;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Στεφανιαία Κυκλοφορία

2.1 Στεφανιαία ανατομία

Η στεφανιαία κυκλοφορία αποτελείται από δύο μεγάλα επικαρδιακά αγγεία (αγγεία αγωγούς) , την αριστερή και την δεξιά στεφανιαία αρτηρία με τους κλάδους τους και ένα πλαίσιο δίκτυο μικρών αγγείων (αγγεία αντίστασης (διαμέτρου από 300- 100μm)) που αποτελούν την μικροκυκλοφορία.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες ανήκουν στις μέσου μεγέθους, μυϊκές αρτηρίες και το τοίχωμα τους αποτελείται από τρεις στιβάδες: την εσωτερική στοιβάδα ή έσω χιτώνας (το ενδοθήλιο), το μέσο χιτώνα και τον έξω χιτώνα. Η εξωτερική στοιβάδα αποτελείται από δεσμίδες κολλαγόνου, διασκορπισμένους ινωδοβλάστες και λίγες ελαστικές ίνες με τα αγγεία αιμάτωσης – τα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum).

Ο μέσος χιτώνας (tunica media) συνίσταται από 3 στοιβάδες: που περιέχουν ελαστικές ίνες, λεία μυϊκά κύτταρα και συνδετικό ιστό και είναι αυτός που προσδίδει στις αρτηρίες τις μηχανικές της ιδιότητες.

Ο έσω χιτώνας – το ενδοθήλιο αποτελείται από μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που πλέον θεωρούνται μέρος ενός σημαντικού και εκτεταμένου οργάνου με πολλαπλές λειτουργίες: συνθετικές, εκκριτικές, μεταβολικές και ανοσολογικές. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι χαρακτηριστικό ότι διαφοροποιούνται στα αγγεία των ιστών που αιματώνουν και παρουσιάζουν διάφορη σύσταση στις πρωτεΐνες επιφάνειας τους :στους υποδοχής, στις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, στα ενδοκυττάρια ένζυμα ή και ακόμα στη σύνδεση μεταξύ τους ώστε να εξυπηρετούν το ρόλο του οργάνου που αιματώνουν. Ο ρόλος του ενδοθηλίου είναι σημαντικός στην διαμόρφωση της αθηροσκλήρωσης, στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου και στην οξεία θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων και για αυτό θα αναπτυχθεί ειδικότερα.

2.2 Φυσιολογία και παθοφυσιολογία στεφανιαίας κυκλοφορίας

Η καρδιά σε συνθήκες ηρεμίας λειτουργεί με μια βασική καρδιακή παροχή προκειμένου να επιτελέσει το ρόλο της στην προσφορά αιμάτωσης και οξυγόνου για όλο το σώμα. Σε συνθήκες άσκησης ή stress, όταν μεταβάλλονται οι απαιτήσεις των ιστών σε οξυγόνο, η καρδιά αυξάνει το καρδιακό της έργο με αύξηση του κατά λεπτού όγκου αίματος και αύξηση της στεφανιαίας ροής δια μέσω των αγγείων της.

Η αυτορρύθμιση της στεφανιαίας ροής είναι ένας πολύπλοκος και καλά οργανωμένος μηχανισμός που καταφέρνει να αυξήσει την βασική ροή στα στεφανιαία αγγεία κατά 4 με 5 φορές περισσότερο σε συνθήκη αυξημένης ανάγκης. Αυτό επιτυγχάνεται με χημικά και μηχανικά ερεθίσματα επί ανάλογων υποδοχέων στα ενδοθηλιακά και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα . Τέτοια ερεθίσματα-σήματα είναι η αδενοσίνη, το νιτρικό οξύ, οι νευροδιαβιβαστές του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος κ.α. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι αγγειακές λείες μυϊκές ίνες σε φυσιολογικές συνθήκες προσαρμόζουν την διάμετρο των στεφανιαίων αγγείων με αγγειοδιαστολή επιτυγχάνοντας τελικά αύξηση της στεφανιαίας ροής. Αυτή η ενδοθηλιοεξαρτώμενη και ροοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή αποτελεί την λεγόμενη στεφανιαία εφεδρεία που μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά και λειτουργεί ως δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργικότητας.

Στην περίπτωση που υπάρχει στένωση σε μεγάλη επικαρδιακή αρτηρία ή μεγάλο κλάδο αυτής, παρατηρείται αδυναμία της μικροκυκλοφορίας να αυξήσει τη στεφανιαία ροή δημιουργώντας μειωμένη προσφορά αίματος και οξυγόνου στα μυοκαρδιακά κύτταρα που τελικά ισχαιμούν και προκαλούν το κλινικό σύνδρομο της στεφανιαίας νόσου, τη στηθάγχη. Άρα η στεφανιαία νόσος είναι το κλινικό αποτέλεσμα της στεφανιαίας ανεπάρκειας, δηλαδή το αποτέλεσμα της αδυναμίας των στεφανιαίων αρτηριών να αυξήσουν την

στεφανιαία ροή σε περιπτώσεις αυξημένων απαιτήσεων και σε σοβαρότερες περιπτώσεις και σε συνθήκες ηρεμίας. Η στεφανιαία νόσος μπορεί να εμφανιστεί κλινικά με τρεις κυρίως τρόπους: 1^ο ως λανθάνουσα νόσος με στεφανιαίες βλάβες που δεν εκδηλώνουν συμπτώματα, 2^ο ως χρόνια νόσος σε ύφεση χωρίς συμπτώματα ή με σταθερή συμπτωματολογία στηθάγχης ή δύσπνοιας και 3^ο μπορεί να εμφανιστεί με οξείες εκδηλώσεις που αντιπροσωπεύουν τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και ταξινομούνται ως:

- διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI),
- έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI),
- ασταθής στηθάγχη και
- αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

2.3 Το ενδοθήλιο

Η σπουδαιότητα της λειτουργίας του ενδοθηλίου ξεκινά να αναδεικνύεται μετά το 1959 με τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (Palade, 1953) και τις μελέτες του Cowman (1959). Σήμερα έχει αναγνωριστεί ότι η στιβάδα αυτή των ενδοθηλιακών κυττάρων επιτελεί πολλαπλές λειτουργίες μερικές από τις οποίες είναι:

- 1) η αγγειογένεση – το ενδοθήλιο εξασφαλίζει την εμβρυογένεση, την αγγειογένεση σε περιπτώσεις τραυματισμού του οργάνου που αιματώνουν και ευθύνεται για την μετάσταση των όγκων μέσω αυξητικών παραγόντων,
- 2) η ρύθμιση της αιματικής ροής (αγγειορύθμιση). Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση αγγειοδιαστολικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών που παράγονται ανάλογα με τα ερεθίσματα που λαμβάνουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι ίδιες ουσίες δρουν στο αγγειακό τοίχωμα αλλά και στα κύτταρα του αίματος και καθορίζουν τον τόνο των αγγείων και τη διαδικασία της αιμόστασης. Οι κυριότερες αγγειοδιασταλτικές ουσίες είναι το Μονοξείδιο

του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (PGI₂), η βραδυκινίνη, η ακετυλοχολίνη και άλλες. Ειδικά το NO, εκτός της χάλασης του αγγειακού τοιχώματος, αναστέλλει την ενεργοποίηση, προσκόλληση και συσώρευση των αιμοπεταλίων, αναστέλλει την προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και την μετανάστευση τους στον υπενδοθηλιακό χώρο.

Οι κυριότερες αγγειοσυσπαστικές ουσίες είναι η ενδοθηλίνη, οι αγγειοτενσίνη I και II, η θρομβοξάνη A₂, η προσταγλανδίνη και η θρομβίνη που παράγονται σαν συνέπεια υποξίας ή τοιχωματικού stress με αποτέλεσμα να προκαλούν ισχυρή αγγειοσύσπαση, ενεργοποίηση και προσκόλληση αιμοπεταλίων, προσκόλληση λευκοκυττάρων και φλεγμονώδη αντίδραση.

Ρύθμιση της πήξης: Πυροδότηση και αναστολή της πήξης.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, υπό ορισμένες βιαστικές επιδράσεις που οδηγούν σε αγγειακή βλάβη, εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα (TF) στην επιφάνεια τους πυροδοτώντας τον μηχανισμό της πήξης. Επίσης, εκκρίνουν τον παράγοντα von Willebrand, πρωτεΐνη που συνδέει το αγγειακό τοίχωμα με τα αιμοπετάλια και τα αιμοπετάλια μεταξύ τους, εκφράζουν πολλούς υποδοχείς της ινικής και προϊόντων αποδόμησης αυτής καθώς και την γλυκοπρωτεΐνη Ib (GPIb) που προσδένεται ο παράγοντας von Willebrand. Από την άλλη το ενδοθήλιο αποτρέπει τη δράση της θρομβίνης με διάφορους τρόπους όπως με την ύπαρξη της θετικής ηπαρίνης και θεϊκής δερματάνης, με ουσίες της θεμέλιας ουσίας που προάγουν την δραστικότητα της αντιθρομβίνης III, με την παραγωγή του TFPI (αναστολέα του συμπλέγματος TF και παράγοντα VII) και την θρομβομοντουλίνη, πρωτεΐνης της επιφάνειας τους που παρουσία θρομβίνης ενεργοποιεί τους φυσικούς αναστολείς της πήξης : πρωτεΐνη S και C.

4) Ρύθμιση της ινωδόλυσης

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα προάγουν την ινωδόλυση με την παραγωγή και έκκριση του ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (t- PA) και φέρουν υποδοχείς για τον t-PA και το πλασμινογόνο. Σε αντιδιαστολή παράγουν τον αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1) παρουσία θρομβίνης και τον αναστολέα ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από την θρομβίνη (TAFI) των οποίων η παρουσία τους επιβραδύνει την ινωδόλυση.

5) Αλληλεπίδραση Αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα και αιμόσταση.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν στην επιφάνεια τους μόρια υποδοχής που ανταλλάσσουν πληροφορίες με τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια. Από τη στιγμή που συμβεί ρήξη στο αγγειακό ενδοθήλιο, μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προσκολλώνται με την GPIb/ IX/V στον ιστικό vWF και ενεργοποιούνται, με αποτέλεσμα να αλλάζουν σχήμα, να εκκρίνουν ουσίες όπως ADP και επινεφρίνη και να εκφράζουν ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων με σκοπό την προσέλευση και συσσώρευση και άλλων αιμοπεταλίων που προσκολλώνται στενά μεταξύ τους και με το υπενδοθήλιο. Έτσι σχηματίζεται ο αιμοπεταλιακός θρόμβος και πραγματοποιείται η φάση της αιμόστασης που με την παράλληλη διαδικασία της δημιουργίας θρομβίνης θα ολοκληρώσει το σχηματισμό θρόμβου.

6) Αλληλεπίδραση λευκών αιμοσφαιρίων με το αγγειακό τοίχωμα και φλεγμονή.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα φέρουν στην επιφάνεια τους πρωτεΐνες για την επικοινωνία τους και την προσέκλυση των λευκών αιμοσφαιρίων. Μερικά από αυτά είναι το προσκολλητικό μόριο λευκοκυττάρων (ELAM), το διακυτταρικό προσκολλητικό μόριο (ICAM-1, ICAM-2), το αγγειοκυτταρικό προσκολλητικό μόριο (VCAM), οι σελεκτίνες P και E. Μέσω αυτών το ενδοθήλιο ενεργοποιείται και προκαλεί αγγειοδιαστολή, αυξημένη διαπερατότητα μεταξύ των κυττάρων, συσσώρευση λευκών αιμοσφαιρίων και μετανάστευση τους στο υπενδοθήλιο.

7) Ενδοθηλιοεξαρτώμενη ανοσία.

Τα τυπικά μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παρουσιάζουν αντιγόνα (ανοσοπαρουσιαστικά κύτταρα) και αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (τάξη I & II, MHC). Τα T- λεμφοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν τις ενδοθηλιακά κύτταρα άμεσα με επαφή ή με κυτοκίνες κινητοποιώντας την ανοσία και τη φλεγμονή.

2.4 Στεφανιαία Νόσος – Αθηροσκλήρωση

Όπως προαναφέρθηκε η στεφανιαία νόσος οφείλεται σε αδυναμία των στεφανιαίων αρτηριών να αυξήσουν την αιματική τους ροή και να οξυγονώσουν τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Αυτό οφείλεται παθοφυσιολογικά στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών. Η αθηροσκλήρωση των αγγείων έχει ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την δημιουργία αθηρωματικών πλακών που προκαλούν στενώσεις και τελικά την προσφορά του ιδανικού υποστρώματος για την οξεία στεφανιαία θρόμβωση και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η βλάβη του ενδοθηλίου και ο σχηματισμός των αθηρωματικών πλακών θεωρείται σήμερα μια φλεγμονώδης διαδικασία που ξεκινά νωρίς στην ενήλικη ζωή ή ακόμα και στην παιδική ηλικία, κατά περίπτωση. Στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν βλαπτικές ουσίες του μεταβολισμού που παράγονται σε ορισμένες παθήσεις, κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος και κύτταρα του αίματος που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ανταλλάσσοντας μοριακά μηνύματα με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό του αθηρώματος

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου, έχουν τεκμηριωθεί επίσημα από πολλές μελέτες και είναι: η δυσλιπιδαιμία, η

αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η έλλειψη άσκησης. Κάθε ένα από τα παραπάνω με τον δικό του μηχανισμό εκθέτει το ενδοθήλιο σε βλαπτικές επιδράσεις και ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε μια κατάσταση αυξημένης διαπερατότητας και αυξημένης έκφρασης προσκολλητικών μορίων. Το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο προσελκύει λευκοκύτταρα που συσσωρεύονται στην έσω στεφανιαία του αρτηριακού τοιχώματος ενώ παρουσιάζει μειωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών και μειωμένη παραγωγή αντιθρομβωτικών ουσιών. Στις περιοχές της βλάβης του ενδοθηλίου εναποτίθενται λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) που οξειδώνονται από τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Φαγοκυτταρώνοντας τα μόρια της οξειδωμένης LDL τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells) που περιέχουν μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης (στάδιο I). Ο κυτταρικός θάνατος των φαγοκυττάρων εναποθέτει στο υπενδοθήλιο το πλούσιο σε χοληστερόλη περιεχόμενο τους, οδηγώντας σταδιακά στη δημιουργία του λιπώδους πυρήνα. Τα σήματα της φλεγμονής που εκπέμπονται στο σημείο της βλάβης ενεργοποιούν τις λείες μυϊκές ίνες του έξω χιτώνα που μεταναστεύουν και συσσωρεύονται κάτω από τον έσω χιτώνα, συνθέτοντας ένα πλούσιο εξωκυττάριο δίκτυο.

Τελικά δημιουργείται το αθήρωμα (στάδιο IV) – ή αθηροσκληρωτική πλάκα – που αποτελείται από έναν λιπώδη πυρήνα περιεκτικότητας πλούσιας σε εστέρες και κρυστάλλους χοληστερίνης που περιβάλλεται από τα αφρώδη κύτταρα μέσα σε μια ινώδη κάψα από κολλαγόνο και λεία μυϊκά κύτταρα. Η αθηρωματική πλάκα μεγαλώνει κυρίως υποενδοθηλιακά μεταβάλλοντας την αγγειακή ανατομία για να διατηρήσει την διάμετρο του αγγείου φυσιολογική σε ένα φαινόμενο που ονομάζεται αγγειακή αναδιαμόρφωση. Έτσι μπορεί να υπάρχουν σημαντικές αθηρωματικές πλάκες χωρίς να προκαλείται στένωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας. Αλλά όταν υπάρχει σημαντική στένωση του αυλού τότε είναι σίγουρο ότι υπάρχει εκτεταμένη εσωτερική αθηροσκλήρυνση.

2.5 Παθοφυσιολογία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Η διαρκής αυξανόμενη στένωση μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας με παχύ ινώδη κάψα είναι μια δυνητική εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου που μπορεί να εκδηλώνεται με επεισόδια σταθερής στηθάγχης στην κόπωση, όταν αυξάνεται η ανάγκη του μυοκαρδίου για αιμάτωση. Ωστόσο η φυσική εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου χαρακτηρίζεται από αιφνίδια γεγονότα ρήξης των αθηρωματικών πλακών με οξεία *in situ* θρόμβωση και πλήρη ή σοβαρή απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας με τη δραματική κλινική εκδήλωση του εμφράγματος ή του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου ανάλογα με το σημείο της θρόμβωσης και την έκταση του μυοκαρδίου που προσβάλλεται.

Η ρήξη της ινώδους κάψας, η διάβρωση ή η εξέλκωση της πλάκας, φέρνει σε επαφή το κολλαγόνο με τους εστέρες της χοληστερόλης και τον ιστικό παράγοντα με τα κύτταρα του αίματος και ενεργοποιείται ο μηχανισμός πήξης και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προς σχηματισμό θρομβίνης. Αλλαγές στους παράγοντες πηκτικότητας, στους παράγοντες ινωδόλυσης ή στα θρομβοκύτταρα επηρεάζουν την θρομβογένεση, την ικανότητα για αυτοθρομβόλυση, την σοβαρότητα της απόφραξης και τελικά την πρόγνωση της νόσου.

Η ανάγκη της πρόβλεψης της δραματικής αυτής εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου οδήγησε σε νέες αναζητήσεις για τις αιτίες ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και της διάβρωσης της προστατευτικής ινώδους κάψας.

Έτσι παρατηρήθηκε ότι η ρήξη της ινώδους κάψας γίνεται σε πλάκες με μεγάλο λιπώδη πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα που χαρακτηρίζονται από πολυάριθμα φλεγμονώδη κύτταρα και σχετική έλλειψη λείων μυϊκών ινών. Η αυξημένη παρουσία μακροφάγων αποδιοργανώνουν την ινώδη κάψα και εκλύουν πρωτεολυτικά ένζυμα που ευνοούν την διάσπαση του κολλαγόνου και τον κυτταρικό θάνατο των μυϊκών ινών. Πειράματα σε χοιρίδια έχουν προκαλέσει ρήξη της ινώδους κάψας με λέπτυνση της μέσω

ογκοκατασταλτικού γονιδίου με ενδοφλέβια σίτιση αυξημένης περιεκτικότητας σε χοληστερίνη, με ενδοφλέβια έγχυση ενδοθηλίνης, ισταμίνης, αγγειοτενσίνης, σεροτονίνης και μηχανικά με μπαλόνι.

Στα σημεία ρήξεως της πλάκας παρατηρείται: 1) αύξηση πρωτεϊνών φλεγμονής, αύξησης λευκοκυττάρων, μορίων προσκόλλησης, χημοκίνη και κυτοκίνη, ιντερλευκίνης -8, ιντερλευκίνης-1, 6, TNF, ιντερφερόνη , CD40 και CD40L και αυξημένη CRP, 2) πρωτεϊνάσες, όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), καθεψίνες (S&K) και ειδικοί αναστολείς (κυστατίνη), 3) μεταβολές στους παράγοντες πήξης, αύξηση TFPI, προθρομβίνης και PAI , μείωση αντιθρομβίνης, αύξηση ινωδογόνου, αύξηση παράγοντα von Willebrand (vWF), ιστικού παράγοντα (TF) και άλλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

Θρόμβωση

3.1 Μηχανισμός Πήξης και ινωδόλυσης

Η θρόμβωση είναι ένας μηχανισμός προστασίας του οργανισμού από την αιμορραγία αποτέλεσμα βλάβης του ενδοθηλίου του αγγειακού τοιχώματος. Για την επαρκή λειτουργία της απαιτείται η συμβολή της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, των αιμοπεταλίων (θρομβοκυττάρων του αίματος) και των πρωτεϊνών της πήξεως του πλάσματος.

Ο μηχανισμός της πήξης περιγράφεται σαν ένας «πρωτεολυτικός καταρράκτης». Κυκλοφορούσες πρωτεΐνες – ένζυμα που υπάρχουν σε ανενεργή μορφή, ενεργοποιούνται κάτω από ορισμένες συνθήκες και με τη σειρά τους – σαν ντόμινο – πρωτεολύουν και ενεργοποιούν άλλες πρωτεΐνες μέχρι την παραγωγή της θρομβίνης. Η θρομβίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη της πήξης που καταλύει τον σχηματισμό της ινικής από το ινωδογόνο. Κάθε στάδιο του καταρράκτη ρυθμίζεται από ανατροφοδοτούμενους μηχανισμούς που προάγουν ή αναστέλλουν τα επόμενα βήματα (στάδια)

Θρομβίνη FXIIIa

Ινωδογόνο $\longrightarrow$ ινώδες $\longrightarrow$ πολυμερισμός ινικής & σταθεροποίηση του θρόμβου

Η αμέσως προηγούμενη αντίδραση είναι η παραγωγή της θρομβίνης από την προθρομβίνη που πρωτεολύεται από τον ενεργοποιημένο παράγοντα X, (FXa) και ένα σύμπλεγμα συμπαραγόντων που είναι ο ενεργοποιημένος παράγοντας V (FVa), ασβέστιο και φωσφολιπίδια που βρίσκονται στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου, θέση που συνήθως γίνεται η σύνθεση αυτής (σύμπλεγμα προθρομβινάσης).

FXa

Προθρομβίνη $\longrightarrow$ θρομβίνη

Η ενεργοποίηση του FXa κατέχει σημαντική θέση στη διαδικασία της πήξης και μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους, όπως συνηθίζεται να περιγράφεται σχηματικά. Με την εξωγενή οδό ή οδό του χρόνου προθρομβίνης (PT) και την ενδογενή οδό ή οδός ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT).

Στην εξωγενή οδό η επαφή και σύνδεση του παράγοντα VII με τον ιστικό παράγοντα (TF) είναι το εναρκτήριο λάκτισμα για την έναρξη της διαδικασίας. Ο ιστικός παράγοντας είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη των ενδοθηλιακών κυττάρων που εκτίθενται στην κυκλοφορία σε βλάβη του ενδοθηλίου και ενεργοποιεί το σύμπλεγμα TF – FVIIa. Αυτό με την σειρά του ενεργοποιεί γρήγορα και ισχυρά τον παράγοντα X προς παραγωγή θρομβίνης και ινικής. Αναστολέας της ενεργοποίησης του συμπλέγματος TF-FVIIa είναι ο παράγοντας TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Κύρια λειτουργία της εξωγενούς οδού είναι η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της ενδογενούς οδού.

Η ενδογενής οδός είναι πιο αργή αλλά πιο σημαντική ποσοτικά. Πυροδοτείται μέσω του παράγοντα XII (Hageman Factor), τον παράγοντα XI (FXI), του συμπλέγματος της προκαλικρεΐνης και υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK). Η ενεργοποίηση αυτών προκαλεί στη συνέχεια ενεργοποίηση των παραγόντων FIX, FVIII και FX για το σχηματισμό της θρομβίνης και της ινικής. Τελικά, μέσω του παράγοντα FXIII δημιουργείται ένα αδιάλυτο μόριο πολυμερισμένης ινικής (clot) που σε συνέργεια με τα συσσωρευμένα αιμοπετάλια (thrombi) επιτυγχάνουν αιμόσταση και περιορισμό της αιμορραγίας. Φυσικοί αναστολείς της διαδικασίας της πήξης για την αποτροπή υπέρμετρης αύξησης θρομβίνης είναι: Η αντιθρομβίνη (AT), η πρωτεΐνη C και S, η θρομβομοντουλίνη, ο ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C (EPCR) και ο αναστολέας ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα (TFPI).

Η αντίστροφη διαδικασία της παραγωγής ινώδους είναι η λύση αυτού με τη ινωδόλυση. Καταλύτης της διαδικασίας του ινώδους είναι η πλασμίνη, ένζυμο που παράγεται από το πλασμινογόνο.

Πλασμινογόνο $\longrightarrow$ πλασμίνη

Ινώδες $\longrightarrow$ προϊόντα αποδόμησης του ινώδους

Κύριος ενεργοποιητής της ινωδόλυσης είναι ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμογόνου (tPA) που παράγεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και στα μακροφάγα. Ανασυνδυσασμένα μόρια του ιστικού πλασμινογόνου tPA χρησιμοποιούνται ευρέως στην καρδιολογία ως θρομβολυτικά για την επαναιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Αναστολείς της ινωδόλυσης προκειμένου να επιτευχθεί η ομοιόσταση του μηχανισμού είναι ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1) και ο παράγοντας αναστολής της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από την θρομβίνη (TAFI).

Η λειτουργία του μηχανισμού πήξης – ινωδόλυσης είναι ένας ακόμα αξιοθαύμαστος μηχανισμός αυτορρύθμισης και επικοινωνίας, που απαιτεί ωστόσο τη λειτουργική ακεραιότητα των συνιστωσών του. Ποσοτική ή λειτουργική ανεπάρκεια των πρωτεϊνών πήξης εκτρέπουν το μηχανισμό προς θρομβωτικές ή αιμορραγικές διαταραχές.

3.2 Ο ρόλος του αιμοπεταλίου στη στεφανιαία νόσο

Παρά την ταπεινή του προέλευση από τα θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων και παρά το μικρό τους μέγεθος, τα απύρρηνα κύτταρα του αίματος παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση και στο σχηματισμό του θρόμβου. Γι' αυτό έχουν γίνει αντικείμενο μελέτης και πρωταρχικός θεραπευτικός στόχος στην καταπολέμηση της στεφανιαίας νόσου. Παρά την απουσία του πυρήνα του διατηρεί την ικανότητα του για σύνθεση σημαντικών πρωτεϊνών όπως η θρομβοξανή (TXA₂), αποτελεί χώρο αποθήκευσης ουσιών μέσα στα πολυάριθμα κοκκία του, ενώ φέρει πολλές διαφορετικές μεμβρανικές πρωτεΐνες – υποδοχείς και πρωτεΐνες- αγγελιοφόρους για να εξυπηρετήσει το ρόλο του.

Μετά το τραυματισμό του ενδοθηλίου, το αιμοπετάλιο προσκολλάται στο τοίχωμα του αγγείου κατά την αρχική φάση (φάση εισαγωγής) μέσω του κολλαγόνου, φιβρονεκτίνης λαμινίνης αλλά κυρίως με τον ιστικό παράγοντα von Willebrand. Υπεύθυνος υποδοχέας για τη σύνδεση αυτή είναι η γλυκοπρωτεΐνη GPIb/IX/V. Μάλιστα η υπομονάδα GPIba αυτής είναι απαραίτητη για το σχηματισμό αρτηριακού θρόμβου και ήδη εφαρμόζεται σε πειράματα μονοκλωνικό της αντίσωμα που θα αποτρέπει τη σύνδεση της με τον ιστικό vWF. Υποδοχέας του κολλαγόνου είναι κυρίως η πρωτεΐνη GPVI αλλά και άλλες μεμβρανικές πρωτεΐνες, όπως η ιντεγκρίνη α₂β, (κοινή ως GPIa/IIa) η GPIV και άλλες που δρουν συνεργικά στην ιδανική προσκόλληση των αιμοπεταλίων.

Ακολουθεί η φάση της ενεργοποίησης, διαδικασία κατά την οποία τα προσκολλημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν και παράγουν ουσίες αγωνιστές με κύριους εκπροσώπους το ADP, τη θρομβοξανή, την επινεφρίνη και την θρομβίνη με σκοπό να προσελκύσουν και να ενεργοποιήσουν τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει ένα πλήθος διαδοχικών βιοχημικών μεταβολών που αποσκοπούν στη μεταμόρφωση του ανενεργού αιμοπεταλίου σε δραστικό μόριο αλληλεπίδρασης και

επικοινωνίας με τα γειτονικά του ενεργοποιημένα αιμοπετάλια που θα συγκολληθούν και θα σχηματίσουν το σταθερό αιμοπεταλιακό θρόμβο. Στη φάση αυτή παρατηρείται αλλαγή του σχήματος του αιμοπεταλίου, αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, σύνθεση θρομβοξάνης, φωσφορυλίωση πρωτεϊνών και τελικά ενεργοποίηση των υποδοχέων $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ή IIb/IIIa που θα επιτελέσουν την συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους. Στην ενεργοποίηση των $\alpha\text{IIb}\beta_3$ υποδοχέων σημαντικό ρόλο παίζουν οι υποδοχείς ενεργοποίησης του αιμοπεταλίου μέσω του ADP, οι P_2Y_1 & P_2Y_{12} . Πρόκειται για 2 είδη της κατηγορίας των GPCR πρωτεϊνών (πρωτεΐνες που χαρακτηρίζονται από την αλληλουχία 7 διαμεμβρανικών πρωτεϊνών) που είναι συνδεδεμένες σε ζεύγος με την πρωτεΐνη G_{α} και $\text{G}_{1\alpha}$ αντίστοιχα. Ειδικά οι P_2Y_{12} θεωρούνται μείζονες υποδοχείς για την διατήρηση της ενεργοποίησης του αιμοπεταλίου και είναι ο στόχος των νεώτερων αντιαιμοπεταλιακών που αναστέλλουν τους υποδοχείς του ADP (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικλοπιδίνη). Από τους υπόλοιπους αγωνιστές η θρομβοξάνη προσδένεται επίσης σε GPCR υποδοχείς, τους υποδοχείς TP_{α} και TP_{β} σε συνδυασμό με την G_{α} και $\text{G}_{13\alpha}$ πρωτεΐνη. Η αναστολή της ενεργοποίησης του αιμοπεταλίου μέσω της θρομβοξάνης γίνεται κλινικά με τη χρήση της ασπιρίνης, φάρμακο που αναστέλλει μη αντιστρέψιμα το ένζυμο κυκλοοξυγενάσης στη σύνθεση της θρομβοξάνης. Από τους πιο ισχυρούς αγωνιστές είναι η θρομβίνη που προσδένεται στους υποδοχείς PAR-1 και PAR-4 και λιγότερο στην GPIIb του συμπλέγματος GPIIb/IX/V . Οι υποδοχείς PARs αποτελούν πιθανό στόχο νεώτερων αντιπηκτικών. Η επινεφρίνη είναι αδύναμος αγωνιστής δρα όμως συνεργικά με τους ισχυρότερους αγωνιστές και μπορεί να ευθύνεται για φαινόμενα υπεραντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων που ίσως αυξάνουν τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης.

Τελικά τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται – συνδέονται και προσκολλώνται μέσω των IIb/IIIa υποδοχέων με γέφυρα το ινωδογόνο και των vWF . Αναστολείς των υποδοχέων IIb/IIIa χρησιμοποιούνται στ οξέα στεφανιαία σύνδρομα που αντιμετωπίζονται με διαδερμική

παρέμβαση επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών (PCI) . Αρνητικοί παράγοντες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης θεωρούνται το νιτρικό οξείδιο (NO), η προστακυκλίνη (PGI₂), τα προσκολλητικά μόρια PECAM (CD31), μεταλλοπρωτεΐνες- ντισιντεγκρίνες της οικογενείας ADAM και άλλα.

Συνεχώς αναγνωρίζονται νέοι υποδοχείς που εκφράζονται στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου και συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του και στη θρόμβωση. Η μελέτη του μικρού αυτού κυττάρου ήδη έχει προσφέρει πολλά στην κλινική πράξη. Είναι αξιοσημείωτο ότι η θνητότητα του εμφράγματος μειώθηκε κατά 20% με τη χρήση της ασπιρίνης και επιπλέον κατά 5% με τη χρήση της κλοπιδογρέλης, ποσοστά που βελτιώνονται συνεχώς όσο εξελίσσεται η έρευνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.

Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

4.1 Κλασσικοί προδιαθεσικοί παράγοντες στεφανιαίας νόσου

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ευθύνονται για το 60% των θανάτων στην Ευρώπη, σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία του 2010, ενώ από μόνη της η στεφανιαία νόσος ευθύνεται για το 13% όλων των θανάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση με το ίδιο περίπου ποσοστό (12,8%) να καταγράφεται και στα στατιστικά στοιχεία στην Αμερική.

Μέχρι το 1948 οι αιτίες της καρδιακής νόσου ήταν άγνωστες ενώ παράλληλα αύξανε σημαντικά η θνητότητα της. Σταθμός στην αναγνώριση των προδιαθεσικών παραγόντων της καρδιαγγειακής νόσου αποτέλεσε η Framingham Heart Study. Το Πανεπιστήμιο της Βοστώνης και το Εθνικό Ίδρυμα Καρδιάς (NHIBI) επιστράτευσε μια ολόκληρη πόλη και συνολικά 5.209 άτομα ηλικίας 28- 62 ετών με σκοπό να μελετήσει τον τρόπο ζωής τους και να καταγράψει εκδηλώσεις καρδιαγγειακών συμβαμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μελέτη οδήγησε στην αναγνώριση των κύριων προδιαθεσικών παραγόντων καρδιαγγειακών νόσων που είναι: 1) η υψηλή αρτηριακή πίεση, 2) η υψηλή χοληστερόλη αίματος, 3) το κάπνισμα, 4) η παχυσαρκία, 5) ο σακχαρώδης διαβήτης και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Η μελέτη άντλησε επιπλέον πληροφορίες για το ρόλο του φύλου, την ηλικία, την H-DL – χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και ψυχοκοινωνικά θέματα.

Η παρουσία – τουλάχιστον- ενός εκ των παραγόντων κινδύνου σε καρδιαγγειακό συμβάν κυμαίνεται από 87-100% σε μεγάλες ηλικίες και σε 69-86% σε νεαρούς ασθενείς με

εξαίρεση τις γυναίκες ηλικίας 34-39 ετών. Το παράδοξο στις μελέτες είναι και το αντίστροφο δηλαδή ότι έκθεση σε πάνω από έναν κύριο προδιαθεσικό παράγοντα υπάρχει σε μεγάλο ποσοστό ατόμων που δεν ανέπτυξαν καρδιακή νόσο και που αποδεικνύει περίτρανα την πολύπλοκη γονίδιο - περιβαλλοντική σχέση και την γονίδιο – γονιδιακή αλληλεπίδραση στην έκφραση της νόσου.

Το οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος σε συγγενείς πρώτου βαθμού θεωρείται ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για τους κλινικούς καρδιολόγους. Πράγματι, αυτό φαίνεται να ισχύει για άτομα με πρώιμη στεφανιαία νόσο που αναφέρουν στο ιστορικό τους θετικό κληρονομικό ιστορικό σε ποσοστό 75%. Οι μελέτες δείχνουν όμως ότι έχει μικρή προγνωστική αξία (28 – 66%) αλλά σημαντικά μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία (>90%). Στο πολυπαραγοντικό στατιστικό μοντέλο σταδιοποίησης του κινδύνου συμμετέχει σε μικρό βαθμό στην αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

4.2 GWASs στη στεφανιαία νόσο

Μετά την αναγνώριση των κύριων προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου για την στεφανιαία νόσο η Framingham Heart Study συνεχίζει να πραγματοποιείται και έχει εξελιχθεί και σε άλλους τομείς. Έτσι μετά τη 2^η γενιά πληθυσμού (1971 Offspring cohort) και την 3^η γενιά (2002 Gen3 cohort) συνεχίζει να συλλέγει πληροφορίες, να παρατηρεί και να αναλύει δεδομένα για πολλές ακόμα νόσους ενώ ταυτόχρονα συλλέγει και έχει στη διάθεσή της δείγματα γενετικού υλικού σε ποσοστό πάνω από 90% των ατόμων μετά το 1990. Το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη μελέτη του γονιδιακού υλικού σε σχέση με τις νόσους , στις ονομαζόμενες genome- wide association studies (GWASs). Ανάλογες μελέτες υπάρχουν και για την στεφανιαία νόσο.

Οι μελέτες αυτές έχουν καταλήξει μέχρι σήμερα σε 32 γονίδια που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο. Τα γονίδια αυτά στην πλειοψηφία τους αφορούν πρωτεΐνες που

εμπλέκονται στο σχηματισμό λιποπρωτεΐνων και τον μεταβολισμό τους και λίγα από αυτά αφορούν γονίδια που ευθύνονται για την αρτηριακή πίεση και την παχυσαρκία. Η παρουσία αυτών των γονιδίων αυξάνει κατά μικρό βαθμό τον σχετικό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με εξαίρεση το γονίδιο 6q25.3 που σχετίζεται με τον μεταβολισμό της λιποπρωτεΐνης LP(α) και το γονίδιο 9p21.3 που συμμετέχει στο σχηματισμό των πρωτεϊνών CDKN 2A και CDKN 2B και που αυξάνουν τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο κατά 51% και 29 % αντίστοιχα..

Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένοι φαινότυποι στεφανιαίας νόσου σχετίζονται στενά με το γενετικό υλικό. Αυτή είναι η νόσος στελέχους και η εγγύς στένωσης των στεφανιαίων αγγείων, η στεφανιαία νόσος με εκτατικά αγγεία, το στεφανιαίο ανεύρυσμα, οι ασβεστωμένες βλάβες των στεφανιαίων αγγείων, η επαναστένωση εντός της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (in stent επαναστένωση) και η διάχυτη νόσος. Η έρευνα συνεχίζεται και το μέλλον θα δείξει που μπορεί να καταλήξει η νέα υπό μελέτη κατεύθυνση.

4.3 Θρομβοφιλία και Στεφανιαία Νόσος

Μετά την ανάδειξη των κυρίων παραγόντων κινδύνου, πολλές μελέτες σχεδιάστηκαν για να αποκαλύψουν νέες ισχυρές συσχετίσεις με τη στεφανιαία νόσο. Ένας τέτοιος υπό μελέτη παράγοντας είναι η θρομβοφιλία σε σχέση με την αρτηριακή θρόμβωση και ειδικότερα τη στεφανιαία θρόμβωση. Όπως και στις υπόλοιπες προσπάθειες το θέμα περιπλέκεται λόγω της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας της νόσου. Η ύπαρξη των αποδεδειγμένων μείζονων παραγόντων κινδύνου, η επίδραση της ηλικίας στους ιστούς και στις αιμοστατικές πρωτεΐνες, η αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος και η αλληλεπίδραση των γονιδίων μεταξύ τους είναι μερικά από τα θέματα που καθιστούν σύμπλοκο το πρόβλημα και πιθανά επισφαλή τα συμπεράσματα των ερευνών.

Για το λόγο αυτό, οι μελέτες που αναζήτησαν τη σχέση μεταξύ θρομβοφιλίας και στεφανιαίας νόσου έθεσαν υπό μελέτη άτομα με ηλικία μικρότερη των 50 ετών και με έναν ή με κανέναν κλασσικό προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου.

Η παγκόσμια οργάνωση υγείας (W.H.O.) έχει ορίσει την θρομβοφιλία το 1995 σαν μια αυξημένη τάση για θρόμβωση που χαρακτηρίζεται κλινικά από: - πρώιμη ηλικία εμφάνισης, - θετικό οικογενειακό ιστορικό, - ασυνήθεις θέσεις εντόπισης, - εκτεταμένη και σοβαρή θρόμβωση που δεν αναμένεται από κάποιον αναγνωρίσιμο παράγοντα και υποτροπιάζοντα επεισόδια θρόμβωσης.

Τα αίτια της θρομβοφιλίας διακρίνονται σε κληρονομούμενα και σε επίκτητα αίτια. Ο κληρονομούμενος τύπος θρομβοφιλίας οφείλεται σε γονιδιακές ανωμαλίες που προκαλούν έλλειψη ή ανεπάρκεια πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον αιμοστατικό μηχανισμό. Τα ελαττωματικά γονίδια μεταβιβάζονται από γενιά σε γενιά και ευθύνονται για οικογενειακό ιστορικό θρομβώσεων. Στην επίκτητη μορφή θρομβοφιλίας περιλαμβάνονται ασθένειες ή εξωγενείς παράγοντες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ζωής και που δεν αφορούν γονίδια του αιμοστατικού μηχανισμού, παρεμβαίνουν όμως στην διαδικασία της πήξης και ευθύνονται για αυξημένη συχνότητα αγγειακών θρομβώσεων (πίνακας 1).

Οι μελέτες που αφορούσαν τη θρομβοφιλία σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο διαπίστωσαν ότι ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος του μυοκαρδίου με λίγους ή καθόλου μείζονες παράγοντες κινδύνου εμφανίζουν σε αυξημένη συχνότητα θετικά αποτελέσματα σε κάποιο δείκτη θρομβοφιλίας. Επιπλέον η θρομβοφιλία είναι δυνατό να σχετίζεται με μεγάλη έκταση στεφανιαίας νόσου, υποτροπή επεισοδίων και επιπλοκές μετά ενδοστεφανιαία παρέμβαση ή καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Πίνακας 1

Αίτια Κληρονομικής Θρομβοφιλίας	Αίτια Επίκτητης Θρομβοφιλίας
1. Παράγοντας V Leiden	1. Θρομβοκυττοπενία από ηπαρίνη

2. Μετάλλαξη προθρομβίνης G 20210A 3. Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C 4. Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S 5. Ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης 6. Δυσινωδογοναιμίες 7. Υπερομοκυστειναιμία	(HIT) 2. Θρομβωτική πορφύρα (TTP) 3. Αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο (APS) 4. Ρευματοειδής αρθρίτιδα 5. Νεφρωσικό σύνδρομο 6. Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα 7. Καρκίνος 8. Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) 9. Ορμονοθεραπεία 10. Λήψη αντσυλληπτικών δισκίων 11. Μεσογειακή – Δρεπανοκυτταρική Αναμία 12. Εγκυμοσύνη
Αβέβαιοι Παράγοντες 1. Αυξημένος παράγοντας VIII, VII 2. Αυξημένος παράγοντας IX, XI, XII 3. Ανεπάρκεια πλασμινογόνου 4. Αιμοπεταλιακές γλυκοπρωτεΐνες 5. Ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου 6. Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 7. Θρομβομοντουλίνη 8. Συμπαράγοντας ηπαρίνη II κ.α.	

Στη συνέχεια παραθέτονται τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα που συνδέουν τη θρομβοφιλία με τη στεφανιαία νόσο σε κάθε περίπτωση. Η πλειοψηφία των εμφραγμάτων δεν περιλαμβάνει ασθενείς με τις παρακάτω παθήσεις. Όμως ασθενείς που ανήκουν στις κατηγορίες αυτών των νόσων παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα στεφανιαίας θρόμβωσης σε σχέση με αυτούς που δεν είναι ασθενείς αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.

Η Κληρονομική θρομβοφιλία στη στεφανιαία νόσο

Α) ΠΡΟΠΗΚΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ

5.1 Παράγοντας FV LEIDEN:

Ο FV LEIDEN είναι ο συχνότερος παράγοντας κληρονομικής θρομβοφιλίας στο γενικό πληθυσμό και ο συχνότερα ανιχνευόμενος στη φλεβική θρόμβωση. Εμφανίζεται σε ποσοστό 5-8% σε ετερόζυγη μορφή και 0,2% σε ομόζυγη. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου κυμαίνεται από 3-8 φορές στους ετεροζυγώτες και 50-100 φορές στους ομοζυγώτες. Είναι συχνότερος στους Καυκάσιους και πολύ σπάνιος στους Αφρικανούς, Μαύρους, Κινέζους και Ιάπωνες.

Η γενετική του ανωμαλία οφείλεται σε μία μεταβολή του νουκλεοτιδίου 1691, στο οποίο αντικαθίσταται η γουανίνη από αδενίνη (G1691A) και το γονιδιακό του παράγωγο αντικαθιστάται από γλουταμίνη αντί αργινίνης (FV2506 ή FV Arg 506 Gln).

Η πρωτεΐνη αυτή ονομάστηκε FV LEIDEN από την ομώνυμη πόλη της Ολλανδίας, στην οποία πρωτοανακαλύφθηκε λίγο μετά την περιγραφή της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C το 1993.

Ο παράγοντας V (FV) είναι μια από τις προπηκτικές πρωτεΐνες του συμπλέγματος της προθρομβινάσης που ενεργοποιεί τον FX για την παραγωγή θρομβίνης (FII a) από την προθρομβίνη (F II). Κύριος φυσικός ανασταλτής του είναι η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C που τον διασπά σε ορισμένες θέσεις και τον απενεργοποιεί. Η μεταλλαγμένη μορφή του

χάνει την κύρια θέση διάσπασης και παραμένει περισσότερο ενεργή, με αποτέλεσμα να μειώνεται η αναστολή της παραγωγής θρομβίνης και να αυξάνεται η πήκτικότητα του αίματος. Φαινοτυπικό επακόλουθο της μετάλλαξης είναι η αντίσταση του πλάσματος στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR) όταν αυτή προστίθεται στη μέτρηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aptt).

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν το παράγοντα Leiden με τις αρτηριακές θρομβώσεις και τη στεφανιαία θρόμβωση, όμως οι περισσότερες είναι μικρές και με αντιφατικά αποτελέσματα. Η μεγαλύτερη μεταανάλυση που υπάρχει στη βιβλιογραφία είναι του Ye, et.al (Lancet 2006) στην οποία ελέγχθησαν 66.155 περιπτώσεις με 91.307 άτομα ελέγχου, για πολυμορφισμούς επτά γονιδίων αιμόστασης. Για τον FV Leiden η μελέτη καταλήγει ότι συσχετίζεται με μέτριο αλλά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου με εκτιμώμενο σχετικό κίνδυνο 1,17.

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η Copenhagen City Heart Study από μεταανάλυση 19 μελετών με 17.500 ασθενείς από την οποία προκύπτει ότι ο FV Leiden μπορεί να σχετίζεται με 20% αύξηση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου και για πρόωγη εμφάνιση μυοκαρδίου σε άτομα ηλικίας μικρότερα των 50 ετών με σχετική συχνότητα 1,54. Στην ίδια δημοσίευση, η δική τους μελέτη διάρκειας 21 ετών δεν ανέδειξε συσχέτιση του FV Leiden με έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μη εμφραγματική ισχαιμική καρδιακή νόσο.

Άλλες μικρότερες μελέτες έχουν υποδείξει έναν αυξημένο κίνδυνο σε ορισμένες υποομάδες ασθενών. Ειδικότερα:

1) η παρουσία του FV Leiden έχει βρεθεί αυξημένη σε νεαρούς ασθενείς (< 50 ετών) με έμφραγμα του μυοκαρδίου ιδίως στους καπνιστές και στις γυναίκες. Ειδικά οι γυναίκες καπνίστριες, φορείς του γονιδίου παρουσιάζουν 30 φορές αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα

έτσι ώστε έμφραγμα του μυοκαρδίου σε αυτή την υποομάδα να θεωρείται από κάποιους ένδειξη για αναζήτηση του παράγοντα.

2) Σε ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα του FV Leiden σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν σημαντική αγγειογραφικά στένωση στη στεφανιογραφία σε σχέση με τους ασθενείς με έμφραγμα με σημαντική αγγειογραφικά στένωση που εμφάνιζαν το γονίδιο σε μικρότερο ποσοστό (12% παρουσία του FV Leiden στα εμφράγματα χωρίς στένωση και 5% στα υπόλοιπα).

3) Υπάρχουν στοιχεία ότι οι ασθενείς φορείς του FV Leiden παρουσιάζουν αυξημένο περιεγχειρητικό κίνδυνο για αρτηριακή θρόμβωση ή έμφραγμα μετά από αγγειακή επέμβαση. Η δοκιμασία της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ίσως θα μπορούσε να αναγνωρίσει άτομα αυξημένου κινδύνου για πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές.

4) Η παρουσία του FVL φαίνεται να αναδεικνύει μια ομάδα υψηλού κινδύνου ασθενών για πρώιμη απόφραξη στεφανιαίων μοσχευμάτων (ιδίως φλεβικών) μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass). Στους ασθενείς αυτούς επιβάλλεται η αυστηρή τήρηση των οδηγιών για εξασφάλιση βατότητας των στεφανιαίων μοσχευμάτων μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση συμπεριλαμβανομένης της προτίμησης για τα αρτηριακά μοσχεύματα.

5) Η χρήση της απροτινίνης (αναστολέας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C) χρησιμοποιείται στην καρδιοχειρουργική ως αντιπηκτικό. Η χρήση της επιδεινώνει την προπηκτική δράση του FV Leiden και μπορεί να σχετίζεται με πρώιμη απόφραξη μοσχευμάτων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη φορείς του γονιδίου και γι αυτό αντενδείκνυνται σ' αυτή την κατηγορία των ασθενών.

6) Ο FV Leiden και οι μεταλλάξεις της προθρομβίνης έχουν σχετιστεί με υποτροπές αρτηριακών θρομβώσεων σε νέους ασθενείς.

7) Για τη μείωση της εξέλιξης της αθηροθρόμβωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχει δοκιμαστεί η χορήγηση ορμονοθεραπείας (Hormone Replacement Therapy HRT) με καλά αποτελέσματα. Όμως η θεραπεία αυτή αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με FV Leiden και σε άλλες μελέτες αυξάνει και τον κίνδυνο εμφράγματος. Γι' αυτό προτείνεται πριν τη χορήγηση ορμονοθεραπείας να εξετάζεται ή να αποδεικνύεται εργαστηριακά η παρουσία του FV Leiden.

8.) Είναι υπό διερεύνηση επίσης το θέμα της αλληλεπίδρασης του FV Leiden με τα ανάλογα της λυσίνης (ε-αμινοκαπτροϊκό) (αναστολείς της πλασμίνης και ενεργοποιητές πλασμινογόνου). Αυτό οφείλεται στη δημοσίευση των εντυπωσιακών τριών περιστατικών που παρουσίασαν θανατηφόρα μαζική θρόμβωση μετά την αναστροφή της ηπαρίνης, με τη χορήγηση πρωταμίνης, τριών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με υποθερμική κυκλοφορική παύση με τη χρήση ε-αμινοκαπτροϊκού οξέος. Τα 2 απ' αυτά ήταν φορείς του FV Leiden.

5.2 Προθρομβίνη PTG20210A

Ο δεύτερος συχνότερος παράγοντας γενετικής θρομβοφιλίας είναι η μεταλλαγμένη μορφή προθρομβίνης G20210A. Εμφανίζεται σε συχνότητα 1-4% στο γενικό πληθυσμό και παρουσιάζει σχετικό κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης 2-8 φορές στους ετεροζυγώτες. Είναι συχνότερη στους Καυκάσιους και στην Ισπανία και εξαιρετικά σπάνια στους μαύρους και τους Ασιάτες. Πρωτοπεριγράφηκε το 1996 επίσης στην Ολλανδία από οικογένειες με φλεβική θρόμβωση. Η ανωμαλία οφείλεται στην αντικατάσταση γουανίνης από αδενίνη στο νουκλεοτίδιο 20210 στο 3' αμινοτελικό άκρο του γονιδίου της προθρομβίνης (G 2021A).

Η προθρομβίνη ή παράγοντας II (FII) είναι το ανενεργό πρόδρομο μόριο της θρομβίνης. Οι φορείς της μετάλλαξης παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης και αυξημένη δραστηριότητα αυτής κατά 30% περίπου στους ετεροζυγώτες σε σχέση με τους

υγείς, γεγονός που αυξάνει την παραγωγή θρομβίνης και τις συνέπειες αυτής, όπως την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίηση των FV, FVIII, FXI, FXIII, την ενεργοποίηση την TAFI και την δημιουργία ινικής.

Για την μετάλλαξη της προθρομβίνης είναι καλά εδραιωμένος ο αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης. Για την αρτηριακή θρόμβωση οι μελέτες έδιναν και εδώ αντιφατικά αποτελέσματα, μέχρι το 2007 και την μεγάλη μεταανάλυση του Ye, et που συμπεριλαμβάνει την μεταλλαγμένη μορφή της προθρομβίνης στους υπό μελέτη παράγοντες γενετικής θρομβοφιλίας που σχετίζονται με την αρτηριακή θρόμβωση. Στη μεταανάλυση αυτή αναδείχτηκε μια μέτρια αύξηση του σχετικού κινδύνου, στους φορείς του γονιδίου, για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 1,31 περίπου, κίνδυνος που πολλαπλασιάζεται παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου. Σε παρόμοια συμπεράσματα είχε καταλήξει και παλαιότερη μεταανάλυση στο Heart το 2004 για την προθρομβίνη ως μέτριος παράγοντας σε νέους ασθενείς με περιορισμένης έκτασης στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης στη στεφανιογραφία και έλλειψη μείζονων μεταβολικών και επίκτητων παραγόντων κινδύνου.

Για τη μεικτή γενετική διαταραχή με ετεροζυγωτία για τα δύο γονίδια (FV Leiden και G20210A) ο σχετικός κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης αυξάνεται κατά 20 φορές. Για την αρτηριακή θρόμβωση σε διπλή διαταραχή υπάρχουν μόνο μεμονωμένα περιστατικά και δεν μπορούν να στοιχειοθετούν συμπεράσματα.

5.3 Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C (Pr C) και S (PrS)

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που εμφανίζεται σε ποσοστό 0,2- 0,5% στους Καυκάσιους και ευθύνεται για φλεβική θρόμβωση στους ετεροζυγώτες με σχετικό κίνδυνο 6-10 φορές. Έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 160 διαφορετικές γενετικές ανωμαλίες του γονιδίου της. Περιγράφεται σε δύο υπότυπους:

Τύπος I: Είναι ο συχνότερος τύπος που χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης στο πλάσμα σχεδόν κατά 50%.

Τύπος II: Χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης στο αίμα (φυσιολογική αντιγονικότητα) αλλά μειωμένη λειτουργικότητα αυτής.

Η πρωτεΐνη C είναι ένας βιταμινο-K εξαρτώμενος φυσικός αντιπηκτικός παράγοντας και είναι φυσικός ανασταλτής του FVa και FVIIIa. Με την ανίχνευση του συμπλέγματος θρομβίνης- θρομβομοντουλίνης πάνω στο ενδοθηλιακά κύτταρα, η PrC μετατρέπεται στη βιολογικά ενεργή μορφή της και μαζί με τον συμπαράγοντα της PrS διασπά πρωτεολυτικά τον FVa και FVIIa προς διακοπή της διαδικασίας παραγωγής θρομβίνης. Επιπλέον δρα έμμεσα αυξάνοντας την ινωδόλυση και την παραγωγή TAFI καθώς και την απενεργοποίηση του PAI-1.

Οι ετερόζυγοι φορείς των μεταλλάξεων του γονιδίου της εμφανίζουν φλεβική θρόμβωση συνήθως μετά τα 20 και μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Οι γυναίκες φορείς παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, όπως DVT, προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου και υποτροπιάζουσας αποβολές. Η ομόζυγη κατάσταση παρουσιάζεται στα νεογνά σαν νεογνική θρομβωτική πορφύρα, λόγω γενικευμένης μικροαγγειακής θρόμβωσης και στον έλεγχο δεν ανιχνεύονται καθόλου επίπεδα πρωτεΐνης C στο πλάσμα.

Για τη στεφανιαία θρόμβωση υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα στη βιβλιογραφία και μόνο σποραδικές αναφορές περιστατικών. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν περιστατικά πρώιμης στεφανιαίας νόσου αλλά κυρίως χαρακτηριστική αποτυχία επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων μετά τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση εξαιτίας υποτροπής απόφραξης ή θρόμβωσης. Επίσης η ανεπάρκεια της PrC μπορεί να ευθύνεται για πρώιμη απόφραξη αορτοστεφανιαίων μοσχευμάτων μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) .Στους ασθενείς αυτούς συστήνεται από τους θεράποντες ανάλογων περιστατικών πρώιμη έναρξη

ηπαρίνης ,μετεγχειρητικά και λήψη βαρφαρίνης εφόρου ζωής με στόχο INR μεγαλύτερο του 2,0.

Πρόσφατη Καναδική ανασκόπηση και μεταανάλυση για την μετάλλαξη του ενδοθηλιακού υποδοχέα της PrC (EPCR) (Ser 219Cy) δε συσχέτισε τη μετάλλαξη του υποδοχέα με αυξημένη πιθανότητα για έμφραγμα του μυοκαρδίου

Αυτό που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στους ασθενείς με ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C είναι το φαινόμενο της δερματικής νέκρωσης μετά τη λήψη βαρφαρίνης. Η επιδείνωση της ανεπάρκειας από τη λήψη του αντί-βιταμίνη K φαρμάκου προκαλεί θρόμβωση μικρών αγγείων του δέρματος και εμφάνιση του φαινομένου της δερματικής νέκρωσης.

Τα ίδια συμπεράσματα ισχύουν και για την PrS, σπάνια διαταραχή με συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό 0,1-1% που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούν τύπου και αποτελεί συμπαράγοντα για τη δράση της πρωτεΐνης S.

5.4 Ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης (ATIII)

Πρόκειται επίσης για πολύ σπάνια γενετική διαταραχή με ποσοστό εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό 0,02-0,04% και σχετικό κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης κατά 5 φορές. Κληρονομείται συνήθως με τον επικρατών αυτοσωματικό τύπο και είναι γενετικό αποτέλεσμα διαφόρων μεταλλάξεων. Διακρίνεται σε δύο διαφορετικούς κλινικούς τύπους Τύπος I Χαρακτηρίζεται από μειωμένη σύνθεση της πρωτεΐνης ώστε η αντιγονικότητα και η δραστηότητά της να είναι μειωμένη σχεδόν κατά 50%.

Τύπος II Χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ποσότητα πρωτεΐνης αλλά μειωμένη λειτουργικότητα αυτής, εξαιτίας ανώμαλου μορίου. Ο τύπος αυτός διακρίνεται σε υπότυπους ανάλογα με συγκεκριμένα ελλείμματα που αφορούν στη σύνδεσή της με την ηπαρίνη τύπος (II), τη θρομβίνη ή άλλες μοριοτροπικές ελλείψεις.

Η αντιθρομβίνη, επίσης γνωστή ως συμπαράγοντας ηπαρίνης είναι ένας βιταμινο-K εξαρτώμενος ισχυρός φυσικός ανασταλτής της θρομβίνης. Προσδένεται μη αναστρέψιμα με τη θρομβίνη και τον FXa και αποτρέπει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε θρομβίνη. Η σύνδεσή της με την ηπαρίνη επιταχύνει την απενεργοποίηση του Xa κατά 4.000 φορές. Κλινικά η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης εκδηλώνεται με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε μικρές ηλικίες, συνήθως 15-35 ετών ενώ η κλινικά μειωμένη απάντηση του ασθενούς στην ηπαρίνη μπορεί να είναι η πρώτη ένδειξη ανεπάρκειάς της.

Συχνότερα εμφανίζεται η επίκτητη ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης που οφείλεται σε :

- 1) Αυξημένη κατανάλωσή της σε διαταραχές όπως η σήψη και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, καταστάσεις που τα επίπεδα της αντιθρομβίνης έχουν δείξει ότι σχετίζονται με την πρόγνωση της νόσου,
- 2) Μειωμένη σύνθεση όπως οι ηπατικές νόσοι και η κίρρωση,
- 3) Αυξημένη απέκκριση (νεφρωσικό σύνδρομο)
- 4) Φάρμακα (αντισυλληπτικά, οιστρογόνα, ηπαρίνη, L-asparagname και άλλα).

Οι αναφορές της βιβλιογραφίας για την στεφανιαία θρόμβωση σε ανεπάρκεια ATII είναι τόσες λίγες που δε μπορούν να στοιχειοθετήσουν στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα. Παρόλα αυτά, κάποια είναι εντυπωσιακά. Περιγράφεται περιστατικό με αυτόματη θρόμβωση τριών φλεβικών μοσχευμάτων μετά από αορτοστεφανιαία παρέμβαση σε ασθενή με ανεπάρκεια ATIII και περιστατικά με φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση σε παιδιά και βρέφη ομοζυγώτες φορείς του γονιδίου της νόσου.

Η αντίσταση στην ηπαρίνη ωστόσο είναι σημαντική κλινική οντότητα στην καρδιολογία και στην καρδιοχειρουργική καθώς σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας της αντιθρομβίνης στο αίμα. Ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν με εξωσωματική καρδιοπνευμονική κυκλοφορία και εμφανίζουν αντίσταση στην ηπαρίνη , χρειάζονται να λάβουν αντιθρομβίνη σε τέτοιες συγκεντρώσεις, ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική δράση ηπαρίνης και επιτρεπτοί χρόνοι πήξης για την εξωσωματική κυκλοφορία.

5.5 Υπερομοκυστεϊναιμία

Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης στο αίμα έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και επεισοδίων θρόμβωσης τόσο στο φλεβικό όσο και στο αρτηριακό δίκτυο.

Η ομοκυστεϊνη παράγεται από το αμινοξύ μεθειονίνη και στη συνέχεια μεταβολίζεται μέσω τριών βασικών ενζύμων: -τη συνθεταση της κυσταθειονίνης (CBS) η δράση της οποίας εξαρτάται από τη Βιταμίνη B6, -τη συνθέταση της μεθειονίνης (MS) που χρησιμοποιεί σαν συνένζυμο τη B12 και σαν υπόστρωμα το μεθυλο-υραυδροφολικό οξύ (MTHF) και -το ένζυμο παραγωγής του MTHF, τη μεθυλο-τετρα-υδροφολική ρεδοκτάση (MTHFR) που επίσης εξαρτάται από τη Βιταμίνη B12.

Η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεϊνης στο αίμα οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, κυρίως επίκτητους, όπως 1) η μειωμένη πρόσληψη βιταμινών (κοβαλαμίνης (B12), πυριδοξίνης (B6) και φολικού οξέος), το κάπνισμα, η μειωμένη φυσική άσκηση, η ηλικία, η εμμηνόπαυση, διάφορα φάρμακα και 2) σε δευτεροπαθή αύξηση της από ασθένειες που συνδέονται με το μεταβολισμό της , όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο Σακχαρώδης Διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, οι κακοήθειες, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και

άλλες. Έτσι ήπια ή μέτρια αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης καταγράφεται σε ένα σχετικά συχνό ποσοστό στο γενικό πληθυσμό που κυμαίνεται από 5-7%.

Η κληρονομική υπερομοκυστεϊναιμία οφείλεται σε ανεπάρκεια ενός από τα κύρια ένζυμα μεταβολισμού της (CBS, MS, MTHFR) Η πιο κοινή γενετική ανωμαλία είναι μια σημειακή μετάλλαξη (C 677) στο γονίδιο της MTHFR, η ετερόζυγη κατάσταση της οποίας είναι συχνή στους Καυκάσιους (1,5-14%). Η ομόζυγη ανεπάρκεια του γονιδίου είναι σχετικά σπάνια 1 ανά 200.000 γεννήσεις και χαρακτηρίζεται από διανοητική καθυστέρηση, σκελετικές ανωμαλίες και πρόωμη εμφάνιση αθηροσκλήρωσης.

Η αύξηση της ομοκυστεΐνης στο αίμα αυξάνει την πηκτική δραστηριότητα με διάφορους τρόπους. Επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργικότητα, μειώνει την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου (NO) και αυξάνει την αποδόμηση του, αυξάνει την οξείδωση των λιπιδίων και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, αναστέλλει τη δράση της θρομβομοντουλίνης και άλλα.

Στοιχεία μετααναλύσεων που συσχέτισαν την ομοκυστεΐνη με τη στεφανιαία νόσο ανέδειξαν σταθερά ότι κάθε αύξηση της ομοκυστεΐνης κατά 5mmol/L, αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σχεδόν κατά 20%, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου. Έτσι πλέον θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Επίσης ασθενείς με γονότυπο MTHFR έχουν 16% υψηλότερη πιθανότητα για στεφανιαία νόσο.

Η νεώτερη θεώρηση σήμερα είναι ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να είναι δείκτης αλλά όχι η αιτία της στεφανιαίας αθηροθρόμβωσης. Κι' αυτό γιατί είναι αβέβαιο ακόμη αν η ομοκυστεΐνη προκαλεί τη βλάβη ή είναι το αποτέλεσμα της βλάβης. Γι' αυτό και η μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης δε μειώνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης ή θρόμβωσης αλλά παρά ταύτα συστήνεται ισχυρά. Έτσι, με βάση τα ισχύοντα, συστήνεται από τους συγγραφείς των μελετών σε ασθενείς με φλεβική, αρτηριακή ή στεφανιαία

θρόμβωση καθώς και σε παθήσεις που είναι γνωστό ότι δευτεροπαθώς αυξάνουν τα επίπεδά της (νεφρική ανεπάρκεια, ΣΕΛ, ιστορικό οικογενειακής ή πρώιμης αθηροσκλήρωσης κ.τ.λ.) να μετριοούνται τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.

Ο θεραπευτικός στόχος στις περιπτώσεις αυξημένης μετρούμενης ομοκυστεΐνης είναι η ομοκυστεΐνη ορού να είναι μικρότερη από 12μmol/lit. Η χορήγηση B12, φολικού οξέος και B6 αποτελούν θεραπευτικές επιλογές που βελτιώνουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα. Απ' αυτά το φολικό οξύ σε δόση 0,65-10mg ανά ημέρα είναι αποτελεσματικό, μη τοξικό και καλά ανεχόμενο.

5.6 Δυσινωδογοναιμίες (παράγοντας I)

Το ινωδογόνο και τα σταθερά αυξημένα επίπεδα του στο αίμα έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και θεωρούνται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αθηροσκλήρωσης.

Το ινωδογόνο είναι ένα σύμπλεγμα διμερών γλυκοπρωτεϊνών κάθε μια από τις οποίες αποτελείται από 3 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (α, β, γ) η σύνθεση των οποίων κωδικοποιείται από 3 διαφορετικά γονίδια στο χρωμόσωμα 4 (FGA, FGB, FGC) και συντελείται στο ήπαρ. Το ινωδογόνο εκτός από δομική πρωτεΐνη είναι βασικός παράγοντας στη πήξη γιατί αποτελεί το υπόστρωμα που θα δράσει η θρομβίνη για το σχηματισμό της ινικής ενώ προωθεί την συσσώρευση των αιμοπεταλίων με την πρόσδεση του σε αυτά. Οι συγγενείς διαταραχές του ινωδογόνου εμφανίζονται ως δυσινωδογοναιμία και χαρακτηρίζονται από ανώμαλη λειτουργικότητα του μορίου, ενώ πολύ σπάνια είναι η παντελής έλλειψη του. Οι δυσινωδογοναιμίες κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο.

Οι συγγενείς δυσινωδογοναιμίες είναι σπάνιες και αποτέλεσμα μεταλλάξεων στα γονίδια των FGA, FGB ή FGC. Πάνω από 90% αφορούν σημαντικές μεταλλάξεις που έχουν

αναγνωριστεί και υπάρχουν διαθέσιμες σε διαδικτυακή βάση δεδομένων. Το παραγόμενο ινωδογόνο ονομάζεται από την πόλη που έχει πρωτοανιχνευτεί και λατινικό γράμμα όταν υπάρχουν πάνω από δύο μεταλλάξεις στην ίδια πόλη. Ο μεγαλύτερος αριθμός μεταλλάξεων αφορά την FGA 16 Arg (θέση διάσπασης της A) και την FGC 275Arg (πολυμερισμός ινικής) που αποτελούν το 45% των μεταλλάξεων. Το 55% των μεταλλάξεων είναι κλινικά σιωπηλές, το 25% οδηγεί σε αιμορραγική διάθεση, το 10-20% σε θρομβωτική προδιάθεση και 2% σχετίζονται με θρομβωτική και αιμορραγική διάθεση ταυτόχρονα. Πρόκειται για ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις που είναι συνήθως ασυμπτωματικές και εμφανίζονται με μειωμένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα <100mg/dl.

Η συγγενής έλλειψη ινωδογόνου είναι πολύ σπάνια (1:1.000.000) και αφορά σε ομοζυγώτες των μεταλλάξεων του ινωδογόνου. Εκδηλώνονται με αιμορραγίες σε πρώιμη ηλικία που κυμαίνονται από μικρές (αιμορραγίες βλεννογόνων μύων, αρθρώσεων) ή καταστροφικές όπως αιμορραγίες νωτιαίου μυελού ή ενδοκράνια αιμορραγία). Στις περιπτώσεις αυτές δεν ανιχνεύεται καθόλου ινωδογόνο στο πλάσμα.

Συχνότερα τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου εμφανίζονται ως επίκτητη διαταραχή ορισμένων νόσων όπως κίρρωση του ήπατος, ΔΕΠ, νεφρικό καρκίνωμα, θεραπεία με ισοτρετινοΐνη και αποφρακτική πάθηση των χοληφόρων. Επίσης, έχουν ανιχνευθεί αυτοαντισώματα ινωδογόνου σε ΣΕΛ, ελκώδη κολίτιδα, πολλαπλού μυέλωμα κ.α.

Η επίπτωση της θρόμβωσης στις δυσινωδογοναιμίες υπολογίζεται στο 10-20% των ατόμων και αφορά κυρίως φλεβική θρόμβωση, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 27 έτη. Επίσης, έχουν περιγραφεί αρτηριακές θρομβώσεις, επιπλοκές κύησης όπως επιλόχεια θρόμβωση και αυτόματες αποβολές και έχει σχετιστεί με ανάπτυξη χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (CTEPH) σαν επακόλουθο πνευμονικής εμβολής. Η θρομβωτική διάθεση φαίνεται να οφείλεται σε ανώμαλη δομή ινικής και ανθεκτικότητα του παραγόμενου ινώδους στην ινωδόλυση.

Πολλές είναι οι δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με το ινωδογόνο, η πλειονότητα των οποίων, συσχέτισε θετικά τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου με τη στεφανιαία νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τον αιφνίδιο θάνατο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και προτείνουν το αυξημένο ινωδογόνο ως ανεξάρτητο παράγοντα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, πρόγνωσης καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και πρόγνωσης της θνητότητας αυτής.

Στο ίδιο συμπέρασμα έχει καταλήξει και η Framingham Offspring μελέτη που απέδειξε και πάλι τη συσχέτιση του ινωδογόνου με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον αναγνώρισε ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και ενίσχυσε την πρόταση ότι το ινωδογόνο θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν screening test στην αναγνώριση ατόμων με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Προτείνει μάλιστα το ανοσολογικό test μέτρησης (FIF) απ' ότι την μέθοδο Clauss. Επίσης, σ' αυτή τη μελέτη φαίνεται σύνδεση μεταξύ του ινωδογόνου και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που πιθανά να υποδηλώνει μηχανισμό που οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου εκδηλώνουν τη δράση τους.

Σαν ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης για μεταγενέστερα οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο είχε δείξει η ECAT Angina Perform Study που απέδειξε ότι χαμηλή συγκέντρωση ινωδογόνου χαρακτηρίζει ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για στεφανιαία συμβάντα ακόμα και αν π.χ. τα επίπεδα χοληστερόλης είναι υψηλά. Ενδιαφέρουσα είναι επίσης πρόσφατη μελέτη στο New England of Medicine από 52 μελέτες 246.669 συμμετεχόντων χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και με μικρό κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, στους οποίους η μέτρηση της CRP ή του ινωδογόνου μπόρεσε να αυξήσει την προβλεψιμότητα των συμβάντων στα δέκα έτη.

Αυξημένο παραμένει το ενδιαφέρον των ερευνητών για συσχέτιση ορισμένων μορφών μεταλλάξεων με τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και του θρομβωτικού κινδύνου όπως το

ινωδογόνο γ – μια παραλλαγή της γ – αλυσίδας (FGG9340T), η G 455A – μετάλλαξη β αλυσίδας και πολλές άλλες για τις οποίες η έρευνα συνεχίζεται.

5.7 Άλλες προπηκτικές πρωτεΐνες της αιμόστασης (FII, FVIII, vWF)

Άλλες πρωτεΐνες του συστήματος της πήξης που έχουν μελετηθεί ως προς τη συσχέτιση τους με την στεφανιαία νόσο και υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις αλλά δεν έχουν αποδειχθεί είναι:

- Ο παράγοντας VII στην αντιγονική του δραστικότητα (FVII:C) που βρέθηκε σε μελέτη να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ασθενών που επιβίωσαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο ισχυρισμός αυτός δεν αποδείχθηκε στην μεγάλη μετα-ανάλυση του Ye, et. Τουλάχιστον για την μετάλλαξη G10976P του FVII ενώ αντίθετα μερικοί πολυμορφισμοί του μπορεί να είναι και προστατευτικοί στη θρόμβωση.
- Ο παράγοντας VIII. Πρόκειται για τον συμπαράγοντα του FIXa στην ενεργοποίηση του FX. Θεωρείται ανεξάρτητος δείκτης αυξημένου κινδύνου για τη φλεβική θρόμβωση και μάλιστα ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση των επιπέδων του στο αίμα. Μελέτες ισχυρίζονται ότι παίζει αιτιολογικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και στη στεφανιαία νόσο αλλά για την ώρα παραμένει αμφιλεγόμενος.
- Τα αντιγονικά επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (vWF). Ο FvW είναι μια μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται και εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Είναι η πρωτεΐνη – μεταφορέας του FVIII του οποίου τροποποιεί και ρυθμίζει την δραστηριότητα αλλά και μεσολαβητής στην ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα. Τα επίπεδα του vWF αυξάνονται σε ενδοθηλιακή βλάβη και έχουν συσχετιστεί με την ηλικία, το ΣΔΙΙ, το κάπνισμα, την

υπερχοληστεριναιμία, την υπέρταση και την αύξηση της πρωτεΐνης οξείας φάσης CRP για αυτό και έχει συσταθεί σαν δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα του vWF σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Αυτό αποδείχθηκε και σε μεγαλύτερες αναλύσεις που έδειξαν από μια μεριά συσχέτιση του vWF με τις καρδιαγγειακές παθήσεις έως ισχυρή (3 πλαίσια αύξηση κινδύνου στην PRIME study) για κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα vWF. Ισχυρότερη σύνδεση του vWF αποδεικνύεται για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, την περιφερική αρτηριακή νόσο και τους υψηλού κινδύνου ασθενείς (με ΣΔ, δυσλιπιδαιμία) για επανέμφραγμα και αυξημένη καρδιακή θνητότητα.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι πρόκειται για ένα συστηματικό βιοδείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που αυξάνει δευτεροπαθώς σε συνθήκες τοιχωματικού stress, υποξίας, φλεγμονής κ.α. και για αυτό το λόγο σχετίζεται με την στεφανιαία θρόμβωση. Οι γενετικές του διαταραχές σχετίζονται με αιμορραγικές διαταραχές.

5.8 *Ινωδολυτικό σύστημα (PAI και TAFI)*

1. Ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου PAI- 1 (Plasminogen Activator Inhibitor – 1) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, μέλος της μεγάλης οικογενείας των αναστολέων των πρωτεασών της σερίνης (SERPINE 1) και κύριος αναστολέας της ινωδόλυσης. Σχηματίζει σύμπλεγμα με τον ιστικό ενεργοποιητή τον πλασμινογόνο (t- PA) και τον απενεργοποιεί με στόχο την ρύθμιση της ινωδόλυσης. Ο ρόλος του έχει αναγνωριστεί επιπλέον στη φλεγμονή σαν πρωτεΐνη οξείας φάσης κατά την οποία διεγείρει τα μακροφάγα, διαβιβάζει μηνύματα και μεσολαβεί στην κυτταρική προσκόλληση και κυτταρική μετανάστευση. Επίσης, έχει δειχθεί ότι τα επίπεδα του PAI- 1

αυξάνονται και κατ' επέκταση μειώνεται η ινωδολυτική δραστηριότητα με την ηλικία, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, την υπερτριγλυκιδαιμία, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης και την αντίσταση στην ινσουλίνη, έτσι ώστε θεραπευτικές παρεμβάσεις επ' αυτών βελτιώνουν την διαταραγμένη ινωδόλυση.

Αυξημένα επίπεδα του PAI -1 έχουν σχετιστεί με αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις, επιπλοκές κύησης και οστεονέκρωση. Θεωρείται από μερικούς ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την στεφανιαία θρόμβωση, με αντιφατικά αποτελέσματα αλλά και μια σαφή τάση θετικής συσχέτισης που αντανακλά τελικά μια επηρεασμένη ινωδολυτική δραστηριότητα λόγω των παραγόντων που προδιαθέτουν σε στεφανιαία νόσο. Η γενετική διαταραχή του γονιδίου του PAI που έχει σχετιστεί με υψηλά επίπεδα του στο πλάσμα είναι η μονο- νουκλεοτιδική μετάλλαξη 4G/ 5G στη θέση 675bp του εκκινητή του γονιδίου SERPINE -1. Το αλληλίο 4G του εκκινητή PAI- 1 σε σχέση με το 5G σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του PAI στο αίμα και μειωμένη ινωδόλυση .Αυξημένα επίπεδα PAI σχετίζονται και με τον 4G/ 4G γονότυπο. Οι μεταλλάξεις αυτές εμφανίζονται με συχνότητα 0,52% στους Καυκάσιους, 0,38% στους Ισπανόφωνους και 0,13- 0,25% στους ΑφροΑμερικάνους και κληρονομούνται με τον επικρατούντα αυτοσωματικό τρόπο.

Έτερος παράγοντας του ινωδολυτικού συστήματος που έχει βρεθεί αυξημένος σε στεφανιαία νόσο είναι ο TAFI (Thrombin activated Fibrinolysis inhibitor). Είναι, όπως ορίζεται και από το όνομα του, ο παράγοντας αναστολής της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από την παραγωγή θρομβίνης. Συνδέει και ρυθμίζει την πήξη και την ινωδόλυση έχοντας προπηκτική δράση. Κωδικοποιείται από το γονίδιο CPB2 του οποίου έχουν βρεθεί πολλές σημειακές μεταλλάξεις που συμβάλλουν ποικιλοτρόπως, στα επίπεδα του TAFI στο αίμα . Από αυτές, οι σπάνιες μεταλλάξεις στα αλληλία - 438 A και 1040T μειώνουν τα επίπεδα του στο αίμα. Από όλες τις σημαντικές μεταλλάξεις μόνο οι φορείς του 438 A αλληλίου έχουν

αναφερθεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έτσι, παρόλο που οι πολυμορφισμοί του γονιδίου σχετίζονται ισχυρά με τα επίπεδα του στο αίμα, η σχέση τους με την στεφανιαία νόσο δεν είναι ξεκάθαρη.

Παρότι η γονιδιακή συσχέτιση δεν επετεύχθη, το ενδιαφέρον είναι ακόμα αυξημένο, γιατί οι περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα επίπεδα του TAFI είναι αυξημένα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ιδίως στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και όχι στην οξεία φάση, όπως ο PAI- 1. Δεν σχετίζεται με την έκταση της στεφανιαίας νόσου αλλά σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, τα τριγλυκερίδια, τη συγκέντρωση ινωδογόνου, τα λευκά αιμοσφαίρια και το δείκτη μάζας σώματος.

Η Γαλλική μελέτη Atherogene (2009) έδειξε ότι τα επίπεδα του ενεργοποιημένου TAFI , TAFIa/ TAFIai που μετρήθηκαν με ELISA και όχι τα ολικά επίπεδα του TAFI είναι αυτά που έχουν σημασία και μάλιστα είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο. Σε άλλη μελέτη, η δραστηριότητα του TAFI μεγαλύτερη από 126% αύξησε τον κίνδυνο οξέος στεφανιαίου επεισοδίου σχεδόν κατά 4 φορές, ενώ ο συνδυασμός υψηλού TAFI με χαμηλά επίπεδα PAI- 1 αναγνωρίζει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για επαναστένωση του stent μετά διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση stent. Άρα η δραστηριότητα του TAFI σχετίζεται με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου για στεφανιαία νόσο αλλά και πιθανά είναι από μόνος του παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Να προσθέσουμε επίσης ότι δεν σχετίζεται με την πρόγνωση επιτυχημένης επαναιμάτωσης μετά θρομβόλυση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου.

5.9 Αιμοπετάλια

Έχει γίνει ήδη μια μικρή εισαγωγή για την σπουδαιότητα του αιμοπεταλίου στη θρόμβωση , και το ρόλο του στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα . Με βάση το βασικό αυτό ρόλο , το αιμοπετάλιο αποτελεί στόχο στην θεραπευτική της στεφανιαίας νόσου, τόσο στη σταθερή όσο και στην οξεία της φάση. Παράλληλα, έχει ενταθεί η έρευνα της λειτουργικότητας του και των υποδοχέων του .

A) Υπεραντιδραστικότητα αιμοπεταλίων

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων σχετίζεται σημαντικά με αύξηση της επίπτωσης και της θνητότητας της στεφανιαίας νόσου. Μάλιστα ισχυρότερος δείκτης δραστικότητας είναι ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων που θεωρείται ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας υποτροπής και έκβασης στεφανιαίου επεισοδίου σε ασθενείς μετά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα μεγάλα αιμοπετάλια χαρακτηρίζονται από πυκνά κοκκία που καθιστούν τα αιμοπετάλια πιο δραστικά. Η αυξημένη συχνότητα του οξέος εμφράγματος και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου τις πρωινές ώρες έχει αποδοθεί μερικώς και στην υπερσυσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Ένα γενετικό σύνδρομο που έχει περιγραφεί και σχετίζεται με υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων είναι το σύνδρομο των κολλοειδών αιμοπεταλίων (sticky platelet syndrome). Πρόκειται για επικρατούσα αυτοσωματική διαταραχή που παρουσιάζεται με αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Είναι συχνότερες οι αρτηριακές θρομβώσεις που εμφανίζονται σε ασθενείς ηλικίας 5-45 ετών ως ασταθή στηθάγχη , οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια , θρόμβωση αμφιβληστροειδικής

αρτηρίας και περιφερική αρτηριακή θρόμβωση. Η θρόμβωση μπορεί να εκλύεται από συναισθηματικό stress. Το σύνδρομο είναι πιθανό να εμφανιστεί σαν ανεξήγητη αρτηριακή απόφραξη ή να συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου ή κληρονομική θρομβοφιλία. Εργαστηριακά παρουσιάζεται σε τρεις τύπους : Ο τύπος I χαρακτηρίζεται από υπερσυσσώρευση αιμοπεταλίων σε πλάσμα πλούσιο σε και επινεφρίνη, ο τύπος II χαρακτηρίζεται από υπερσυσσώρευση αιμοπεταλίων μόνο σε επινεφρίνη και ο τύπος III μόνο σε ADP. Η αιτιολογία του συνδρόμου δεν είναι ξεκάθαρη, φαίνεται όμως ότι σχετίζεται με τους υποδοχείς.

B) Υποδοχείς αιμοπεταλίων

Οι υποδοχείς των αιμοπεταλίων αποτελούν αντικείμενο ευρείας μελέτης τα τελευταία χρόνια . Στα αποτελέσματα αυτών των ερευνών οφείλονται τα νεώτερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, οι αναστολείς των υποδοχέων ADP και οι αναστολείς των υποδοχέων P_{2b}/P_{2a} που βελτίωσαν περαιτέρω την έκβαση της στεφανιαίας νόσου. Οι γλυκοπρωτεϊνικοί μεμβρανικοί υποδοχείς εμφανίζονται με ποικίλους γενετικούς πολυμορφισμούς στο ανθρώπινο γονιδίωμα και κάποιοι από αυτούς τους πολυμορφισμούς έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο. Ειδικότερα:

- 1) Πολυμορφισμοί στους PAR-4 υποδοχείς. Οι υποδοχείς PAR-1 και PAR-4 ονομάζονται πρωτεάσες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και είναι οι κύριοι υποδοχείς ενεργοποίησης του αιμοπεταλίου μέσω της θρομβίνης. Ομοζυγώτες στην μονονουκλεοτιδική μετάλλαξη rs773857 του γονιδίου PAR-4 έχει σχετιστεί με περιεγχειρητική μυοκαρδιακή βλάβη μετά CABG καθώς αυξάνει των αριθμό των

αιμοπεταλίων και αυξάνει την έκκριση P- σελεκτίνης μετά την ενεργοποίηση που οδηγεί σε υπεραντιδραστικότητα αυτών.

- 2) Πολυμορφισμοί στον υποδοχέα GPVI. Ο υποδοχέας GPVI είναι ειδικός υποδοχέας κολλαγόνου που προσδένει το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο μετά τη ρήξη του ενδοθηλίου.. Το γονίδιο του GPVI εμφανίζεται με πολλούς πολυμορφισμούς. Το γονίδιο που φέρει την μονονουκλεοτιδική μετάλλαξη T13254C (σερίνη αντί προλίνη) έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε γυναίκες που λάμβαναν ορμονοθεραπεία αλλά όχι σε γυναίκες που δεν λάμβαναν. Επιπλέον υπάρχουν πολυμορφισμοί του ίδιου γονιδίου που είναι προστατευτικοί για στεφανιαία νόσο και άλλοι που αυξάνουν το κίνδυνο. (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)
- 3) Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε η μελέτη για τον GPIIb υποδοχέα, για τον οποίο η μετάλλαξη του - 5TT γονότυπου παρουσίασε αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο ενώ οι γονότυποι -5TC και -5CC μείωναν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.
- 4) Για τον υποδοχέα GPIIIa που παίζει ρόλο στη συσσώρευση των θρομβοκυττάρων έχουν βρεθεί στοιχεία ότι ο πολυμορφισμός P1A2 (C1565T) ενδέχεται να είναι σημαντικός παράγοντας για στεφανιαία θρόμβωση και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε άτομα μέσης ηλικίας. Τα στοιχεία από τις μελέτες όμως είναι αντιφατικά και φάνηκαν να μην επιβεβαιώνονται στη συνέχεια. Για τους ομοζυγώτες του πολυμορφισμού έχει βρεθεί αυξημένη σύνδεση με υποξεία απόφραξη της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) μετά διαδερμική παρέμβαση.
- 5) Οι υποδοχείς P2Y12 είναι οι υποδοχείς ενεργοποίησης του αιμοπεταλίου μέσω του ADP. Οι υποδοχείς αυτοί δεσμεύονται με την λήψη των νεώτερων αντιαιμοπεταλιακών, της κλοπιδογρέλης και της πρασουγρέλης προκειμένου να αναστείλουν την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Για τους

υποδοχείς αυτούς έχουν βρεθεί δυο πολυμορφισμοί , ο C18T και ο G36T τύπος, που ευθύνονται για υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων.

Επιπλέον, με την χρήση των φαρμάκων αυτών διαπιστώθηκε μια κατηγορία ασθενών με κλινικά μειωμένη απαντητικότητα (αντίσταση) στην αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας. Η επίπτωση της αντίστασης αυτής είναι σημαντική και κυμαίνεται στις μελέτες από 31% για τις πρώτες ημέρες χορήγησης των φαρμάκων έως το 15% την 30η ημέρα. Οι πιθανές αιτίες του φαινομένου αυτού είναι:

- η διαφορετική απορρόφηση του φαρμάκου που επηρεάζεται από ένα πολυμορφισμό στο γονίδιο ABCB1 ,
- λειτουργική διαφοροποίηση στο CYP ισοένζυμο που επηρεάζει το μεταβολισμό του,
- αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλα αίτια.

Η φόρτιση με δόση εφόδου, η αύξηση της δόσης, κατευθυνόμενη χορήγησή του με εργαστηριακή μέτρηση της αντίστασης και η δοκιμή νέων φαρμάκων λύνουν εν μέρει το πρόβλημα της κλινικής αντίστασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.

Επίκτητη θρομβοφιλία και στεφανιαία νόσος

6.1 Θρομβοπενία από ηπαρίνη.

Heparin induced Thrombocytopenia (H.I.T)

Το σύνδρομο HIT είναι μια σοβαρή επιπλοκή της χορήγησης ηπαρίνης που οφείλεται σε ανοσολογικό μηχανισμό και ευθύνεται για φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις.

Προκαλείται για την δημιουργία αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος της ηπαρίνης με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (PF₄). Ο PF₄ είναι μια αιμοπεταλιακή πρωτεΐνη που βρίσκεται στα α- κοκκία, στην κυτταρική επιφάνεια των αιμοπεταλίων και στην κυτταρική επιφάνεια ορισμένων ενδοθηλιακών κυττάρων. Η σύνδεση των αντισωμάτων με το σύμπλεγμα ηπαρίνης - PF₄ ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια μέσω των FcγIIa υποδοχέων τους, τα οδηγεί σε συσώρευση και μετανάστευση με αποτέλεσμα θρομβοκυττοπενία. Παράλληλα ενεργοποιείται η πήξη και η γένεση θρομβίνης μέσω της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων που οδηγούν σε παραγωγή του ιστικού παράγοντα (TF).

Η ηπαρίνη είναι ένα από τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα ενδονοσοκομειακά φάρμακα στην καρδιολογία και την καρδιοχειρουργική. Η συχνότητα με την οποία ένας ασθενής θα αναπτύξει αντισώματα έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνης - PF₄ κυμαίνεται σημαντικά ανάλογα με την υποκείμενη νόσο και την χρησιμοποιούμενη ηπαρίνη. Το μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζεται μετεγχειρητικά στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς σε ένα ποσοστό 20-60% και ακολουθούν οι λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων (11%), οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (2-8%), οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση (0-12%), οι χειρουργικοί ασθενείς (0,5-5%), ενώ στους παθολογικούς ασθενείς το ποσοστό κυμαίνεται από 0,3-3%. Επιπλέον εμφανίζεται συχνότερα με την χορήγηση κλασσικής μη

κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) έναντι της χορήγησης μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) και στη βόειο απ' ότι στη χοίρεια ηπαρίνη.

Η διάγνωση της επιπλοκής είναι μείζονος σημασίας και πρέπει να γίνεται έγκαιρα γιατί η πιθανότητα θρόμβωσης είναι 19-52% και η θνητότητα αυξημένη. Η διάγνωση στηρίζεται:

- 1) στην εμφάνιση θρομβοκυττοπενίας. Η θρομβοπενία εμφανίζεται με πτώση των αιμοπεταλίων μεγαλύτερη από 50% από την αρχική τους τιμή και τυπικά με απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο των $150 \times 10^9/l$.
- 2) στο χρόνο εμφάνισης θρομβοκυττοπενίας. Η πτώση των αιμοπεταλίων εκδηλώνεται συνήθως την 5^η- 14^η ημέρα μετά την έναρξη της ηπαρίνης, ή σε λίγα λεπτά της ώρας σε πρόσφατη έκθεση σε ηπαρίνη και όταν υπάρχουν ήδη κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του συμπλέγματος HIT (Ηπαρίνη - PF₄).
- 3) στην εμφάνιση θρόμβωσης ,
- 4) στην απουσία διαφορικής διάγνωσης και
- 5) στα εργαστηριακά αποτελέσματα. Το εργαστήριο χρησιμοποιεί α) αντιγονικές μετρήσεις των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι της ηπαρίνης - PF₄ (π.χ. ELISA, ευαισθησία >90%) και β) λειτουργικά test (aggregometry, έκλυση σεροτονίνης C, ευαισθησία >95%) και γ) δραστικότητα αιμοπεταλίων με και χωρίς ηπαρίνη.

Η θεραπεία οφείλει να αρχίσει αμέσως με την κλινική υποψία χωρίς να περιμένουμε εργαστηριακά αποτελέσματα. Άμεση μέριμνα αποτελεί η διακοπή της ηπαρίνης και η χρήση εναλλακτικών αντιπηκτικών γιατί παρά την αποκατάσταση της τιμής των αιμοπεταλίων σε μια περίπου εβδομάδα, ο κίνδυνος θρόμβωσης παραμένει υψηλός για πολλές εβδομάδες μετά.

Η φλεβική θρόμβωση στο σύνδρομο HIT είναι 4 φορές μεγαλύτερη από την αρτηριακή με την εμφάνιση συχνότερα εν τω βαθύ φλεβικής θρόμβωσης (περίπου 50%) ετερόπλευρα και 10% αμφοτερόπλευρα. Σε ποσοστό 10-20% εμφανίζονται δερματικές

βλάβες και πνευμονική εμβολή στο 5% των περιπτώσεων. Οι αρτηριακές θρομβώσεις είναι σπάνιες αλλά δραματικές και αφορούν έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οξεία περιφερική αρτηριακή νόσο που απαιτεί ακρωτηριασμό. Φαίνεται ότι η θέση που θα εκδηλωθεί η αρτηριακή θρόμβωση είναι απότοκος τοπικής αγγειακής βλάβης και συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη για καρδιαγγειακή νόσο. Η θνητότητα είναι 17- 30% και σαν προγνωστικός δείκτης αναφέρεται η πτώση των αιμοπεταλίων.

Ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα και παρουσία αντισωμάτων HIT έχουν σχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου στις 30 μέρες και στον 1 χρόνο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ιστορικό HIT ή αναπτύσσουν HIT κατά την διάρκεια της θεραπείας τους και θα υποβληθούν ή όχι σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) έχουν πλέον ένδειξη να λάβουν argatroban (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, συνθετικό παράγωγο από την L-arginine) μετά τα αποτελέσματα από τρεις προοπτικές μελέτες (δόση εφόδου 350 $\mu\text{g/kg}$ και συντήρηση με 25 $\mu\text{g/kg}/\text{Min}$ ώστε ACT= 300-450 sec) που απέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του. Εναλλακτικά μελετήθηκε η μειωμένη δόση argatroban σε συνδυασμό με αναστολείς των IIb/IIIa υποδοχέων των αιμοπεταλίων με επαρκή αντιπηκτικά αποτελέσματα. Ένδειξη επίσης έχει και η Bivalirudin σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με ή χωρίς HIT.

Σε πολύ υψηλό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου βρίσκονται επίσης οι καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς που αναπτύσσουν HIT λόγω αυξημένου κινδύνου απόφραξης των αορτοστεφανιαίων των μοσχευμάτων κυρίως των φλεβικών. Έτσι ασθενείς με HIT, ιστορικό HIT και αντισώματα HIT θα πρέπει κατά το δυνατό να αναβάλλουν την επέμβαση έως ότου το HIT να είναι πλήρως αναστρέψιμο και τα αντισώματα μη ανιχνεύσιμα. Σε επείγουσες καταστάσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά αντιπηκτικά

(λεπιρουδίνη, bivalirudin, blanaparoid). Επίσης μετά εκδήλωση απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων έχει θέση η διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία απ' ότι η χειρουργική αποκατάσταση.

6.2 Χρόνιες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες νόσοι

1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι η πιο συχνή χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος με ποσοστό εμφάνισης 1% και υπεροχή στο γυναικείο πληθυσμό. Οφείλεται σε παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι ειδικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών του συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA II. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν πρόωμη θνητότητα που οφείλεται σε αυξημένες επιπτώσεις καρδιαγγειακής νόσου και ιδίως στεφανιαίας νόσου. Γι' αυτό το λόγο έχει καλά μελετηθεί. Σύμφωνα με μεγάλη μετά-ανάλυση 111.758 ασθενών ο κίνδυνος θνητότητας από στεφανιαία νόσο είναι 59% υψηλότερος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα απ' ότι στο γενικό πληθυσμό, ενώ από τη Nurse Health Study ο κίνδυνος εμφράγματος ήταν διπλάσιος στο σύνολο και τριπλάσιος μετά τα 10 χρόνια νόσου. Τριπλάσιος είναι και ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης με βάση τα ευρήματα στις καρωτίδες (44% έναντι 15% στο γενικό πληθυσμό). Έτσι, η ρευματοειδής αρθρίτιδα θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Χαρακτηριστικά γνωρίσματα της στεφανιαίας νόσου στην ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος με την εμφάνιση των συμπτωμάτων ακόμα και αν δεν έχει γίνει διάγνωση της νόσου. Οι μισοί ασθενείς έχουν κλινικά σιωπηλή νόσο καθώς εμφανίζεται μικρό ποσοστό στηθάγχης και το 15% των ασθενών είχαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς θωρακικό άλγος. Επιπλέον της πρόωμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, η υποτροπή οξέος

στεφανιαίου συνδρόμου, η θνητότητα και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος έχουν αυξημένα ποσοστά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου στην ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι πολλαπλοί. Η φλεγμονή παίζει το σημαντικότερο ρόλο, απόδειξη σε αυτή τη νόσο της κύριας παθογενετικής δράσης της στην αθηροθρόμβωση. Τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, η παρουσία κυτοκίνων (ιντερλευκίνες, TNF), τα αυξημένα επίπεδα CRP οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και σε διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος με αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου, παράγοντα von Willebrand (vWF), PAI- 1, D- dimmers κ.α. Επίσης παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων που ευθύνονται για άμεση αγγειακή βλάβη και αυτοαντισώματα κατά της οξειδωμένης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (anti- ox LDL) που σχετίζονται με υποκλινική αθηροσκλήρωση. Τα αυξημένα επίπεδα του TNF-α και της ιντερλευκίνης 6 (IL- 6) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα σχετίζονται με την σοβαρότητα της υποκείμενης αθηροσκλήρωσης και είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αυτής. Η φλεγμονή επίσης χειροτερεύει την αντοχή στην ινσουλίνη και επιταχύνει την αθηροθρόμβωση.

Η αρτηρίτιδα των στεφανιαίων αγγείων είναι μια δυνητική συμμετοχή της νόσου που παρότι αυξημένη σε νεκροτομικά υλικά (ποσοστό 20%) είναι εξαιρετικά σπάνια αιτία εμφράγματος του μυοκαρδίου. Άλλες αιτίες που ευθύνονται για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου είναι:

- Η αυξημένη επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (42% σε σχέση με 11% της ομάδας ελέγχου).
- Η χρόνια χρήση αντιφλεγμονωδών (NSAIDS) που αυξάνουν το κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου όσο και την επίπτωση της αρτηριακής πίεσης ιδίως σε ήδη υπερτασικούς ασθενείς.

- Η χρήση γλυκοκορτικοστεροειδών που αυξάνουν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών και της ανοχής στην ινσουλίνη.
- Η παρουσία ενός τύπου HDL με προφλεγμονώδεις ιδιότητες που δεν εμφανίζει προστατευτική δράση, σε ορισμένους ασθενείς.
- Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης που παρατηρούνται στην ρευματοειδή αρθρίτιδα με την χρήση της μεθοτρεξάτης, η θεραπευτική της οποίας επιβάλλει την λήψη φυλλικού οξέως σε επαρκή ποσότητα.

Η ικανοποιητική ύφεση της νόσου πιθανά να μειώνει την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου αλλά δεν έχει αποδειχθεί. Για την πρωτογενή πρόληψη του εμφράγματος και του καρδιαγγειακού κινδύνου συστήνεται κατά την παρακολούθηση των ασθενών αυτών, χαμηλός στόχος τιμών των λιπιδίων του αίματος και πιθανά θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Για την νεώτερη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με ανταγωνιστές TNF, αυτό που ενδιαφέρει καρδιολογικά είναι ότι πρέπει να γίνεται διακοπή των φαρμάκων αυτών περιεγχειρητικά -συμπεριλαμβανομένης της καρδιοχειρουργικής επέμβασης- για πρόληψη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Επίσης επιβάλλεται να υπάρχει στενή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας λόγω της αρνητικής ινóτροπης δράσης του και της ενδεχόμενης καρδιακής καταστολής.

2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Ο Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος είναι μια ακόμα επίκτητη αιτία που ευθύνεται για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Πρόκειται για χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσο συχνότητας 1:2.500 με υπεροχή στους άνδρες και στις μαύρες γυναίκες. Η παθογένεση του είναι άγνωστη και φαίνεται να ευθύνονται ανοσολογικοί, γενετικοί και περιβαντολλογικοί παράγοντες. Η πρόιμη ανάπτυξη αθηροθρόμβωσης των στεφανιαίων αρτηριών στο ΣΕΛ έχει αποδειχθεί τόσο από νεκροτομικά ευρήματα όσο και από κλινικές μελέτες και θεωρείται

ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Η κλινική εκδήλωση στεφανιαίας νόσου με στηθάγχη ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ο κίνδυνος, ως προς την πρωιμότητα και την έκταση της, κυμαίνεται και εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, την διάρκεια της νόσου, τη διάρκεια της κορτιζονοθεραπείας, τα επίπεδα οξειδωμένης LDL και ομοκυστεΐνης και την παρουσία ή όχι αντιφωσφολιποειδικών αντισωμάτων.

3. Συστηματική Σκλήρυνση

Πρόκειται για σπάνια αυτοάνοση νόσος συχνότητας 1: 5.000 με αυξημένη επίπτωση εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου. Στη νόσο αυτή ο μηχανισμός εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου δεν είναι η αθηροθρόμβωση αλλά η μικροαγγειοπάθεια και η διαταραχή της μικροκυκλοφορίας. Το 45- 67% των ασθενών μέσης ηλικίας εμφανίζουν τμηματικές διαταραχές κινητικότητας του αγγειακού τοιχώματος, επηρεασμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής, ίνωση των κοιλιών, σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και ελλείμματα αιμάτωσης που εκλύονται με το ψύχος, ευρήματα συμβατά με διαταραχή της μικροκυκλοφορίας. Τα επικαρδιακά αγγεία είναι κατά κανόνα βατά, με απουσία ενδοαυλικής βλάβης. Η υπέρταση καθώς και η πνευμονική και νεφρική προσβολή στη νόσο πιθανά να είναι επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες. Η χρήση νιφεδιπίνης στους ασθενείς αυτούς ενδείκνυται για βραχυχρόνια βελτίωση των συμπτωμάτων τους και βελτίωση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης.

6.3 Νεφρωσικό σύνδρομο

Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι μια κλινική κατάσταση που επίσης έχει ενοχοποιηθεί για αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη αποβολή αλβουμίνης στα ούρα πάνω από 3gr το 24ωρο , μειωμένα επίπεδα αλβουμινών στο αίμα και γενικευμένο οίδημα. Το σύνδρομο οφείλεται σε βλάβη του νεφρικού σπειράματος σαν αποτέλεσμα διαφορών παθήσεων. Κυριότερες από αυτές είναι η νόσος ελάχιστων

αλλοιώσεων, η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

Αν και μεμονωμένα, εντυπωσιακά είναι τα περιστατικά στη βιβλιογραφία παιδιών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σαν επιπλοκή του νεφρωσικού συνδρόμου. Από τις μελέτες ο σχετικός κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίου θανάτου στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι 5,5 και 2,8 αντίστοιχα, μετά από προσαρμογή με τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Η παρουσία επιπρόσθετων προδιαθεσικών παραγόντων αυξάνει τον κίνδυνο. Η αυξημένη επίπτωση της ισχαιμικής νόσου στο νεφρωσικό σύνδρομο πιθανολογείται ότι οφείλεται στις διαταραχές των λιπιδίων του αίματος, στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, στην υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων και στις λειτουργικές μεταβολές των προπηκτικών πρωτεϊνών.

6.4 Εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη είναι γνωστός και συχνός παράγοντας επίκτητης θρομβοφιλίας που ευθύνεται τόσο για φλεβική όσο και για αρτηριακή θρόμβωση παρότι σπάνια αποτελεί σημαντική αιτία μητρικής και εμβρυικής θνητότητας.

Η φλεβική θρόμβωση είναι συχνότερη και εκτιμάται σε μέση συχνότητα 1:1.000 γεννήσεις με μεγαλύτερη συχνότητα στις μητέρες με μεγαλύτερη ηλικία, στο χειρουργικό τοκετό και σε ιστορικό φλεβοθρόμβωσης. Η θνητότητα είναι 1-2% κυρίως από πνευμονική εμβολή και αποτελεί μετά τις αιμορραγικές επιπλοκές την δεύτερη αιτία θνησιμότητας στην κύηση. Η στεφανιαία θρόμβωση είναι σπάνιο φαινόμενο στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αλλά η κύηση αυξάνει το κίνδυνο τρεις με τέσσερις φορές περισσότερο σε σχέση με τις μη κυοφορούσες γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Η επίπτωση καρδιαγγειακού νόσου στην κύηση εκτιμάται στο 0,4 – 4% ενώ η επίπτωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι

κατά μέσο όρο 0,6 – 1:10.000 γεννήσεις. Το ποσοστό αυξάνει με την ηλικία και μάλιστα εκθετικά ώστε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών να κινδυνεύουν τριάντα (30) φορές περισσότερο (30: 100.000). Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου συνυπάρχουν πρόσθετοι παράγοντες όπως ιστορικό θρομβοφιλίας (ιστορικό θρόμβωσης, αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο) σε ποσοστό 22% , αρτηριακή υπέρταση (~12%), κάπνισμα (6%), ιστορικό ημικρανιών (4,2%) κ.α. Το 73% των επεισοδίων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και το 27% στην λοχεία. Η μέση ηλικία των γυναικών που νοσούν από έμφραγμα στην εγκυμοσύνη είναι 33 ετών και η θνητότητα στο σύνολο της ήταν 0,35 ανά 100.000. Το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά εμφράγματα μυοκαρδίου πρόσθιου τοιχώματος. Το 45% υποβλήθηκε σε καρδιακό καθετηριασμό και το 37% χρειάστηκε αντιμετώπιση με αγγειοπλαστική τοποθέτηση stent ή χειρουργική επέμβαση.

Η θνητότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου στην κύηση είναι αυξημένη με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 5 – 37% για την μητέρα και 12 – 34% για το έμβρυο, γεγονός που υπογραμμίζει την σοβαρότητα του.

Η κύρια αιτία του εμφράγματος είναι η αθηροθρόμβωση στο μισό περίπου των περιπτώσεων, ακολουθεί ο διαχωρισμός των στεφανιαίων αρτηριών και σε πολύ μικρότερα ποσοστά ο σπασμός και η αγγειίτιδα των στεφανιαίων αγγείων ενώ σε ποσοστό 20% τα στεφανιαία αγγεία είναι φυσιολογικά. Η αιτία της θρομβοφιλίας στην κύηση και ο αυξημένος κίνδυνος εμφράγματος οφείλεται σε δύο βασικές αιτίες. Η πρώτη είναι οι φυσιολογικές αιμοδυναμικές αλλαγές που παρατηρούνται στο καρδιαγγειακό σύστημα όπως η αύξηση του όγκου πλάσματος, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η αύξηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής που αυξάνουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και σε αιμάτωση. Παράλληλα η πτώση του αιματοκρίτη επιδεινώνει την ιστική προσφορά του οξυγόνου με αποτέλεσμα να αποκαλύπτεται στεφανιαία νόσος που προϋπήρχε χωρίς εκδηλώσεις.

Η δεύτερη αιτία οφείλεται σε φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στο σύστημα πήξης και ινωδόλυσης όπως είναι η μείωση της δραστηριότητας του ιστικού πλασμινογόνου (TPA) και της λειτουργικότητας της S πρωτεΐνης, με σκοπό να διατηρήσουν το έμβρυο και να διασώσουν την μητέρα στον τοκετό από αιμορραγία.

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα στην κύηση παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες τόσο στην διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση . Η διάγνωση συχνά καθυστερεί λόγω παρόμοιων συμπτωμάτων με την φυσιολογική κύηση . Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο έμφραγμα παρουσιάζουν αντένδειξη χορήγησης στην κύηση είτε για την ασφάλεια του εμβρύου είτε για τον κίνδυνο επιπλοκών στην μητέρα. Έτσι η θρομβόλυση σαν θεραπευτική επιλογή στο οξύ έμφραγμα είναι σχετική αντένδειξη με φτωχή εμπειρία στην βιβλιογραφία και πλήρη αντένδειξη σε ορισμένες μαιευτικές καταστάσεις όπως π.χ. στον προδρομικό πλακούντα. Για αυτό το λόγο, προτιμάται η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ως προς την ασφάλεια της με μεγαλύτερο κίνδυνο αυτόν της ακτινοβολίας στο έμβρυο και με προτίμηση στις μη υπενδεδυμένες ενδοστεφανιαίες προθέσεις (bare metal stent) για ασφαλέστερη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στον επικείμενο τοκετό. Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by-pass) θεωρείται επίσης ασφαλής θεραπευτική επιλογή, όπου ενδείκνυται και παρουσιάζει τα ίδια ποσοστά θνητότητας για την έγκυο σε σχέση με μη εγκυμονούσα γυναίκα (1,7 – 3% ποσοστό θνητότητας) αλλά υψηλή την εμβρυική θνητότητα που κυμαίνεται από 9,5 – 19%.

Η πρόληψη με προγεννητικό έλεγχο στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο ιδίως σήμερα που οι γυναίκες κυοφορούν σε μεγαλύτερη ηλικία και η αυξημένη υποψία του καρδιολόγου στη κύηση , θα συμβάλει στην αποτροπή ή στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

6.5 Καρκίνος

Ο καρκίνος είναι συχνή αιτία επίκτητης θρομβοφιλίας. Ευθύνεται κυρίως για φλεβική θρόμβωση αλλά σε μεγάλο ποσοστό και για αρτηριακή θρόμβωση, με τις αρτηριακές θρομβώσεις να αποτελούν το 25% των θρομβώσεων που καταγράφονται. Η σχέση του καρκίνου με την φλεβοθρόμβωση είναι τόσο εμπεριστατωμένη βιβλιογραφικά, ώστε, επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης χωρίς εμφανή προδιαθεσικό παράγοντα να εγείρει υποψίες για τη νόσο και να ακολουθεί διάγνωση καρκίνου σε ποσοστό 4-12% κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ο κίνδυνος θρόμβωσης κυμαίνεται σημαντικά και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως:

- το είδος του καρκίνου. Μεγαλύτερη επίπτωση παρουσιάζεται στο πάγκρεας, στο στομάχι, στις ωοθήκες και στο λέμφωμα
- η ύπαρξη μετάστασης
- η νοσηλεία και η ανάγκη για χειρουργική επέμβαση
- η ενεργός χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία
- φάρμακα όπως bevacizumab και η θαλιδομίδη,
- ο υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας
- και φυσικά η ύπαρξη θρομβοφιλίας.

Έτσι, για την φλεβική θρόμβωση το ποσοστό κυμαίνεται κατά μέσο όρο από 4% έως 6.5% σε χημειοθεραπεία (Helt, Thr & Haem, 2001) και για αρτηριακή θρόμβωση από 0 – 1,6% σε χημειοθεραπεία. Στατιστικά η θρομβοεμβολή και οι λοιμώξεις είναι οι κύριες αιτίες θανάτου των ασθενών με καρκίνο σε χημειοθεραπεία. Επίσης οι ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετεγχειρητικά και μεγαλύτερο από τριπλάσιο κίνδυνο για θανατηφόρα προβλήματα σε σχέση με ασθενείς χωρίς καρκίνο.

Σημαντική είναι η ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στους ασθενείς με καρκίνο. Από μελέτη σε νεκροτομικό υλικό καρδιάς ασθενών με καρκίνο διαπιστώθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό 6.5%. Το ποσοστό ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με πλακώδες Ca πνεύμονα, Ca τραχήλου, κεφαλής και στον ουροενδοθηλιακό καρκίνο. Οι κλασσικοί προδιαθεσικοί παράγοντες και κυρίως η υπέρταση και το κάπνισμα συνέβαλλαν στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου.

Για τις προθρομβωτικές ιδιότητες του καρκίνου ευθύνονται πολλοί μηχανισμοί. Τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα έχουν προπηκτικές ιδιότητες οδηγώντας στη δημιουργία θρομβίνης. Εκκρίνουν διεγέρτες των αιμοπεταλίων όπως ADP και θρομβοξάνη με αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων και την αύξηση της συσσωρευτικής τους ικανότητας. Παρατηρείται αύξηση του ιστικού παράγοντα (TF), αύξηση του ινωδογόνου και του αναστολέα – 1 του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1) με παράλληλη ανεπάρκεια των αντιπηκτικών πρωτεϊνών Pr C και S και μείωση του ιστικού πλασμινογόνου. Το προπηκτικό του καρκίνου (CP – cancer) είναι ένας αυξητικός παράγοντας (πρωτεΐνωση της κυστεΐνης) που μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τον παράγοντα X (FX) χωρίς την παρουσία του FVII. Τέλος η παρουσία των κυτοκινών κυρίως του TNF , IL- 1 και η φλεγμονή αυξάνουν επιπλέον την προπηκτική δράση και μειώνουν την ενδοθηλιακή ινωδολυτική λειτουργία.

Εκτός της αυξημένης πήκτικότητας του αίματος στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στον καρκίνο σημαντικοί είναι δύο ακόμα μηχανισμοί. Ο αγγειοσπασμός των στεφανιαίων αρτηριών είναι μια σημαντική επιπλοκή της θεραπείας του καρκίνου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η 5 – φλουορακίλη (5 – FU) που έχει ενοχοποιηθεί για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό 7,6% και για καρδιακό θάνατο σε ποσοστό 2,2%. Μάλιστα το 4% των ασθενών εμφανίζουν ισχαιμικές αλλοιώσεις κατά την διάρκεια της έγχυσης με το μηχανισμό του αγγειοσπασμού. Σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται οι ασθενείς με ήδη

γνωστή στεφανιαία νόσο. Έτερη κατηγορία που έχει ενοχοποιηθεί για αγγειοσπασμό είναι τα αλκαλοειδή της vinca (βινκριστίνη κ.α.).

Η θεραπεία που σχετίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό με ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος μυοκαρδίου είναι η ακτινοθεραπεία στο θώρακα. Η άμεση βλάβη του ενδοθηλίου από την ακτινοβολία αλλά και ολόκληρου του στεφανιαίου αγγείου οδηγεί σε σοβαρές στομιακές στενώσεις και σε ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου που μπορεί να είναι σημαντική σε ποσοστό έως και 55% . Μάλιστα σε ποσοστό 16% μπορεί να είναι τριαγγειακή. Η επίπτωση και η σοβαρότητα της επιπλοκής εξαρτάται από τη δόση της ακτινοβολίας και την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου και κυρίως του σακχαρώδη διαβήτη. Σε μελέτη υπολογίζεται ότι το 10,4% των ασθενών αναπτύσσει στεφανιαία νόσο στα 9 χρόνια παρακολούθησης. Η μείωση της δόσης της ακτινοβολίας και ο περιορισμός της έκτασης της επιφάνειας ακτινοθεραπείας για Σ.Ν. καθώς και η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου θα συμβάλλει στην πρόληψη και μείωση των ποσοστών εμφάνισης της νόσου. Επίσης ενδείκνυται πριν την θεραπεία ορισμένων φαρμάκων οι ασθενείς να υποβάλλονται σε έλεγχο για στεφανιαία νόσο.

Η θεραπευτική του εμφράγματος δεν διαφέρει σημαντικά στους ασθενείς με καρκίνο. Σημειώνεται ότι η θρομβόλυση αντενδείκνυται σε ορισμένα είδη καρκίνου π.χ. Ca εγκεφάλου . Εκεί που επιλέγεται η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση , οι επιλογές τοποθέτησης Stent θα πρέπει να βασίζονται στην δυνατότητα του ασθενούς να λάβει διπλή αιμοπεταλιακή αγωγή σε σχέση με τον αιμορραγικό κίνδυνο από την υποκείμενη νόσο και την πιθανότητα χειρουργικής επέμβασής του στο άμεσο μέλλον.

6.6 *Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα* (Thrombotic thrombopenic purpura- TTP)

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) είναι μια εξαιρετικά σπάνια νόσος με μεγάλη θνητότητα που εμφανίζεται με μικροαγγειακή θρόμβωση και περιπλέκεται συχνά με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Παρουσιάζεται με συχνότητα 1 – 5 ασθενείς ανά 3.000.000 πληθυσμού ανά έτος και πριν την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης είχε θνητότητα περίπου 80% που έχει μειωθεί παραμένοντας ωστόσο υψηλή, στο 20% των ασθενών. Προσβάλλει νεαρά άτομα ηλικίας 20 – 50 ετών με προτίμηση στις γυναίκες σε διπλάσια συχνότητα. Οφείλεται σε μείωση της τιμής της πρωτεΐνης ADAMTS 13 στο πλάσμα, της πρωτεΐνης που διασπά το πολυπεπίδιο του παράγοντα von Willebrand (vWF) σε μικρότερα πολυμερή. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι επίκτητη νόσος και η απώλειά της πρωτεΐνης ADAMTS 13 προκαλείται από αυτοαντίσωμα του οργανισμού εναντίον της. Πολύ σπάνια εμφανίζεται ως συγγενής νόσος που οφείλεται σε έλλειψη του γονιδίου της και αδυναμία σύνθεσης της πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται σε πρόωμη βρεφική και παιδική ηλικία.

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα εκδηλώνεται κλινικά ως αιμολυτική αναιμία με θρομβοπενία και μικροαγγειακές θρομβώσεις με συμπτώματα ισχαιμίας από διάφορα όργανα, κυρίως του εγκεφάλου και των νεφρών. Η αιτιολογία της εμφάνισης της παραμένει άγνωστη. Έχουν αναγνωριστεί διάφοροι πυροδοτικοί μηχανισμοί – σε χαμηλό ωστόσο ποσοστό των περιπτώσεων – όπως φάρμακα με κυριότερη την τικλοπιδίνη και πιθανά την κλοπιδογρέλη, η εγκυμοσύνη, ιογενής λοίμωξης, HIV, Συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, η κακοήθεια, η χημειοθεραπεία, η ακτινοβολία, η μεταμόσχευση μυελού των οστών κ.α.

Η πλασμαφαίρεση και η αντικατάσταση του πλάσματος του ασθενή με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα άλλου δότη είναι σωτήρια για τον ασθενή και πρέπει να αρχίζει άμεσα

μετά τη διάγνωση. Συμπληρωματικά χορηγούνται κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλικά ενώ κατά περίπτωση εφαρμόζεται σπληνεκτομή, μετάγγιση ερυθρών, αντιμιτωτικά φάρμακα και άλλα. Το 1/3 των περιπτώσεων θα υποτροπιάσει στα 10 έτη παρακολούθησης.

Η θρόμβωση στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα οφείλεται σε υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων και σε αυξημένη συσσώρευση τους που προκαλούν τα πολύ μεγάλα πολυμερή του vWF. Αυτό οδηγεί σε κατανάλωση αιμοπεταλίων και δημιουργία θρόμβου στο περιβάλλον των αρτηριολίων και των τριχοειδών. Ο θρόμβος αυτός είναι πλούσιος σε αιμοπετάλια και vWF αλλά φτωχός σε θρομβίνη. Αναφέρεται ότι για να συμβεί θρόμβωση θα πρέπει η τιμή της ADAMTS 13 να είναι μικρότερη από 10% της φυσιολογικής της τιμής.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι μια σημαντική επιπλοκή της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας με επίπτωση που εκτιμάται από 15,3 – 18%. Τα περισσότερα περιστατικά είναι οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST που αποδίδονται σε θρόμβωση στη μικροκυκλοφορία και μυοκαρδίτιδα. Ωστόσο έχουν περιγραφεί και εμφράγματα με ανάσπαση του ST και απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών (μακροαγγειακής απόφραξη). Τα περιστατικά αφορούν σε νέα άτομα χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες. Το έμφραγμα έχει σχετιστεί με κακή πρόγνωση στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Εξαιτίας αυτού και της αυξημένης συχνότητας του, συστήνεται, στην οξεία φάση της νόσου, να γίνεται παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακά ένζυμα, ηλεκτροκαρδιογράφημα και τηλεμετρία για την πιθανότητα σοβαρών αρρυθμιών που αυξάνουν τη θνητότητα.

Η θεραπευτική του εμφράγματος στους ασθενείς με TTP αποτελεί μια πρόκληση. Η απουσία προοπτικών και τυχαιοποιημένων μελετών και το μικρό δείγμα ασθενών δυσχεραίνει τις αποφάσεις. Με την πλασμαφαίρεση απομακρύνονται τα μεγάλα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand που προκαλούν συγκόλληση αιμοπεταλίων και είναι το κυριότερο μέσο

αποκατάστασης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Η Συντηρητική φαρμακευτική αγωγή είναι αυτή που συνήθως προτιμάται στη βιβλιογραφία αφού λίγοι ασθενείς οδηγούνται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Σημαντική είναι η πρόληψη των αρρυθμιών. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και η ηπαρίνη δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά και δεν συνιστώνται.

Η ασπιρίνη σε μικρή δόση (75mg ημερησίως όταν τα αιμοπετάλια ξεπεράσουν τα $5 \cdot 10^9/l$) φαίνεται να μειώνει τα επεισόδια της υποτροπής της νόσου.

6.7 Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία – Αληθής Πολυκυτταραιμία)

Τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα είναι μια ακόμα επίκτητη αιτία υπερπηκτικότητας του αίματος που σχετίζεται με θρομβώσεις . Πρόκειται για ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζεται από κλωνικές διαταραχές των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων με αποτέλεσμα να προκαλούν αύξηση του αριθμού των κυττάρων του περιφερικού αίματος : της λευκής ή της ερυθράς σειράς ή των θρομβοκυττάρων. Από αυτά τα σύνδρομα , η σημαντικότερη αιτία θρομβοφιλίας είναι η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία και ακολούθως η αληθής πολυκυτταραιμία.

Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (Essential thrombocythemia ET)

Η Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία αναφέρεται στην κλινική διαταραχή του αρχέγονου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου (stem cell) που οδηγεί σε αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στην περιφέρεια, πάνω από $600.000/\text{m}^3$.

Η νόσος εμφανίζεται με θρομβώσεις μικρών αγγείων αλλά και αιμορραγίες σαν αποτέλεσμα αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας. Η θρόμβωση εμφανίζεται σε ποσοστό 15-40% των περιπτώσεων και αφορά αρτηρίες και φλέβες καθώς και ασυνήθεις θέσεις θρόμβωσης όπως ηπατική, μεσεντέρια και πυλαία θρόμβωση. Η συχνότητα θρόμβωσης υπολογίζεται σε 1,7% ανά ασθενή ανά έτος για άτομα μικρότερα των 40 ετών, 6,3% για ηλικίες 40-60 ετών και 15,1% για άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών. Η αιμορραγία είναι σημαντική επιπλοκή και εμφανίζεται συνήθως σε πολύ αυξημένο αριθμό θρομβοκυττάρων $>1.000.000/\text{m}^3$.

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές εμφανίζονται σε ποσοστό 4-21% και αφορούν στο μεγαλύτερο ποσοστό σε στεφανιαία θρόμβωση με αποτέλεσμα στηθάγχη ή οξύ στεφανιαίο

σύνδρομο με ή χωρίς πολυαγγειακή συμμετοχή. Επίσης, έχει αναφερθεί θρόμβωση άνω μεσεντερικής αρτηρίας, εγκεφαλική θρόμβωση, δακτυλική γάγγραινα, πνευμονική εμβολή, στένωση νεφρικής αρτηρίας και παρουσία θρόμβου εντός της αριστερής κοιλίας. Η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία έχει καταγραφεί ότι ευθύνεται επίσης για πνευμονική και συστηματική υπέρταση. Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον κίνδυνο θρόμβωσης έχουν αναγνωριστεί ο απόλυτος αριθμός θρομβοκυττάρων, η διάρκεια θρομβοκυττάρωσης, η ηλικία, η ύπαρξη αθηροσκλήρωσης και το προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης.

Η αυξημένη τάση θρόμβωσης στην ET οφείλεται κυρίως σε διαταραχή της αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας. Αίτια της αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας είναι:

- η αυξημένη απελευθέρωση θρομβοξάνης που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και εκλύει αγγειοσπασμό,
- η εκλεκτική ελευθέρωση λιποοξυγενάσης,
- η αλλαγή των αιμοπεταλιακών μεμβρανικών πρωτεϊνικών υποδοχέων αλλά και
- η αλλαγή των αντιθρομβωτικών μηχανισμών λόγω παρατηρούμενης μείωσης της αντιθρομβίνης, μείωσης των πρωτεϊνών S και C και διαταραχές του παράγοντα von Willebrand.
- Επίσης, έχει βρεθεί αυξημένη ποσότητα P- σελεκτίνης και θρομβίνης ενώ πιθανά αιτιατό ρόλο παίζει η αυξημένη γλοιότητα του αίματος και η άμεση ενδοθηλιακή βλάβη.

Η στεφανιαία θρόμβωση μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου και οφείλεται αφ' ενός στην αυξημένη τάση θρόμβωσης αφετέρου σε στεφανιαίο αγγειόσπασμο. Η αρτηρίτιδα θεωρείται σπάνιος μηχανισμός.

Αυξημένο είναι το ποσοστό υποτροπής της θρόμβωσης με ποσοστό 33,6% στα 10 έτη και επίπτωση 7,6% / έτος. Προδιαθεσικοί παράγοντες υποτροπής θεωρούνται η ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών και ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων κατά το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης.

Στόχος για την μείωση των επεισοδίων θρόμβωσης, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας θρόμβωσης είναι η μείωση των αιμοπεταλίων σε αριθμό μικρότερο των 400.000/m³. Η ασπιρίνη έχει δείχτει να είναι αποτελεσματική στις μικροαγγειακές θρομβωτικές επιπλοκές και είναι τμήμα της θεραπευτικής σε χαμηλές δόσεις με παρακολούθηση για το ενδεχόμενο αιμορραγίας, επιπλοκή που υπολογίζεται σε 0,9%/ασθενή/έτος για μείζονα αιμορραγία. Επεμβατική θεραπεία στα εμφράγματα με διαδερμική επαναιμάτωση ή χειρουργικά με αορτοστεφανιαία παράκαμψη έχει περιγραφεί με επιτυχία. Ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών είναι αποτελεσματικός για την υποτροπή της θρόμβωσης σε σχέση με μονοθεραπεία αντιαιμοπεταλιακού φάρμακου, σύμφωνα με μελέτες, με αυξημένο ωστόσο το τίμημα του κίνδυνου μείζονας αιμορραγίας που ανεβαίνει στο 2,8%/ασθενή/έτος στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Αληθής πολυκυτταραιμία (polycythemia vera)

Η πολυκυτταραιμία μπορεί να είναι δευτεροπαθές αποτέλεσμα πολλών και ετερόκλητων νόσων. Η αληθής πολυκυτταραιμία είναι μια μυελοϋπερπλαστική νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη μάζα ερυθρών αιμοσφαιρίων (>25% της αναμενόμενης τιμής τους) ή HCT>= 60% στους άνδρες ή >=56% στις γυναίκες και απουσία δευτεροπαθούς αιτίας ερυθροκυττάρωσης. Το 50% των ασθενών εμφανίζει αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων (400-800.000/m³) και λειτουργικές διαταραχές αυτών καθώς και αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων (12.000-15.000).

Η θρόμβωση είναι πολύ συχνή και υπολογίζεται σε 15-60% των περιπτώσεων και είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου. Το 10-40% των ασθενών θα καταλήξουν από θρόμβωση. Τα θρομβωτικά επεισόδια σχετίζονται με το βαθμό αύξησης του αιματοκρίτη και την ηλικία. Έτσι από μεγάλη μελέτη τα θρομβωτικά επεισόδια ήταν 5,1% ανά έτος για ασθενείς πάνω

από 70 ετών και 1,8% ανά έτος για τους ασθενείς μικρότερους των 40 ετών (GISP, 1995). Σε μικρότερο ποσοστό αλλά σημαντικό είναι οι αιμορραγίες που εμφανίζονται στο 15-35% των περιπτώσεων και ευθύνονται για το 6-30% των θανάτων της νόσου. Η αύξηση του HCT>60 αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης κατά 38 φορές.

Οι μηχανισμοί αυξημένης θρόμβωσης στην αληθή πολυκυτταραιμία είναι πολλοί. Ένας από αυτούς είναι μηχανικός : ο αυξημένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων κινείται αξονικά στη μέση του αγγείου ,απωθώντας τα αιμοπετάλια προς την περιφέρεια του, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγαλύτερη επαφή των αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα. Άλλα αίτια είναι η έλλειψη σιδήρου που μειώνει την ευκαμπτότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διέλευση τους σε μικρά αγγεία καθώς και ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων με διαταραχές της λειτουργικότητας και της δομής τους (μειωμένη συσσώρευση τους παρουσία επινεφρίνης, κολλαγόνου και αδενοσίνης) . Τέλος, διαταραχές πηκτικότητας όπως αύξηση αντιθρομβίνης, ινωδογόνου, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, S και πλαμινογόνου και αυξημένο PAI-1 έχουν βρεθεί να σχετίζονται με την υπερπηκτικότητα.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι συχνές επιπλοκές του συνδρόμου και σχετίζονται με την ηλικία, τον αιματοκρίτη, το ιστορικό θρόμβωσης καθώς και το βαθμό αθηρωμάτωσης και την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου. Το έμφραγμα και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου.

Η αντιμετώπιση του εμφράγματος στην αληθή πολυερυθραιμία παρουσιάζει διλλήματα . Η ασπιρίνη μειώνει την επίπτωση μειζόνων αγγειακών συμβάντων κατά 22% και τα μη θανατηφόρα εμφράγματα κατά 30% (Willoughby, 1998). Για την θρομβόλυση δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές ενδείξεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ενώ η διαδερμική παρέμβαση με καθετηριασμό των αγγείων χρειάζεται επιθετική αντιπηκτική αγωγή για τον κίνδυνο σοβαρής θρόμβωσης. Η ηπαρίνη δεν κρίνεται τόσο αποτελεσματική ενώ η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) θεωρείται ασφαλής. Το ζητούμενο και η

αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου και της πρόληψη του εμφράγματος είναι η μείωση των κυττάρων σε ιδανικά επίπεδα, ώστε ο αιματοκρίτης να παραμένει κάτω από 45% για τους άνδρες και κάτω από 42% στις γυναίκες . Θεραπευτικά για το σκοπό αυτό εφαρμόζεται κυρίως η φλεβοτομή και η υδροξυουρία. Έτσι, τόσο η διαδερμική παρέμβαση όσο και η CABG θα πρέπει να προτιμώνται σε ύφεση του αριθμού των κυττάρων του αίματος. Υπό δοκιμή είναι νεώτερα αντιπηκτικά (abixaban, orivaroxaban) με τα πρώτα στοιχεία να δείχνουν λιγότερες αιμορραγίες σε σχέση με τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

6.8 Αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο

(Guidelines 2012)

Το Αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη αυτοάνοση νόσος και συχνό αίτιο επίκτητης θρομβοφιλίας. Εκδηλώνεται κλινικά με θρόμβωση (φλεβική, αρτηριακή ή μικροαγγειακή) και μαιευτικές επιπλοκές με απώλεια κυήματος. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών και φωσφολιπιδίων με ευρύ φάσμα αντιγονικών στόχων όπως η β_2 - GPI κυτταρική πρωτεΐνη, η προθρομβίνη, η αννεξίνη V, πρωτεΐνες του πλάσματος και των αγγειακών κυττάρων και πολλούς άλλους. Για την εργαστηριακή διάγνωση του χρησιμοποιούνται 3 αντισώματα: αντιπηκτικό του λύκου (LA), το αυτοαντίσωμα της αντικαρδιολιπίνης (aCL) IgM ανοσοσφαιρίνης και το αυτοαντίσωμα έναντι της β_2 – γλυκοπρωτεΐνης 1 (Anti- β_2 GPI- 1) IgG ή IgG που επιμένουν και ανευρίσκονται θετικά σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις χρονικής διαφοράς μεγαλύτερη των 12 εβδομάδων. Για την διάγνωση του συνδρόμου απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός αντιφωσφολιποειδικού αντισώματος και κλινική εκδήλωση με αγγειακή θρόμβωση ή υποτροπιάζουσες απώλειες εμβρύου όπως καθορίζεται ρητά από τα κριτήρια Sapporo (2006).

Τα αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα ανευρίσκονται θετικά σε ποσοστό που φτάνει το 10% υγιών ατόμων και αυξάνουν με την ηλικία και σε χρόνια νοσήματα. Η επίπτωση του συνδρόμου δεν είναι ξεκάθαρη αλλά εκτιμάται στο 2% του γενικού πληθυσμού με τις γυναίκες να εμφανίζουν τη νόσο 5 φορές συχνότερα από τους άνδρες και στην πλειοψηφία τους είναι 30-40 ετών. Το σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια άλλης αυτοάνοσης νόσου (όπως ο ΣΕΛ ή η ρευματοειδής αρθρίτιδα) οπότε περιγράφεται ως δευτεροπαθές ή σαν πρωτοπαθές, απουσία άλλης νόσου. Πολύ σπάνιο είναι ως καταστροφικό αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο όταν εκδηλώνεται με την μορφή μικροαγγειακής θρόμβωσης και οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων. Στο ΣΕΛ 12-34%

των ασθενών έχουν θετικά αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα, όμως η πλειοψηφία των ασθενών που θα εμφανίζουν θρόμβωση στο ΣΕΛ έχουν θετικά αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα. Επίσης γυναίκες με υποτροπιάζουσες αυτόματες αποβολές εμβρύου, εμφανίζουν θετικά αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα (APLA) σε ποσοστό 20% και γυναίκες με θετικά APLA χωρίς κλινική εκδήλωση του συνδρόμου κινδυνεύουν από υπέρταση κύησης σε ποσοστό 18-48%.

Η αγγειακή θρόμβωση κατά την κλινική εκδήλωση του συνδρόμου αφορά το 35% των περιπτώσεων και στην πλειοψηφία της είναι φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων ή πνευμονική εμβολή ή φλεβική θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις του σώματος. Η αρτηριακή θρόμβωση είναι επίσης συχνή με συχνότερη την θρόμβωση των εγκεφαλικών αρτηριών . Το επεισόδιο της πρώτης θρόμβωσης συμβαίνει σε ηλικίες από 15-50 ετών, μπορεί να αφορά πολλαπλές θέσεις και εμφανίζει αυξημένα ποσοστά υποτροπής 5,8-11,1% (Finazzi et al.). Άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου που έχουν περιγραφεί και αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα είναι:

- οι βλάβες των καρδιακών βαλβίδων που οδηγούν σε ανεπάρκεια αυτών, με κυριότερη τη μιτροειδή βαλβίδα,
- η υπέρταση (σε ποσοστό 28% των ασθενών) που οφείλεται κυρίως σε νεφρικά αγγειακά αίτια,
- η διατατική μυοκαρδιοπάθεια, αποτέλεσμα μικροεμφραγμάτων από απόφραξη μικρών αγγείων,
- ανεπάρκεια μοσχευμάτων μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη,
- ενδοκαρδιακός θρόμβος και επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση.

Τελικά εκτιμάται ότι η στεφανιαία νόσος και οι βαλβιδικές συμμετοχές αφορούν τα 2/3 των ασθενών.

Πολλοί μηχανισμοί έχουν μελετηθεί ως προς την παθοφυσιολογία της θρόμβωσης στο αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο. Πιστεύεται ότι η σύνδεση των αντισωμάτων στα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της εξωτερικής επιφάνειας των κυτταρικών μεμβρανών, στη β_2 GPI και στα άλλα συστατικά του αίματος συμβαίνει σε μεγαλύτερο βαθμό κάτω από ορισμένες συνθήκες stress του οργανισμού όπως λοίμωξη, χειρουργείο ή αλλαγή στην πηκτικότητα του αίματος παρουσία άλλων θρομβωτικών μηχανισμών. Η σύνδεση αυτή οδηγεί σε αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα (TF) στα μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα με ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, αναστολή του TFPI και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επίσης οδηγεί σε αναστολή των αντιπηκτικών μηχανισμών κυρίως του συστήματος της πρωτεΐνης C και της θρομβομοντουλίνης, αναστολή της αννεξίνης V και αναστολή της ινωδόλυσης μέσω αντικατάστασης του t-PA. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα, συνοδώς, με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του μηχανισμού της πήξης οδηγούν σε αιμοπεταλιακή συσσώρευση και σχηματισμό θρόμβου. Τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα περιγράφονται σαν προπηκτικά μικρομόρια (procoagulant microparticles) και σχετίζονται με την θρομβωτική προδιάθεση.

Η στεφανιαία θρόμβωση στο αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο οφείλεται κυρίως σε *In situ* δημιουργία θρόμβου και σπάνια σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση. Μικρό ποσοστό των ασθενών παρουσιάζονται με πρώτη εκδήλωση το έμφραγμα του μυοκαρδίου (2,8% των ασθενών) (Europholipid project). Ωστόσο εκτιμάται ότι η αρτηριακή θρόμβωση προκαλείται από περισσότερο δυναμικά αντισώματα και έχει υψηλότερη συχνότητα υποτροπής. Από την βιβλιογραφία όσον αφορά την στεφανιαία νόσο αξίζει να σημειώσουμε τα εξής:

1. Σε ασθενείς μικρότερους των 45 ετών που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου το 21% είχαν θετικά αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν χαρακτηριστικά φυσιολογικά αγγεία στη στεφανιογραφία χωρίς σημεία αθηροσκλήρωσης. Έτσι πολλοί προτείνουν ότι έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νεαρή

ηλικία με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες , χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες ή χρήση φαρμάκων είναι πολύ πιθανό να υποκρύπτει ως αιτία τη νόσο μέχρι να αποδειχθεί το αντίθετο. Η σημασία της διάγνωσης έγκειται στο γεγονός της υψηλής πιθανότητας υποτροπής του εμφράγματος καθώς η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να είναι αναποτελεσματική. Η θεραπεία είναι συμπληρωματική μακροχρόνια λήψη αντιβιταμίνης Κ με στόχο INR= 3-4 καθώς η διάκριση υψηλού INR έχει αποδείξει μείωση της υποτροπής.

2. Από τη RATIO study, μεγάλη πολυκεντρική μελέτη σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου βρέθηκε ότι το αντιπηκτικό του λύκου είναι ο μέγιστος παράγοντας κινδύνου για αρτηριακή θρόμβωση σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Ο κίνδυνος αυξάνει ακόμα περισσότερο όταν υφίστανται πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Στους άνδρες έχει βρεθεί ότι αυξημένα αντισώματα καρδιολιπίνης έχουν σχετιστεί με διπλάσια αύξηση του σχετικού κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Και τα δύο , LA και aCL (τα IgG και όχι τα IgM) σχετίζονται με αρτηριακή θρόμβωση. Μάλιστα δείχθηκε ότι τα aCL ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου επαναστένωσης μετά PCI (Eber, et al.). Επίσης παρατηρήθηκε ότι τα αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα αυξάνουν την ώρα του εμφράγματος λόγω της ενδοθηλιακής βλάβης.
3. Ασθενείς με αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο παρουσιάζουν πολύ αυξημένο ποσοστό επιπλοκών μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Το 84% των ασθενών εμφάνισε μετεγχειρητική θρόμβωση ή αιμορραγία όπως απόφραξη των μοσχευμάτων, πνευμονική εμβολή, περιφερική ισχαιμία, αιμοθώρακας κ.α. Αυξημένο ήταν το ποσοστό θνητότητας που καταγράφηκε στο 7% για τους πρώιμους θανάτους και 12% για τους όψιμους.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της βρετανικής αιματολογικής εταιρείας (2012) συστήνουν έλεγχο αντιφωσφολιποειδικών αντισωμάτων για αυτόματη φλεβική θρόμβωση ή σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε άτομα ηλικίας <50 ετών (σύσταση με βαθμό βεβαιότητας 2C). Αναφέρονται στην τροποποίηση παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, την παχυσαρκία και τη χρήση ορμονών για αποφυγή της υποτροπής ενώ δεν συστήνουν πρωτογενή θρομβοπροφύλαξη σε θετικά αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα χωρίς κλινικές εκδηλώσεις (σύσταση 2B).

6.9 Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαινουρία

PNH (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)

Η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) είναι μια σπάνια νόσος με ιδιαίτερη παθοφυσιολογία που ενοχοποιείται για φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις. Εμφανίζεται με συχνότητα 1-5 ασθενών ανά 1.000.000 πληθυσμού σε άτομα μέσης ηλικίας.

Πρόκειται για επίκτητη αιμολυτική αναιμία, αποτέλεσμα μετάλλαξης στο γονίδιο PIGA των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Το γονίδιο PIGA κωδικοποιεί τη σύνθεση μιας κυτταρικής μεμβρανικής πρωτεΐνης, της GPI πρωτεΐνης (γλυκοφωσφατιδυλοinosιτόλη) που αποτελεί θέση σύνδεσης πολλών μορίων. Η μερική ή ολική δυσλειτουργία της GPI οδηγεί σε αδυναμία πρόσδεσης μεγάλου αριθμού μορίων στο κύτταρο όπως μόρια προσκόλλησης, αντιγόνα ομάδων αίματος, ένζυμα, υποδοχείς, ρυθμιστές συμπληρώματος και άλλα. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι το CD59 που είναι μεμβρανικός αναστολέας της λύσης του κυττάρου. Η αδυναμία πρόσδεσής του στο κύτταρο, καθιστά τα αιμοποιητικά κύτταρα ευαίσθητα στην λυτική δράση του συμπληρώματος και οδηγεί σε αιμόλυση και σε θρομβωτικά επεισόδια.

Η θρόμβωση στην παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία κυμαίνεται από 31-39% των ασθενών και είναι κυρίων φλεβική (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή). Ο κίνδυνος θρόμβωσης βρέθηκε να σχετίζεται με το ποσοστό του κλωνικού μεγέθους των κυττάρων που φέρουν την μετάλλαξη. Έτσι αν το ποσοστό των κλωνικών κυττάρων είναι μεγαλύτερο από 50% ο κίνδυνος θρόμβωσης στη δεκαετία είναι 44% (Hall, et al.), ενώ ο σχετικός κίνδυνος για κάθε 10% αύξηση του κλωνικού μεγέθους είναι 1,64. Αρτηριακή θρόμβωση εκδηλώνεται σε ποσοστό που κυμαίνεται στις μελέτες από 1,4% έως 15% και αφορά κυρίως τις εγκεφαλικές αρτηρίες σε ποσοστό 90% των αρτηριακών θρομβώσεων. Το ποσοστό του εμφράγματος του μυοκαρδίου φαίνεται να είναι μικρό και εκδηλώνεται στους νεαρούς πάσχοντες από τη νόσο, μέσης ηλικίας 35 ετών. Είναι πιθανό το ποσοστό να είναι

μεγαλύτερο λόγω των υποκλινικών επεισοδίων . Η νόσος ευθύνεται επίσης για υποτροπή θρόμβωσης και πνευμονική υπέρταση.

Οι μηχανισμοί θρόμβωσης που έχουν ενοχοποιηθεί στην παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία είναι:

- Η άμεση ενδοθηλιακή βλάβη από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη αποτέλεσμα της αιμόλυσης,
- η εξάντληση του νιτρικού οξειδίου,
- η αυξημένη έκφραση του TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα,
- η απελευθέρωση προπηκτικών μικροσωματιδίων στην κυκλοφορία και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων,
- η ανεπάρκεια των ινωδολυτικών παραγόντων που προσδένονται στην GPI και
- η ανεπάρκεια του TFPI.

Η θρόμβωση στη νόσο είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης. Τα αντιπηκτικά στην θεραπεία του εμφράγματος έχουν οδηγήσει σε μείζονες αιμορραγίες και κακή έκβαση. Γι αυτό συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με αντιβιταμίνη K . Η εισαγωγή στη θεραπευτική της νόσου του Eculizumab ,ενός αντισώματος του C5 συστατικού του συμπληρώματος, έχει μειώσει την ενδοαγγειακή αιμόλυση και το θρομβωτικό κίνδυνο.

6.10 Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

(sickle cell anemia: SCA)

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια αιμοσφαιρινοπάθεια που χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμόλυση, επεισόδια αγγειοαποφρακτικών επώδυνων κρίσεων, ισχαιμικές βλάβες ζωτικών οργάνων και σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τη θνητότητα. Πρόκειται για κληρονομούμενη σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο της β- αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο. Εμφανίζεται περισσότερο στους ΑφροΑμερικάνους με επίπτωση 1 στους 500 και λιγότερο στους Ισπανόφωνους με επίπτωση 1 προς 1.200 άτομα. Η αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από τη βαλίνη στη θέση 6 (G6V) δημιουργεί μια νέα αιμοσφαιρίνη, την αιμοσφαιρίνη S (HbS) που έχει την ίδια λειτουργικότητα με την φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A (HbA) εκτός των περιπτώσεων υποξίας. Σε αυτήν την περίπτωση δημιουργούνται δεσμοί βαλίνης μεταξύ των γειτονικών μορίων της, η αιμοσφαιρίνη πολυμερίζεται και μετατρέπεται σε ινιδοειδή μορφή με αποτέλεσμα το ερυθροκύτταρο να μεταβάλλει το σχήμα του (δρεπάνωση), να χάνει την ελαστικότητα του, να μεταβάλλει τις ιδιότητες του και τελικά να αιμολύεται πρόωρα και να δημιουργεί θρομβώσεις στη μικροκυκλοφορία (δρεπανοκύτταρα).

Ο μηχανισμός της θρόμβωσης στην SCA είναι πολυπαραγοντικός :

- Σημαντικό ρόλο παίζει η βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου (NO) που αφ' ενός μειώνεται γιατί δεσμεύεται από την κυκλοφορούσα ελεύθερη αιμοσφαιρίνη που εκλύεται από την αιμόλυση και αφ' ετέρου γιατί αναστέλλεται η παραγωγή του από την απελευθέρωση της L-arginase.-1 . Η μείωση του NO οδηγεί σε αγγειοσπασμό και αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση.

- Επίσης η έκθεση φωσφατιδυλοσερίνης (PS) στην εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου οδηγεί σε απελευθέρωση μικροσωματιδίων και σε αυξημένη προσκολλητικότητα των ερυθρών στο ενδοθήλιο.

-Παρατηρούνται διαταραχές στη σύσταση των παραγόντων πήξης με αυξημένη δραστηριότητα του TF, αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης, μείωση των επιπέδων των φυσικών ανασταλτών και η παρουσία αντιφωσφολιποειδικών αντισωμάτων.

Η συσσώρευση των ερυθρών στην μικροκυκλοφορία και η αλληλεπίδραση τους με τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια (μονοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα) επιβραδύνουν τη ροή του αίματος στη μικροκυκλοφορία, γεγονός που επιτείνει την υποξία και τη δρεπάνωση και καταλήγει σε αγγειοαποφρακτική κρίση.

Η αγγειοπάθεια που χαρακτηρίζει την δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται στη χρόνια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω της αιμόλυσης που οδηγεί στο δευτεροπαθή πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και ινοβλαστών και στην προοδευτική στένωση του αυλού του αγγείου. Η πιο συχνή επιπλοκή της νόσου είναι η πνευμονική υπέρταση και η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που εκτιμάται στο 4% των ασθενών, εμφανίζεται στις μικρές ηλικίες και αυξάνει τη θνητότητα. Μέσω του ίδιου μηχανισμού, από τη συστηματική αγγειοπάθεια και την υπερφόρτωση σιδήρου, δημιουργείται επιπλέον νεφρική δυσλειτουργία, συστηματική αρτηριακή υπέρταση, ηπακτική ανεπάρκεια αλλά και διαστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας και καρδιακές αρρυθμίες, που εμφανίζονται προοδευτικά στην εξέλιξη της SCD και σχετίζονται με την πρόοδο της νόσου και την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. Ο βαθμός της πνευμονικής υπέρτασης, η διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, το pro-BNP και το ύψος της μέγιστης ταχύτητας ανεπάρκειας της τριγλώχινας αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες και προβλεπτικούς δείκτες θνητότητας για τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αναφέρονται βιβλιογραφικά ακόμα και σε παιδιά ηλικίας 7-8 ετών, όμως εμφανίζονται σπανιότερα. Πρόκειται για οξεία στεφανιαία σύνδρομα που χαρακτηρίζονται αγγειογραφικά από φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Η νόσος εξάλλου χαρακτηρίζεται από μυοκαρδιακή

υπερτροφία αποτέλεσμα της χρόνιας υπερφόρτωσης όγκου λόγω της αναιμίας που αυξάνει την ανάγκη για προσφορά οξυγόνου. Η μικροαγγειακή βλάβη αλλά και η εναπόθεση σιδήρου μπορούν να προκαλέσουν άμεση μυοκαρδιακή νέκρωση. Νεκροτομικά υλικά και μελέτες με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, μαγνητικό συντονισμό και ηχοκαρδιογράφημα έχουν αναδείξει σε μεγάλο βαθμό σημεία τοιχωματικών διαταραχών μυοκαρδιακής κίνησης και σημεία προηγηθέντος εμφράγματος στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι μια εκδήλωση της SCD που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από επεισόδιο πνευμονικής εμβολής, οστικό έμφρακτο , ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Από ασθενείς που μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια οξέος θωρακικού άλγους διαπιστώθηκαν ότι παρουσίαζαν σε ποσοστό 80% ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που στο 35% ήταν παροδικές, στο 15% μόνιμες και στο 30% μη ειδικές διαταραχές. Τα μυοκαρδιακά ένζυμα ήταν αρνητικά. Ο βαθμός μυοκαρδιακής υπερφόρτωσης σιδήρου έχει ενοχοποιηθεί για καρδιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Η αποφυγή των λοιμώξεων, η ενυδάτωση, οι μεταγγίσεις ώστε η HbS να είναι μικρότερη του 20%, η αποσιδήρωση, η αποτροπή αποκορεσμού κατά τις νυκτερινές ώρες και την άσκηση και η υδροξουρία αποτελούν τη βάση στην θεραπευτική της νόσου μαζί με άλλες θεραπευτικές επιλογές που δοκιμάζονται. Η ηπαρίνη και τα αντιαιμοπεταλιακά έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η πρόληψη της δρεπάνωσης αποτρέπει την αιμόλυση και τις συνέπειες της στην ισχαιμία των ζωτικών οργάνων και την προοδευτική ανεπάρκειά τους.

6.11 Λήψη αντισυλληπτικών δισκίων

Η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων ξεκίνησε την δεκαετία του 1960 και λίγο αργότερα διαπιστώθηκε ότι προκαλούν αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο κίνδυνος αποδόθηκε αρχικά στα οιστρογόνα και ξεκίνησε μείωση της δόσης και διαφοροποίηση των συστατικών τους, ώστε σήμερα να βρισκόμαστε στην 3^η γενιά αντισυλληπτικών δισκίων με δόση οιστρογόνου στα 20-30mg (low dose) και νέα προγεστερονοειδή.

Ο κίνδυνος για φλεβική θρόμβωση συνολικά αυξάνεται κατά τέσσερις φορές με τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ενώ σε παρουσία FV Leiden ο κίνδυνος αυξάνει κατά 30-50 φορές. Μάλιστα στην μελέτη RATIO που έχουμε συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ των 3 γενιών αντισυλληπτικών δισκίων διαπιστώθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης στην 3^η γενιά χαπιών. Ο απόλυτος κίνδυνος για τη φλεβική θρόμβωση είναι 2-3 άτομα/ 10.000/ έτος, και η θνητότητα εκτιμάται σε 2-5%. Το επεισόδιο συμβαίνει συχνότερα τους πρώτους 6 μήνες της χρήσης τους.

Η μελέτη RATIO εξέτασε επιπλέον την αρτηριακή θρόμβωση στην εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου και οξεία περιφερική αρτηριακή νόσο σε σχέση με τις 3 γενιές αντισυλληπτικών. Τα αποτελέσματά της συνάδουν με τα αποτελέσματα παρόμοιων ευρημάτων που διαπιστώνουν αυξημένη επίπτωση αρτηριακής θρόμβωσης στις γυναίκες με χρήση αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα. Ειδικότερα το έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται με διπλάσια αύξηση κινδύνου σε όλα τα είδη των αντισυλληπτικών. Μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος στην 2^η γενιά αντισυλληπτικών που φτάνει κατά μέσο όρο να είναι 2,5 φορές μεγαλύτερος ενώ μικρότερος εμφανίζεται ο κίνδυνος (κατά 1,3 φορές) στα αντισυλληπτικά δισκία 3^{ης} γενιάς. Η παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας (FV Leiden & PT202110) δεν επηρέασαν τον κίνδυνο για έμφραγμα του

μυοκαρδίου, αντίθετα με τον κίνδυνο για φλεβοθρόμβωση. Ο κίνδυνος εμφράγματος κατά τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων αυξάνει σημαντικά με την ηλικία και την παρουσία πρόσθετων προδιαθεσικών παραγόντων αρτηριακής θρόμβωσης. Έτσι είναι αυξημένος στην παρουσία αρτηριακής υπέρτασης κατά 6 φορές, στις καπνίστριες κατά 13 φορές, στο σακχαρώδη διαβήτη κατά 17 φορές και κατά 24 φορές μεγαλύτερος στην δυσλιπιδαιμία (Τανής NEJM 2001). Μεταφράζοντας σε απόλυτους αριθμούς, η επίπτωση του εμφράγματος σε γυναίκες μικρότερες των 35 ετών είναι 0 έως 3 στις 100.000 . Σε γυναίκες 35 ετών -45 ετών η επίπτωση του εμφράγματος ανεβαίνει στις 6-14 / 100.000 και για τις γυναίκες πάνω από 45 ετών η επίπτωση είναι 175/ 100.000.

Η σημασία της αρτηριακής θρόμβωσης είναι ότι παρότι σπανιότερη της φλεβοθρόμβωσης αυξάνει κατά πολύ τη θνητότητα. Η θνητότητα αυξάνει με την ηλικία και κυμαίνεται από 0,3/ 100.000 στις ηλικίες 15-24 έως 31,5/ 100.000 στις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών. Η παλαιότερη χρήση αντισυλληπτικών δεν αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, ούτε η διάρκεια χορήγησης τους αλλά μόνο η παρούσα χρήση. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την διαπίστωση ότι στην πλειονότητα των περιστατικών παρατηρείται στεφανιογραφική απουσία ένοχης ή ελάχιστη αθηρωματική στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας αποδεικνύει ότι το έμφραγμα οφείλεται σε οξεία θρόμβωση λόγω υπερπηκτικότητας του αίματος και όχι σε αθηρογένεση.

Πράγματι η επίδραση που έχουν τα αντισυλληπτικά δισκία στο σύστημα πήξης και ινωδόλυσης έχουν καταγραφεί ότι είναι :

1. Η αύξηση των προπηκτικών παραγόντων και κυρίως του ινωδογόνου, της προθρομβίνης, του παράγοντα VII, IX και XII. Έχει παρατηρηθεί μάλιστα διαφορετικότητα στην απάντηση του βαθμού της αύξησης των παραγόντων πήξης (responders) με άγνωστο μηχανισμό. Οι παράγοντες πήξης επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα 3 μήνες μετά τη διακοπή των χαπιών.

2. Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C στον ίδιο βαθμό που έχουν οι φορείς του FV Leiden.
3. Επίκτητη ανεπάρκεια Pr C και αντιθρομβίνης και αύξηση του TAFI
4. Αύξηση της γλυκόζης του αίματος, αύξηση των τριγλυκεριδίων και της LDL του αίματος με ταυτόχρονη μείωση της HDL και αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

Για την πρόληψη επεισοδίων εμφράγματος σε γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία οι ειδικοί συνιστούν:

- Επιμονή του γιατρού στη διακοπή του καπνίσματος κατά τη χρήση των χαπιών.
- Διακοπή της αγωγής σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών ή σε παρουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων , με προτίμηση σε άλλες μεθόδους αντισύλληψης.
- Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στην αρχή και κατά τη διάρκεια χρήσης για το ενδεχόμενο αύξηση της
- Το ιστορικό θρόμβωσης αποτελεί αντένδειξη στη λήψη αγωγής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

7.1 Έλεγχος θρομβοφιλίας σε αρτηριακή θρόμβωση

Παραπάνω αναφέρθηκαν οι κυριότερες μορφές κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας. Σε κάποιες από αυτές η διάγνωση της θρομβοφιλίας προηγείται και μπορεί να κατευθύνει τις αποφάσεις μας στην πρωτογενή προφύλαξη (αποτροπή εμφάνισης) και στη δευτερογενή προφύλαξη (αποτροπή υποτροπής) της στεφανιαίας νόσου. Σε άλλες η εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου είναι αποτέλεσμα της θρομβοφιλίας. Πότε και σε ποιους θα πρέπει να υποπτευθούμε υποκείμενες μορφές θρομβοφιλίας και τι γίνεται στη συνήθη κλινική πράξη ;

Μετά την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου με στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου αναζητούμε να διορθώσουμε τους κυρίους προδιαθεσικούς παράγοντες που οδήγησαν σ' αυτό. Διορθώνουμε τη συστολική αρτηριακή πίεση ώστε να είναι μικρότερη από 130mmHg και ιδανικότερα κοντά στο 120mmHg και τη διαστολική πίεση ώστε να είναι μικρότερη των 90mmHg . Ρυθμίζουμε την δυσλιπιδαιμία με στόχο LDL κάτω από 100 mg /dl , επιδιώκουμε ευγλυκαιμία του αίματος και διακοπή του καπνίσματος. Οι κατευθυντήριες οδηγίες θέτουν αυστηρούς στόχους και είναι δεικτικές της σπουδαιότητας που προσδίδουν στην αντιμετώπιση των παραγόντων κίνδυνου για την πρόληψη της υποτροπής του εμφράγματος και την σταθεροποίηση-ύφεση της στεφανιαίας νόσου .

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα δεν υπάρχει ένδειξη για αναζήτηση θρομβοφιλίας. Η σύσταση βασίζεται στην συλλογιστική ότι η γνώση πιθανής θρομβοφιλίας, κατά την δευτερογενή πρόληψη του εμφράγματος, δεν προσφέρει θεραπευτικό όφελος περισσότερο από την

τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που ισχύει για όλους και την αποφυγή των ορμονών. Σημειώνεται όμως ότι το 2012 είναι η πρώτη φορά που υπάρχει αναφορά στις οδηγίες του εμφράγματος για την θρομβοφιλία. Για την αρτηριακή θρόμβωση γενικότερα συνιστάται έλεγχος θρομβοφιλίας στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα ηλικίας μικρότερα των 50 ετών και στα οποία αναζητείται κυρίως αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο (Guidelines thrombosis 2012).

Για την Αμερικανική κοινότητα, ήδη από το 2005, προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της AHA (American Heart Association) να γίνεται έλεγχος θρομβοφιλίας σε έμφραγμα του μυοκαρδίου , όταν ισχύει ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι (αλγόριθμος Andreotti και Becher):

1. Ηλικία μικρότερη από 55 ετών για τους άνδρες και 60 ετών για τις γυναίκες με έντονα θετικό κληρονομικό ιστορικό . Στην περίπτωση αυτή συνιστάται έλεγχος με ομοκυστεΐνη, FVLeiden, μετάλλαξη προθρομβίνης PT20210 και έλεγχος υπεραντιδραστικότητας αιμοπεταλίων.
2. Σε άτομα ηλικίας μικρότερα των 50 ετών για τους άνδρες και 55 ετών για τις γυναίκες με
 - ατομικό αναμνηστικό προηγούμενης αρτηριακής θρόμβωσης ή
 - χωρίς άλλον προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου ή
 - χωρίς σημαντικά αγγειογραφική στένωση ,προτείνεται ο ανωτέρω έλεγχος και επιπλέον έλεγχος για αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα, κακοήθεια ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

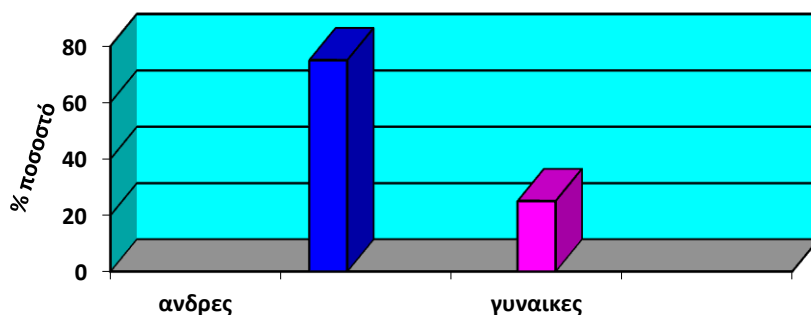
Για τους προπηκτικούς και ινωδολυτικούς παράγοντες οφείλουμε να γνωρίζουμε ότι η συγκέντρωσή τους μεταβάλλεται στην φάση της οξείας θρόμβωσης και κατά την διάρκεια της

λήψης αντιπηκτικών , γεγονός που οδηγεί σε ψευδή εργαστηριακά αποτελέσματα. Ο έλεγχος οφείλει να γίνει τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά το οξύ θρομβωτικό επεισόδιο και τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά την διακοπή των αντιπηκτικών. Ο έλεγχος για αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα επιθυμητά γίνεται σε ασθενή που δεν λαμβάνει ηπαρίνη και σε θετικό αποτέλεσμα είναι ανάγκη να επαναληφθούν δώδεκα εβδομάδες μετά.

7.2 Η δική μας εμπειρία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

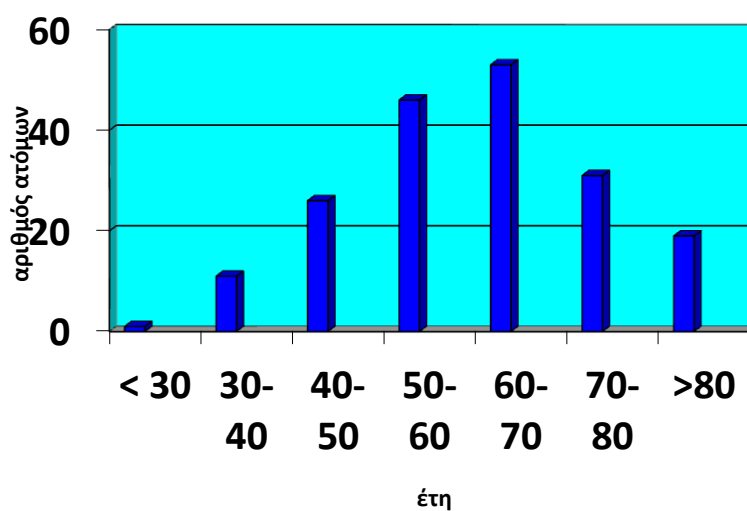
Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Βενιζέλειου Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης νοσηλεύει οξέα στεφανιαία σύνδρομα επιπλεγμένα ή υψηλού κινδύνου. Προκειμένου να συγκρίνουμε τα συμπεράσματά μας από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση με την κλινική καθημερινή πράξη , καταγράφηκαν τα περιστατικά με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που νοσηλεύτηκαν στην Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας του Νοσοκομείου μας τα έτη 2010, 2011 και 2012 για αναζήτηση κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας. Πρόκειται κυρίως για οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST διαστήματος ή εμφράγματα χωρίς ανύψωση του ST, αυξημένου κινδύνου. Στο χρονικό αυτό διάστημα νοσηλεύτηκαν συνολικά 252 άτομα από τα οποία τα 189 ήταν άνδρες (ποσοστό 75%) και τα 63 γυναίκες (25%). (γράφημα 1) Το σύνολο των περιστατικών είχαν τουλάχιστον έναν κύριο προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου (100 %).

Γράφημα 1 : Ποσοστιαία κατάνομή περιστατικών ανά φύλο

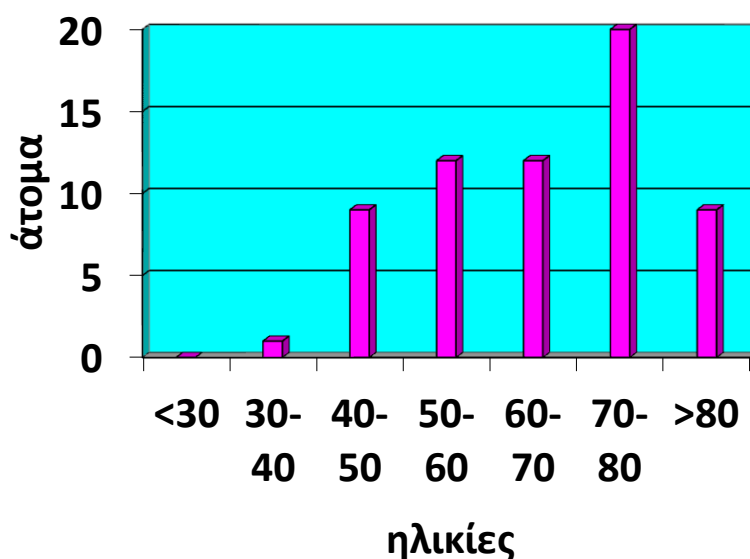


Οι άνδρες ασθενείς στην πλειοψηφία τους ήταν ηλικίας 50-70 ετών (121 άτομα ή ποσοστό 64%) ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν έμφραγμα του μυοκαρδίου συχνότερα στην ηλικία 60-80 ετών (11 άτομα ή 65%), δηλαδή μια δεκαετία αργότερα.(γραφήματα 2 και 3) .

Γράφημα 2 : Ηλικιακή κατανομή των ανδρών με έμφραγμα του μυοκαρδίου

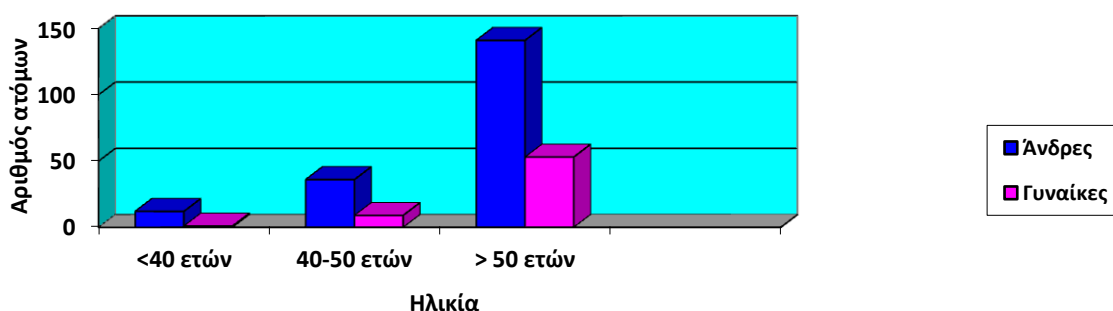


Γράφημα 3 : Ηλικιακή κατανομή των γυναικών με έμφραγμα του μυοκαρδίου



Στις νέες ηλικίες κάτω των 50 ετών καταγράφηκε συνολικά ποσοστό 18% του πληθυσμού, με τους άνδρες να αποτελούν το 83% αυτών και το 23% στο σύνολο των ανδρών . Ειδικά σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών το ποσοστό εμφραγμάτων ήταν μόλις 5% για το σύνολο των ατόμων , με τους άνδρες να αντιπροσωπεύουν το 92% των εμφραγμάτων στην ηλικία αυτή ενώ οι γυναίκες να αποτελούν μόλις 0,4% στο σύνολο των περιστατικών . Δεν συνεστήθη έλεγχος θρομβοφιλίας στα περιστατικά μετά την νοσηλεία τους.

Γράφημα 4: Σύνολο περιστατικών



Από το σύνολο των περιστατικών είχαμε μόνο μια περίπτωση γνωστής θρομβοφιλίας (ποσοστό 0,4%). Επρόκειτο για μια γυναίκα 49 ετών, αλλοδαπή με γνωστό ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου σε νεώτερη ηλικία και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία που είχε διαγνωστεί με αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο. Η ασθενής έπασχε επιπλέον από σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία και ήταν ήδη σε θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά και κουμαρινικά παράγωγα με καλή ρύθμιση του INR .

Συμπερασματικά διαπιστώνουμε ότι:

1. το έμφραγμα του μυοκαρδίου συμβαίνει κυρίως σε άνδρες 50- 70 ετών με παρουσία τουλάχιστον ενός προδιαθεσικού παράγοντα κινδύνου .
2. Η ύπαρξη θρομβοφιλίας είναι σπάνια.
3. Έμφραγμα σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών συμβαίνει σε ποσοστό 5% κυρίως στους άνδρες και σπανιότερα στις γυναίκες .
4. Η ύπαρξη θρομβοφιλίας παρουσία πρόσθετων προδιαθεσικών παραγόντων για στεφανιαία νόσο οδηγεί σε πρωιμότερη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου και συχνά υποτροπή παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και
5. Δεν συνηθίζεται στην κλινική πράξη ,σαν ρουτίνα, η αναζήτηση μορφών θρομβοφιλίας.

Τα συμπεράσματά μας συνάδουν με την διεθνή βιβλιογραφία όπου τα εμφράγματα σε ηλικίες κάτω των 40 ετών κυμαίνονται από 3-4%, με τους άνδρες να αποτελούν το 94% του πληθυσμού αυτού. Επίσης ότι ο συνδυασμός κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου επιταχύνει την εμφάνιση, αυξάνει την έκταση και επιβαρύνει την νοσηρότητα και θνητότητα της στεφανιαίας νόσου. Το γεγονός ότι δεν εμπεριέχεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας σύσταση για έλεγχο θρομβοφιλίας στα οξέα εμφράγματα στις μικρές ηλικίες αντικατοπτρίζεται και

στην κλινική πράξη καθώς δεν αναζητείται αιτία θρομβοφιλίας σαν ρουτίνα, όπως συμβαίνει και στην μονάδα μας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η αναγνώριση των προδιαθεσικών παραγόντων της στεφανιαίας νόσου έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός ολόκληρου τομέα της καρδιολογίας, την προληπτική καρδιολογία. Η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη και οι συνεχείς συστάσεις των καρδιολόγων για διακοπή του καπνίσματος, έλεγχος του σωματικού βάρους και φυσική άσκηση έχουν καταφέρει να μειώσουν τα στεφανιαία συμβάντα. Η εξέλιξη της ιατρικής σε επίπεδο αντιστοίχισης γονιδίων και νόσων και η συνεχής ερευνητική ανάδειξη νέων επιβαρυντικών παραγόντων θρόμβωσης φέρνουν στο προσκήνιο νέα δεδομένα.

Η θρομβοφιλία, κληρονομική ή επίκτητη, είναι ένας από τους παράγοντες που έχει εστιάσει η έρευνα τα τελευταία χρόνια σε σχέση με την θρόμβωση και έχει επεκταθεί και στη στεφανιαία νόσο. Με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας που υπάρχουν αυτή τη στιγμή, μπορούμε να καταλήξουμε στα εξής συμπεράσματα:

1. Η ύπαρξη κληρονομικής θρομβοφιλίας έχει αποδειχθεί ότι ευνοεί την φλεβική θρόμβωση. Για την αρτηριακή και στεφανιαία θρόμβωση τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ισχυρά.
2. Η ισχυρότερα τεκμηριωμένη συσχέτιση κληρονομικής θρομβοφιλίας με την στεφανιαία νόσο είναι η υπερομοκυστειναιμία, η συγγενής μορφή της οποίας είναι σπάνια. Η ομοκυστείνη πάραυτα αυξάνεται δευτεροπαθώς σε πολλές επίκτητες καταστάσεις και αντανakλά την λειτουργικότητα του ενδοθηλίου.
3. Τα βιβλιογραφικά στοιχεία συνηγορούν υπέρ μιας μικρής αύξησης του σχετικού κινδύνου στους ασθενείς με μετάλλαξη του FV Leiden και της προθρομβίνης

202110. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά όταν συντρέχουν πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου και ειδικά το κάπνισμα. Στις νέες γυναίκες, φορείς της μετάλλαξης του FV Leiden, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και καπνίσματος αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι υπόλοιπες κληρονομικές θρομβοφιλίες είναι σπάνιες και δεν τεκμηριώνεται στατιστικά συσχέτιση .

4. Αυτό που χαρακτηρίζει την οξεία στεφανιαία θρόμβωση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου στην κληρονομική θρομβοφιλία είναι ότι αγγειογραφικά δεν αναδεικνύονται σημαντικές στενώσεις ή αντίθετα ανευρίσκεται σοβαρή στεφανιαία νόσο με διάχυτες βλάβες που δεν δικαιολογείται από τους υποκείμενους παράγοντες..
5. Η συγγενής θρομβοφιλία ενδέχεται να ευθύνεται για περιστατικά αποτυχίας μεθόδων επαναιμάτωσης όπως πρόιμη θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων μετά διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ή πρόιμη απόφραξη των μοσχευμάτων μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Για ορισμένους συγγραφείς, νέοι ασθενείς με πρόιμη αρτηριακή θρόμβωση που θα υποβληθούν σε θεραπεία επαναιμάτωσης θα πρέπει να ελέγχονται για θρομβοφιλία. Γενετικοί παράγοντες ενοχοποιούνται για αντίσταση στα νεώτερα αντιαμοπεταλιακά φάρμακα , όπως οι αναστολείς των ADP υποδοχέων, κλινική κατάσταση που οδηγεί σε υποτροπή του εμφράγματος και αποτυχία των θεραπειών επαναιμάτωσης..
6. Η πλειοψηφία των εμφραγμάτων οφείλεται σε αθηροθρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών που εξελίσσεται υπό την επίδραση των βλαπτικών επιδράσεων των κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Η ύπαρξη τουλάχιστον ενός παράγοντα κινδύνου είναι περισσότερο πιθανή παρά μια σπάνια κληρονομική θρομβοφιλία. Σε πρόιμη εμφάνιση στεφανιαίας θρόμβωσης, σε άτομα μικρότερα των 45 ετών ή σε άτομα χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες θα πρέπει να αποκλείονται άλλα αίτια όπως η χρήση

αγγειοσπαστικών ουσιών π.χ. η κοκαΐνη, οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών ή θρομβοφιλικά αίτια.

7. Για την ώρα δεν προβλέπεται θρομβοφιλικός έλεγχος σαν ρουτίνα στα εμφράγματα..
Η λήψη του κληρονομικού ιστορικού, η απουσία προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου , το προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης , η αγγειογραφικά φυσιολογική στεφανιογραφία ή αντίθετα εκτεταμένη αγγειογραφικά νόσος που δεν δικαιολογείται από άλλους παράγοντες εγείρει την υποψία για κληρονομική θρομβοφιλία και κατευθύνει τον εργαστηριακό έλεγχο. Για να είναι αξιόπιστα τα συμπεράσματά μας ,ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να ζητείται από τους ειδικούς και να πραγματοποιείται την κατάλληλη περίοδο , ανάλογα με τον παράγοντα που αναζητείται,.
8. Οι επίκτητες καταστάσεις θρομβοφιλίας, που αναφέρθηκαν, αυξάνουν την πιθανότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών. Κάποιες από αυτές έχουν ισχυρή σύνδεση με την στεφανιαία νόσο , όπως η πολυερυθραιμία, η θρομβοκυττάρωση , η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα , το σύνδρομο θρομβοπενίας από ηπαρίνη και το αντιφωσφολιποειδικό σύνδρομο, αλλά είναι σπάνιες. Κάποιες άλλες είναι συχνότερες παθήσεις αλλά ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου είναι ασθενέστερος όπως η εγκυμοσύνη , ο καρκίνος, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Οι ασθενείς με αυτοάνοσες νόσους, Ρευματοειδής αρθρίτιδα και Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο έχουν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επιπλοκών.
9. Στις καταστάσεις επίκτητης θρομβοφιλίας, ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου οφείλεται σε μηχανισμό που πυροδοτείται από την υποκείμενη νόσο. Η ύφεση της βασικής νόσου με την ανάλογη ειδική θεραπεία , μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος.

- 10.** Στις επίκτητες μορφές θρομβοφιλίας, η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και ιδιαίτερα η νοσηρότητα από έμφραγμα, αυξάνει τις επιπλοκές και την θνητότητα της νόσου. Η θεραπεία του εμφράγματος, όταν αυτό συμβεί, ενδέχεται να χρειάζεται τροποποιήσεις, υφίσταται περιορισμούς φαρμακευτικά και παρεμβατικά, ενώ ο κίνδυνος επιπλοκών παραμένει αυξημένος.
- 11.** Η έρευνα συνεχίζεται με αμείωτο ενδιαφέρον στο γονιδιακό επίπεδο στις GWAS μελέτες. Ήδη υπάρχουν τα πρώτα αποτελέσματα που συσχετίζουν μορφές στεφανιαίας νόσου και κίνδυνο επίπτωσης σε σχέση με φορείς γονιδίων. Είναι σίγουρο, πια, ότι το γονιδιακό μας υλικό σύντομα θα είναι στη διάθεσή μας για να εκτιμούμε τις πιθανότητες να νοσήσουμε από κάποιες ασθένειες. Θα θέλαμε άραγε να γνωρίζουμε;;;

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

16-9-2013

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Elizabeth G. Nabel, M.D., and Eugene Braunwald, M.D. **A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction** N Engl J Med 2012;366:54-63.
2. [Heinrich R. Schelbert](#), MD, PhD **Anatomy and physiology of coronary blood flow.** J Nucl Cardiol. 2010 August; 17(4): 545–554.
3. Heinrich R. Schelbert, MD, PhD **FFR and Coronary Flow Reserve: Friends or Foes?** J Am Coll Cardiol Img. 2012;5(2):203-206. doi:10.1016/j.jcmg.2011.12.003
4. Douglas B. Cines, Eleanor S. Pollak, Clayton A. Buck, Joseph Loscalzo, Guy A. Zimmerman, Rodger P. McEver, et al . **Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders** Blood May 15, 1998 vol. 91 no. 10 3527-3561
5. **J.C. Kaski* Atheromatous plaque location and arterial remodelling** European Heart Journal (2003) 24, 291–293
9. Raul Altman Review **Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point** Thrombosis Journal 2003, 1:4
10. [Gerald M. Oppenheimer](#), PhD, MPH. **Becoming the Framingham Study 1947–1950** Am J Public Health. 2005 April; 95(4): 602–610.
11. **Cashell E Jaquish** The Framingham Heart Study, on its way to becoming the gold standard for Cardiovascular Genetic Epidemiology? BMC Medical Genetics 2007, 8:63
12. [Qing Wang](#) **Molecular genetics of coronary artery disease** Curr Opin Cardiol. 2005 May; 20(3): 182–188.
13. **Health at a Glance Europe 2012**

14. **Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update : A Report From the American Heart Association** Circulation. 2012;125:188-197
15. [Wu AH](#), [Tsongalis GJ](#). **Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases.** Am J Cardiol. 2001 Jun 15;87(12):1361-6.
16. [Incalcaterra E](#), [Hoffmann E](#), [Averna MR](#), [Caimi G](#). **Genetic risk factors in myocardial infarction at young age.** Minerva Cardioangiol. 2004 Aug;52(4):287-312.
17. [Salwa Khan](#)¹ and [Joseph D Dickerman](#)² **Hereditary thrombophilia** Thromb J. 2006; 4: 15.
18. [Segev A](#), [Ellis MH](#), [Segev F](#), [Friedman Z](#), [Reshef T](#), [Sparkes JD](#), [Tetro J](#), [Pauzner H](#), [David D](#). **High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors.** Int J Cardiol. 2005 Feb 28;98(3):421-4.
19. Mark Y. Chan, Felicita Andreotti and Richard C. Becker **Hypercoagulable States in Cardiovascular Disease.** Circulation. 2008;118:2286-2297
20. Sanjay Sastry, MBCHB, MRCP,* Graham Riding, FRCS,* Julie Morris, MSC,†David Taberner, FRCP, FRCPATH,‡ Nicola Cherry, MD, PHD, FRCP,§Anthony Heagerty, MD, FRCP, FMEDSCI,_ Charles McCollum, FRCS, MD **Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke The Role of Paradoxical Embolism and Thrombophilia (The YAMIS Study)** JACC Vol. 48, No. 4, 2006 August 15, 2006:686–91
21. M Egred, G Viswanathan, G K Davis **Myocardial infarction in young adults** Postgrad Med J 2005;81:741–745
22. D. Ardissino, P.M. Mannucci, P.A. Merlini, F. Duca, R. Fetiveau, L. Tagliabue, M. Tubaro, M. Galvani, F. **Prothrombotic Genetic Risk Factors in Young Survivors of Myocardial Infarction** Blood, Vol 94, No 1 (July 1), 1999: pp 46-51
23. D. Mohanty, K. Ghosh, A. Khare & B. Kulkarni **Thrombophilia in coronary artery disease: A double jeopardy** Indian J Med Res 120, July 2004, pp 13-23

FV LEIDEN

24. [Ye Z](#), [Liu EH](#), [Higgins JP](#), [Keavney BD](#), [Lowe GD](#), [Collins R](#), [Danesh J](#). **Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls.** *Lancet*. 2006 Feb 25;367(9511):651-8.
25. [Mannucci PM](#), [Asselta R](#), [Duga S](#), [Guella I](#), [Spreafico M](#), [Lotta L](#), [Merlini PA](#), et al. **The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease.** *J Thromb Haemost*. 2010 Oct;8(10):2116-21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03982.x.
26. A Dacosta, B Tardy-Poncet, K Isaaz, A Cerisier, P Mismetti, S Simitsidis, J **Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries.** *Heart* 1998;80:338
27. --[Klaus Juul](#), [Anne Tybjaerg-Hansen](#), [Rolf Steffensen](#), [Steen Kofoed](#), [Gorm Jensen](#), **Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses** *Blood*, April 17, 2002; DOI 10.1182/blood-2002-01-0111.
28. Brian S. Donahue, MD, PhD **Factor V Leiden and Perioperative Risk.** Department of Anesthesiology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee *Anesth Analg* 2004;98:1623–34)
29. David M. Herrington, Eric Vittinghoff, Timothy D. Howard, David A. Major, **Factor V Leiden, Hormone Replacement Therapy, and Risk of Venous Thromboembolic Events in Women With Coronary Disease** *Arterioscler Thromb V Biol*. 2002;22:1012-1017; originally published online April 11, 2002;
30. By F.R. Rosendaal, D.S. Siscovick, S.M. Schwartz, R.K. Beverly, B.M. Psaty, W.T. Longstreth Jr, T.E. Raghunathan, **Factor V Leiden (Resistance to Activated Protein C) Increases the Risk of Myocardial Infarction in Young Women** *Blood*, Vol 89, No 8 (April 15), 1997: pp 2817-2821
31. [A Dacostaa](#), [B Tardy-Poncetb](#), [K Isaaza](#), [A Cerisiera](#), [P Mismettic](#), [S Simitsidisc](#), [J Reynaudb](#), [B Tardyc](#), [M Piotb](#), [H Decoususc](#), [D Guyotatb](#) **Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries** *Heart* 1998;80:338-340

IIPOOPOMBINH

32. [F Burzotta](#),¹ [K Paciaroni](#),² [V De Stefano](#),² [F Crea](#),¹ [A Maseri](#),³ [G Leone](#),² and [F Andreotti](#)¹ **G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects** *Heart*. 2004 January; 90(1): 82–86.
33. Paul M. Ridker, MD; Charles H. Hennekens, MD; Joseph P. Miletich, MD, PhD **G20210A Mutation in Prothrombin Gene and Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Venous Thrombosis in a Large Cohort of US Men** *Circulation*. 1999;99:999-1004
34. F. Burzotta¹, K. Paciaroni², V. De Stefano², P. Chiusolo², A. Manzoli¹, I. Casorelli², **Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease** *Departments of Cardiology and 2Haematology, Catholic University, Rome, Italy* *European Heart Journal* (2002) 23, 26–30
35. By F.R. Rosendaal, D.S. Siscovick, S.M. Schwartz, B.M. Psaty, T.E. Raghunathan, and H.L. Vos
36. **Using A Common Prothrombin Variant (20210 G to A) Increases the Risk of**
37. **Myocardial Infarction in Young Women** *Blood*, Vol 90, No 5 (September 1), 1997: pp 1747-1750

ANTIOPOMBINH

38. Mikio Ninomiya*, Haruo Makuuchi, Toshiya Ohtsuka, Shinichi Takamoto. **Ischemic heart disease associated with protein C deficiency** Department of Cardiovascular Surgery, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan *De European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 20 (2001) 883–885
39. Steven M. Hacker, MD, Brian D. Williamson, MD, Steven Lisco, MD, James Kure, MD, Michael Shea, MD, and Bertram Pitt. MD **Protein C Deficiency and Acute**

Myocardial Infarction in the Third Decade - THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY VOLUME 68 JULY 1, 1991

40. Jessica Dennis¹, Candice Y Johnson², Adeniyi Samuel Adediran¹, Mariza de Andrade³, John A Heit⁴, Pierre-Emmanuel Morange^{5,6}, David-Alexandre Trégouët⁷⁻⁹, France Gagnon¹ **The Endothelial Protein C Receptor (PROCRC) Ser219Gly Variant and Risk of Common** January 17, 2012; DOI 10.1182/blood-2011-10-383448
41. **Thrombotic Disorders: A HuGE Review and Meta-Analysis of Evidence from Observational Studies** Running Head: PROCRC Ser219Gly and Thrombosis: A HuGE Review
42. **John H. Lemmer, Jr, MD^a, George J. Despotis, MD^b** Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:213-217
© 2002 [The American Association for Thoracic Surgery](#)
43. S.G. Thompson, C. Fechtrop, E. Squire, U. Heyse, G. Breithardt, J.C.W. van de Loo, J. Kienast **Antithrombin III and Fibrinogen as Predictors of Cardiac Events in Patients With Angina Pectoris** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1996; 16: 357-362 doi: 10.1161/01.ATV.16.3.357
44. M. M. PATNAIK^{*} and S. MOLL **Inherited antithrombin deficiency: a review** *Haemophilia* (2008), 14, 1229–1239
OMOKYSTEINH
45. [Humphrey LL](#), [Fu R](#), [Rogers K](#), [Freeman M](#), [Helfand M](#). **Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis.** *Mayo Clin Proc.* 2008 Nov;83(11):1203-12. doi: 10.4065/83.11.1203.
46. [P Whincup](#), [H Refsum](#), [I Perry](#), [R Morris](#), [M Walker](#), [L Lennon](#), [A Thomson](#), [P Ueland](#), and [S Ebrahim](#) **Serum total homocysteine and coronary heart disease: prospective study in middle aged men** *Heart*. 1999 October; 82(4): 448–454.
47. [Fallon UB](#), [Ben-Shlomo Y](#), [Elwood P](#), [Ubbink JB](#), [Smith GD](#). **Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up.** *Heart*. 2001 Feb;85(2):153-8.
48. [Elizabeth A. Varga](#), MS; [Amy C. Sturm](#), MS; [Caron P. Misita](#), PharmD; [Stephan Moll](#), MD **Homocysteine and MTHFR Mutations Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease** *Circulation*. 2005; 111: e289-e293
49. [Frosst P](#), [Blom HJ](#), [Milos R](#), [Goyette P](#), [Sheppard CA](#), [Matthews RG](#), [Boers GJ](#), [den Heijer M](#), [Kluijtmans LA](#), [van den Heuvel LP](#), et al. **A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase.** *Nat Genet.* 1995 May;10(1):111-3.
50. ==[Kang SS](#), [Wong PW](#), [Susmano A](#), [Sora J](#), [Norris M](#), [Ruggie N](#).
51. **Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease.** *Am J Hum Genet.* 1991 Mar;48(3):536-45.

INΩΔOΓONO

52. [Lovely RS](#), [Falls LA](#), [Al-Mondhiry HA](#), [Chambers CE](#), [Sexton GJ](#), [Ni H](#), [Farrell DH](#). **Association of gammaA/gamma' fibrinogen levels and coronary artery disease.** *Thromb Haemost.* 2002 Jul;88(1):26-31.
53. [Mannila MN](#), [Lovely RS](#), [Kazmierczak SC](#), [Eriksson P](#), [Samnegård A](#), [Farrell DH](#), [Hamsten A](#), [Silveira A](#). **Elevated plasma fibrinogen gamma' concentration is associated with myocardial infarction: effects of variation in fibrinogen genes and environmental factors.** *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):766-73. Epub 2007 Jan 22.
54. [Haverkate F](#), [Samama M](#). **Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen.** *Thromb Haemost.* 1995 Jan;73(1):151-61.
55. [Morris TA](#), [Marsh JJ](#), [Chiles PG](#), [Magaña MM](#), [Liang NC](#), [Soler X](#), [Desantis DJ](#), [Ngo D](#), [Woods VL Jr](#). **High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.** *Blood*. 2009 Aug 27;114(9):1929-36. doi: 10.1182/blood-2009-03-208264. Epub 2009 May 6.
ΑΑΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙ

56. Simon G. Thompson, M.A., Joachim Kienast, M.D., Stephen D.M. Pyke, M.Sc., Frits Haverkate, Ph.D., and Jürgen C.W. van de Loo, M.D. for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris *N Engl J Med* 1995; 332:635-641 [March 9, 1995](#)
 57. **Aaron R. Folsom, MD; Kenneth K. Wu, MD; Wayne D. Rosamond, PhD; A. Richey Sharrett, MD, DrPH; Lloyd E. Chambless, PhD** Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Circulation*.1997; 96: 1102-1108
 58. [Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G, Gudnason V, Di Angelantonio E](#) Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom. [PLoS One](#). 2013;8(2):e55175. doi: 10.1371/journal.pone.0055175. Epub 2013 Feb 7
 59. E.L. Lioudaki and E.S. Ganotakis* Associations of Thrombotic-Hemostatic Factors with Cardiovascular Disease Department of Internal Medicine, University of Crete and School of Medicine, P. O. Box: 1352, Heraklion 71110, Crete, Greece *The Open Clinical Chemistry Journal*, 2010, 3, 25-37
 60. SIMON G. THOMPSON, M.A., JOACHIM KIENAST, M.D., STEPHEN D.M. PYKE, M.SC., FRITS HAVERKATE, PH.D., AND JÜRGEN C.W. VAN DE LOO, M.D., FOR THE EUROPEAN CONCERTED ACTION ON THROMBOSIS (.AND DISABILITIES ANGINA PECTORIS STUDY GROUP HEMOSTATIC FACTORS AND CORONARY RISK IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS 635HEMOSTATIC FACTORS AND THE RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION OR SUDDEN DEATH IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS* *N Engl J Med* 1995;332:635-41
 61. NATIONAL REFERENCE LABORATORY **Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1 (SERPINE1) Genotype TO ASSESS GENETIC RISK FOR THROMBOSIS-ASSOCIATED PAI-1 ACTIVITY** 500 Chipeta Way, Salt Lake City, UT 84108 | (800) 522-2787 | (801) 583-2787
 62. Boekholdt SM, et al. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2001;104:3063–8.
 63. [Juhan-Vague I, Morange P, Christine Alessi M](#) Fibrinolytic function and coronary risk. [Curr Cardiol Rep](#). 1999 Jul;1(2):119-24.
 64. HANS P. KOHLER, M.D., AND PETER J. GRANT, M.D PLASMINOGEN-ACTIVATOR INHIBITOR TYPE 1 AND CORONARY ARTERY DISEASE *N Engl J Med* 2000; 342:1792-1801 [June 15, 2000](#)
 65. Irma Isordia-Salas^a, Alfredo Leños-Miranda^b, Irma M Sainz^c, Elba Reyes-Maldonado^a, Gabriela Borrayo-Sánchez^d **Association of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene 4G/5G Polymorphism With ST Elevation Acute Myocardial Infarction in Young Patients** *Rev Esp Cardiol*.2009; 62(04) :365-72 - Vol. 62 Num.04 DOI: 10.1016/S1885-5857(09)71663-9
 66. **Burton E. Sobel, MD; Janet Woodcock-Mitchell, PhD; David J. Schneider, MD; Robert E. Holt, BA; Kousuke Marutsuka, MD; Herman Gold, MD** Increased Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Coronary Artery Atherectomy Specimens From Type 2 Diabetic Compared With Nondiabetic Patients A Potential Factor Predisposing to Thrombosis and Its Persistence *Circulation*.1998; 97: 2213-2221
- TAFI**
67. Verena Schroeder, Tushar Chatterjee (1), Haresh Mehta (1), Stephan Windecker (1), Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) Levels in Patients with Coronary Artery Disease Investigated by Angiography Laboratory for Thrombosis Research and 1 Swiss Cardiovascular Center, Inselspital, University Hospital of Bern, Switzerland *Thrombosis and Haemostasis* 2002; 88/6 (Dec) pp.888-1067
 68. **Aaron R. Folsom, Nena Aleksic, Eunsik Park, Veikko Salomaa, Harinder Juneja, Kenneth K. Wu** Prospective Study of Fibrinolytic Factors and Incident Coronary Heart Disease The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.2001; 21: 611-617 doi: 10.1161/01.ATV.21.4.611

69. [J Thromb Haemost](#). 2009 Jan;7(1):49-57. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03221.x.
70. [Tregouet DA](#), [Schnabel R](#), [Alessi MC](#), [Godefroy T](#), [Declerck PJ](#), [Nicaud V](#), ; [AtheroGene Investigators](#) Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study.
71. [Khalifa NM](#), [Gad MZ](#), [Hataba AA](#), [Mahran LG](#). Changes in ADMA and TAFI levels after stenting in coronary artery disease patients. [Mol Med Rep](#). 2012 Oct;6(4):855-9. doi: 10.3892/mmr.2012.985. Epub 2012 Jul 11.
72. [A Santamaria](#), [A Martinez-Rubio](#), [M Borrell](#), [J Mateo](#), [R Ortin](#) and [J Fontcuberta](#) Risk of acute coronary artery disease associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma level [haematol](#) **2004 Jul** vol. 89no. 7 **880-881**
73. [Michael B. Boffa1](#), [Deborah Maret1](#), [Jeffrey D. Hamill1](#), [Nazareth Bastajian1](#), [Paul Crainich2](#), Effect of single nucleotide polymorphisms on expression of the gene encoding thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor: a functional analysis [Blood](#) **January 1, 2008**vol. 111 no. 1 **183-189**
74. [Mirjam E. Meltzer2](#), [Carine J.M. Doggen2](#), [Philip G. de Groot1](#), [Joost C.M. Meijers3](#), [Frits R. Rosendaal2,4,5](#) and [Ton Lisman1,6](#) Low thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity levels are associated with an increased risk of a first myocardial infarction in men [haematol](#) **June 1, 2009** vol. 94 no. 6 **811-818**
75. Morange,2005. TAFI gene haplotypes, TAFI plasma levels and future risk of coronary heart disease: the PRIME Study. [Journal of thrombosis and haemostasis : JTH](#). [PMID:15978108](#)
76. Verena Schroeder1, Marianne Wilmer2, Beatrice Buehler2, Hans P. Kohler1 TAFI activity in coronary artery disease: A contribution to the current discussion on TAFI assays [Thromb Haemost](#) **2006; 96: 236–7**
AIMOIIETAAIA
77. Ethan J. Weiss, B.A., Paul F. Bray, M.D., Matthew Tayback, Sc.D., Steven P. Schulman, M.D., Thomas S. Kickler, M.D., Lewis C. Becker, M.D., James L. Weiss, M.D., Gary Gerstenblith, M.D., and Pascal J. Goldschmidt-Clermont, M.D. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis [N Engl J Med](#) 1996; 334:1090-1094
78. [Martin JF](#), [Kristensen SD](#), [Mathur A](#), [Grove EL](#), [Choudry FA](#) The causal role of megakaryocyte–platelet hyperactivity in acute coronary syndromes.[Nat Rev Cardiol](#). 2012 Nov;9(11):658-70.
79. [Shaffer JR](#), [Kammerer CM](#), [Dorn J](#), [Ferrell RE](#), [Iacoviello L](#), [Trevisan M](#), [Donahue RP](#). Polymorphisms in the platelet-specific collagen receptor GP6 are associated with risk of nonfatal myocardial infarction in Caucasians. [Nutr Metab Cardiovasc Dis](#). 2011 Aug;21(8):546-52. doi: 10.1016/j.numecd.2009.12.002. Epub 2010 Mar 15.
80. [Mammen EF](#). Sticky platelet syndrome.[Semin Thromb Hemost](#). 1999;25(4):361-5.
81. [Eberhard F. Mammen](#) Ten Years' Experience with the "Sticky Platelet Syndrome" [CLIN APPL THROMB HEMOST](#)January 1995 vol. 1 no. 1 66-72
82. [Muehlschlegel JD](#), [Perry TE](#), [Liu KY](#), [Fox AA](#), [Smith SA](#), [Lichtner P](#), [Collard CD](#), [Shernan SK](#), [Hartwig JH](#), [Body SC](#), [Hoffmeister KM](#). Polymorphism in the protease-activated receptor-4 gene region associates with platelet activation and perioperative myocardial injury. [Am J Hematol](#). 2012 Feb;87(2):161-6. doi: 10.1002/ajh.22244. Epub 2012 Jan 7.
83. [Paul F. Bray1](#), [Timothy D. Howard2](#), [Eric Vittinghoff3](#), [David C. Sane2](#), and [David M. Herrington2](#) Effect of genetic variations in platelet glycoproteins Iba and VI on the risk for coronary heart disease events in postmenopausal women taking hormone therapy [Blood](#) March 1, 2007 vol. 109 no. 5 1862-1869
HIT
84. [Hajime Matsue*](#), [Takafumi Masai](#), [Yasushi Yoshikawa](#) and [Masashi Kawamura](#) Serious acute coronary thrombosis associated with heparin-induced thrombocytopenia in off-pump coronary artery bypass grafting [Interact CardioVasc Thorac Surg](#)(2010) 11 (2): 188-190.
85. [Ik-Kyung Jang, MD, PhD](#); [Marcie J. Hursting, PhD](#) When Heparins Promote Thrombosis Review of Heparin-Induced Thrombocytopenia [Circulation](#).**2005; 111: 2671-2683**

86. Henry Watson,¹ Simon Davidson² and David Keeling³ **Guidelines on the diagnosis and management of heparin induced thrombocytopenia: second edition** ,2012 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology
87. Marie Scully,¹ Beverley J. Hunt,² Sylvia Benjamin,³ Ri Liesner,⁴ Peter Rose,⁵ Flora Peyvandi,⁶ Betty Cheung,⁷ Samuel J.Machin⁸ and on behalf of British Committee for Standards in Haematology **Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies** ^a 2012 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
Rheumatoid arthr
88. [Peter H Schur, MD](#) [Cornelia M Weyand, MD, PhD](#) **Coronary artery disease in rheumatoid arthritis: Epidemiology, pathogenesis, and risk factors**
89. [G. D. Kitas](#)^{1, 2} and [N. Erb](#)¹ Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis *Rheumatology* (2003) 42 (5): 607-613.
90. Sharon Van Doornum, Garry L R Jennings and Ian P Wicks Reducing the cardiovascular disease burden in rheumatoid arthritis *Med J Aust* 2006; 184 (6): 287-290.
91. [Mary J. Roman, MD](#); [Jane E. Salmon, MD](#) Cardiovascular Manifestations of Rheumatologic Diseases .*Circulation*.**2007; 116: 2346-2355**
Nerhrotic syndrome
92. [Laszlo Hopp](#), [Nisan Gilboa](#), [Geoffrey Kurland](#), [Nancy Weichler](#), [Trevor J. Orchard](#) Acute myocardial infarction in a young boy with nephrotic syndrome: a case report and review of the literature [Pediatric Nephrology](#) June 1994, Volume 8, [Issue 3](#), pp 290-294
93. Juan D Ordoñez¹, Robert A Hiatt¹, Ellen J Killebrew¹ and Bruce H Fireman¹ The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome *Kidney International* (1993) 44, 638–642; doi:10.1038/ki.1993.292
94. **PREGNACY**
95. [Angela J Kealey](#) Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: A review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management *Can J Cardiol.* 2010 Jun-Jul; 26(6): e185–e189.
96. [James AH](#), [Jamison MG](#), [Biswas MS](#), [Brancazio LR](#), [Swamy GK](#), [Myers ER](#). Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. [Circulation](#). 2006 Mar 28;113(12):1564-71. Epub 2006 Mar 13
97. [Walker ID](#). Venous and arterial thrombosis during pregnancy: epidemiology. [Semin Vasc Med](#). 2003 Feb;3(1):25-32.
ET- THROMBOCYTOSIS
98. [Ayalew Tefferi](#), MD  , [Rafael Fonseca](#), MD¹, [Denise L. Pereira](#), MD, [H. Clark Hoagland](#), MD A Long-term Retrospective Study of Young Women With Essential Thrombocythemia *Mayo Clinic Proceedings* [Volume 76, Issue 1](#), January 2001, Pages 22–28
99. Gruppo Italiano Studio Policitemia Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years *Ann Intern Med.* 1995;123(9):656-664.
100. M. A. Elliott and A. Tefferi Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia ^a 2004 British Journal of Haematology, 128, 275–290
101. [P Venegoni](#) and [G Cyprus](#) Polycythemia and the heart. A review. *Tex Heart Inst J.* 1994; 21(3): 198–201.
102. **Gouri Adel^{1*}, Dekaken Aoulia², Yekhlef Amina³, Bentorki Ahmed Aymen¹ and Nabil Mohie Abdel-Hamid⁴** Polycythemia Vera and Acute Coronary Syndromes: Pathogenesis, Risk Factors and Treatment **Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases** *Hematol Thromb Dis* 2013, 1:2
103. [E Arellano-Rodrigo](#), [A Alvarez-Larran](#), [JC Reverter](#), [N Villamor](#), [D Colomer](#) and [F Cervantes](#) Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status *haematol* **2006 Feb** vol. 91no. 2 **169-175**
104. [De Stefano V](#), [Za T](#), [Rossi E](#), [Vannucchi AM](#), [Ruggeri M](#), [Elli E](#), [Micò C](#), et; [GIMEMA CMD-Working Party](#) Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. [Haematologica](#). 2008 Mar;93(3):372-80.

105. **Spyridon Arampatzis^{1,2*}, Ioannis Stefanidis², Vassilios Liakopoulos², Luigi Raio³, Daniel Surbek³ and Markus G Mohaupt¹** **Postpartal recurrent non-ST elevation myocardial infarction in essential thrombocythaemia: case report and review of the literature** *Thrombosis Journal* 2010, **8**:12 doi:10.1186/1477-9560-8-12
TTP
106. **Potti A, Ramiah V, Ortel TL** Thrombophilia and thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost.* 2005 Dec;31(6):652-8.
107. **Tsai HM.** Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int Suppl.* 2009 Feb;(112):S11-4. doi: 10.1038/ki.2008.610.
108. **Hasper D, Schrage D, Niesporek S, Knollmann F, Barckow D, Oppert M.** Extensive coronary thrombosis in thrombotic-thrombocytopenic purpura. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 26;106(3):407-9.
109. **Muhammad Wasif Saif, MD, Umer Khan, MB BS, and Bernard R. Greenberg, MD** Cardiovascular Manifestations of Myeloproliferative Disorders: A Review of the Literature *Hospital Physician* July 1999 pp. 43–54
110. **Potti A, Ramiah V, Ortel TL** Thrombophilia and thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost.* 2005 Dec;31(6):652-8.
111. **Tsai HM.** Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int Suppl.* 2009 Feb;(112):S11-4. doi: 10.1038/ki.2008.610.
112. **Hasper D, Schrage D, Niesporek S, Knollmann F, Barckow D, Oppert M.** Extensive coronary thrombosis in thrombotic-thrombocytopenic purpura. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 26;106(3):407-9.
113. **Dhawan S, Tak T.** Myocardial infarction in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Cardiol.* 2004 Jun;95(2-3):339-41.
114. **Wahla AS, Ruiz J, Nouredine N, Upadhya B, Sane DC, Owen J.** Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *Eur J Haematol.* 2008 Oct;81(4):311-6.
115. **Beau M. Hawkins, Mazen Abu-Fadel, Sara K. Vesely, and James N. Geor** Clinical cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review. *TRANSFUSION* Volume 48, February 2008
CANCER
116. **Andrew D. Blann¹ and Simon Dunmore²** **Arterial and Venous Thrombosis in Cancer Patients** *Cardiology Research and Practice* Volume 2011 (2011), Article ID 394740, 11 pages
117. **T Saphner, D C Tormey and R Gray** **Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer.** *JCO* February 1991 vol. 9 no. 2 286-294
APLS
118. **Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A .** Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):998-1005.
119. **J. O. J. Davies, B. J. Hunt** Myocardial Infarction In Young Patients Without Coronary Atherosclerosis: Assume Primary Antiphospholipid Syndrome Until Proved Otherwise *Int J Clin Pract.* 2007;61(3):379-384.
120. **Panduranga Prashanth, Mohammed Mukhaini, Abdulla Riyami A** **Rare Presentation of Primary Antiphospholipid Syndrome** Prashanth P, et al. *OMJ.* **24**, 300-302 (2009)
121. **Ioanna Koniari^{1*}, Stavros N Siminelakis², Nikolaos G Baikoussis¹, Georgios Papadopoulos³, John Goudevenos⁴ and Efstratios Apostolakis¹** **Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review** *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010, **5**:101
122. **David Keeling,¹ Ian Mackie,² Gary W. Moore,³ Ian A. Greer,⁴ Michael Greaves⁵** **Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome** *British Journal of Haematology*, 2012, **157**, 47–58
123. **David Keeling,¹ Ian Mackie,² Gary W. Moore,³ Ian A. Greer,⁴ Michael Greaves⁵ and British Committee for Standards in Haematology** **Guidelines on the investigation and**

management of antiphospholipid syndrome British Journal of Haematology, 2012, 157, 47–58

PNH

124. Robert A. Brodsky¹ **How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria** Blood June 25, 2009 vol. 113 no. 26 6522-6527

125. [Klein KL](#), [Hartmann RC](#) Acute coronary artery thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. [Southern medical journal](#) 82:9 1989 Sep pg 1169-71

126. [Melandri F](#), [Gazzotti G](#), [Fontana P](#), [Accietto C](#) [Recurrent acute myocardial infarction in a patient with nocturnal paroxysmal hemoglobinuria]. [Italian heart journal. Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology](#) 2:7 2001 Jul pg 792-4

127. van Bijnen STA, van Heerde WL, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Thromb Haemost 2012; 10: 1–10.

SCA

128. Mark T. Gladwin, MD, Vandana Sachdev, MD. Cardiovascular Abnormalities in Sick Cell Disease. J Am Coll Cardiol [Norris S](#), [Johnson CS](#), [Haywood LJ](#) Sick cell anemia: does myocardial ischemia occur during crisis? [J Natl Med Assoc](#). 1991 Mar;83(3):209-13.2012;59:1123–33

HRT

129. [Joseph Kim1,*](#), [Stephen Evans1](#), [Liam Smeeth2](#) and [Stuart Pocock1](#) Hormone replacement therapy and acute myocardial infarction: a large observational study exploring the influence of ageInt. J. Epidemiol. (June 2006) 35(3): 731-738.

PREGNANCY

130. Andra H. James, Margaret G. Jamison, Mimi S. Biswas, Leo R. Brancazio, Geeta K. Swamy **Acute Myocardial Infarction in Pregnancy : A United States Population-Based Study** *Circulation*. 2006;113:1564-1571;

131. [ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy](#) The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology *European Heart Journal*(ESC). (2011) 32, 3147–3197

TESTS

132. Trevor Baglin,¹ Elaine Gray,² Mike Greaves,³ Beverley J. Hunt,⁴ David Keeling,⁵ Sam Machin,⁶ Ian Mackie,⁶ Mike Makris,⁷ Tim Nokes,⁸ David Perry,¹ R. C. Tait,⁹ Isobel Walker⁹ and Henry Watson¹⁰ **Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia** British Journal of Haematology, 2010, 149, 209–220