

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
Γ' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

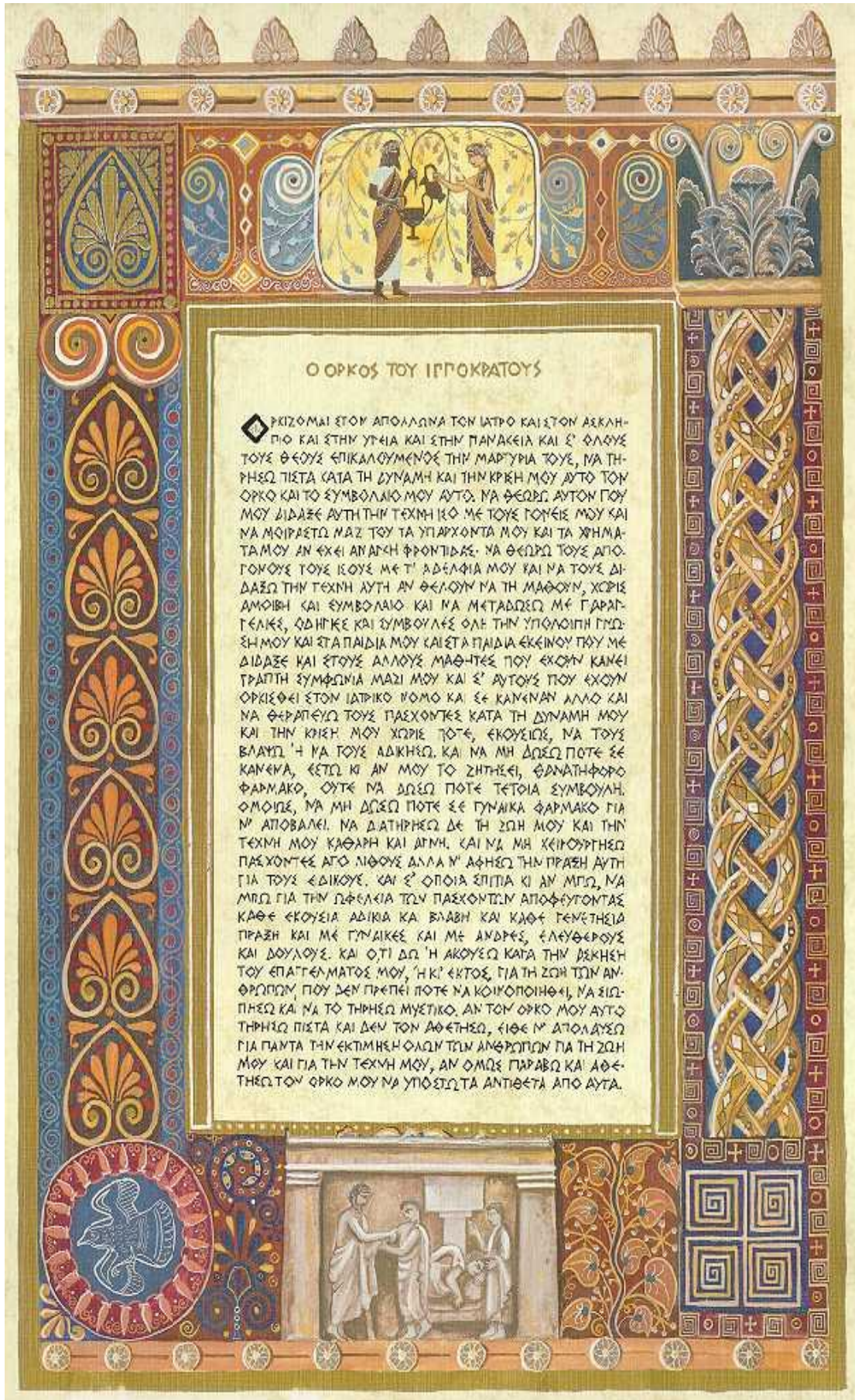


**«ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ ΣΤΟ
ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕ ΤΗ
ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΩΝ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ
ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΗΣ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΙΧΑΛΗΣ ΤΣΑΜΑΤΣΟΥΛΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΘΩΡΑΚΟΣ

Αθήνα 2020



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

✦ ΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΑΓΝΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩ ΚΑΙ ΕΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗ-
ΠΙΟ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΥΓΙΕΙΑ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ
ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗ-
ΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΗΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΥ
ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΓΟΥ
ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΙΚΟ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ
ΝΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΣ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΞΗΜΑ-
ΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΓΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟ-
ΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΙΣΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙ-
ΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ
ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓ-
ΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΥΩ-
ΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ
ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ
ΤΡΑΠΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ
ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΣΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΡΟΜΟ ΚΑΙ ΕΣ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ
ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΡΕΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΗΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ
ΒΛΑΨΩ 'Η ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ, ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ
ΚΑΝΕΝΑ, ΚΕΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΣΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ
ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ.
ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΓΥΜΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ
Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΣΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ
ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΙΝΗ. ΚΑΙ ΜΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ
ΠΑΡΕΧΟΝΤΕΣ ΑΓΟ ΛΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ
ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΚΑΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΕΠΙΠΤΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ
ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ
ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑ ΒΛΑΔΗ ΚΑΙ ΚΑΘ' ΕΝΕΤΗΣΙΑ
ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ
ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ 'Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΗ
ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, 'Η ΚΙ' ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΗ ΤΩΝ ΑΝ-
ΘΡΩΠΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΚΟΠΟΙΗΣΕΙ, ΝΑ ΕΙΣ-
ΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ
ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΘΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΔΥΣΩ
ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΠΑ ΤΗ ΣΩΗ
ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑ' ΑΘΕ-
ΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

Στην Κατερίνα, τον Ζήση και την Ευχαρούλα μου,

Στους γονείς μου και την αδερφή μου,

Στους σεβαστούς μου Καθηγητές κ. Ιωάννη Νανά,

κα. Μαρία Αναστασίου-Νανά,

κ. Σεραφείμ Νανά

Στον σεβαστό μου Διευθυντή κ. Χρήστο Χαρίτο,

Στον αείμνηστο φίλο και αδερφό Γιάννη Τερροβίτη...

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

30 Ιουνίου 2010

Ημερομηνία ορισμού θέματος:

24 Οκτωβρίου 2010

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Καθηγητής κ.ΣΕΡΑΦΕΙΜ ΝΑΝΑΣ,

Καθηγητής κ.ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ,

Επίκουρος Καθηγητής κ.ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ

Επιβλέπων: Καθηγητής κ.ΣΕΡΑΦΕΙΜ ΝΑΝΑΣ

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής:

24 Ιουνίου 2020

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I.	ΠΡΟΛΟΓΟΣ	8
II.	ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	10
III.	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	26
	A. Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (OEM)	26
	1. Ορισμός – Διάγνωση – Ταξινόμηση	26
	2. Παθοφυσιολογία	28
	3. Παθολογοανατομικός ορισμός.....	29
	4. Βιοδείκτες διάγνωσης.....	29
	5. Ηλεκτροκαρδιογραφικά σημεία	30
	6. Συμπτωματολογία και αντιμετώπιση.....	31
	7. Κλινική σημασία OEM - Επιδημιολογικά στοιχεία.....	31
	B. Το φαινόμενο μη επαναροής (no-reflow phenomenon)	33
	1. Ορισμός.....	33
	2. Ιστορική αναδρομή.....	33
	3. Επιδημιολογία.....	34
	4. Πειραματικά δεδομένα - Μικροσκοπικές αλλοιώσεις	35
	5. Εξέλιξη του φαινομένου μη επαναροής.....	36
	6. Παθογενετικοί μηχανισμοί.....	37
	α. Σε πειραματικά μοντέλα.....	37
	β. Στον άνθρωπο.....	39
	7. Διαγνωστικές μέθοδοι εκτίμησης.....	40
	α. Αγγειογραφία	40
	β. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς	41
	γ. Ηλεκτροκαρδιογράφημα	42
	δ. Υπερηχογραφία	42
	8. Πρόγνωση και κλινική σημασία	43
	9. Θεραπεία του φαινομένου μη επαναροής.....	43
	α. Αντιμετώπιση του περιφερικού εμβολισμού των στεφανιαίων αγγείων.....	43

β. Αντιμετώπιση της προδιάθεσης της στεφανιαίας κυκλοφορίας για βλάβη.....	44
γ. Αντιμετώπιση της βλάβης από ισχαιμία.....	45
δ. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της βλάβης από επαναιμάτωση.....	45
IV. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	49
A. Εισαγωγή	49
B. Υπόθεση	50
Γ. Σκοπός	50
Δ. Μεθοδολογία	50
1. Ηθική δήλωση.....	50
2. Χειρουργικές παρασκευές.....	50
3. Πειραματικό πρωτόκολλο.....	52
4. Βαφές και μορφομετρικές μετρήσεις.....	54
Ε. Στατιστική ανάλυση	56
1. Υπολογισμός μεγέθους δείγματος.....	56
2. Επεξεργασία δεδομένων.....	56
ΣΤ. Αποτελέσματα	57
1. Ανεπιθύμητα συμβάματα και θνησιμότητα.....	57
2. Αιμοδυναμικά αποτελέσματα.....	57
3. Έκταση περιοχής μη επαναροής και μέγεθος εμφράγματος.....	60
Z. Συζήτηση	63
H. Περιορισμοί μελέτης	64
Θ. Σύνοψη - Συμπεράσματα.....	65

V. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (SUMMARY)	66
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	68

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε κατά τη χρονική περίοδο 2011-2015 υπό την αιγίδα της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή και επιβλέπων μέλος της παρούσας διατριβής κ. Σεραφείμ Νανά ο οποίος μου εμπιστεύθηκε την υλοποίηση του παρόντος πονήματος. Οφείλω ταυτόχρονα να τον ευχαριστήσω για την προσφορά της ιατρικής του γνώσης, εμπειρίας και σκέψης, οι οποίες επηρέασαν σημαντικά την προσωπική μου προσέγγιση απέναντι στην ιατρική επιστήμη και τον πάσχοντα συνάνθρωπο. Η εργατικότητα, η επιμονή και η άοκνη ενασχόληση του με την έρευνα και την κλινική πράξη αποτελούν παράδειγμα που καθορίζει τη στάση μου κατά την άσκηση της ιατρικής τέχνης.

Εκφράζω, επιπλέον, τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον Καθηγητή και μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Ηλιοδρομίτη για την έμπρακτη και ουσιαστική υποστήριξη του στο πρόσωπό μου, στήριξη που προώθησε καθοριστικά την ιατρική μου εκπαίδευση.

Ευχαριστώ, επίσης, τον Επίκουρο Καθηγητή και μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Βασιλειάδη για τη συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Αισθάνομαι παράλληλα την ανάγκη, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον εκλιπόντα Επίκουρο Καθηγητή Ιωάννη Τερροβίτη, ο οποίος όχι μόνο συνέβαλε ουσιαστικά με τη γνώση και την οξυδέρκειά του στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης, αλλά αποτέλεσε κατά την προσωπική μου κρίση υπόδειγμα επιστήμονα που συνδύασε εξαιρετικά την επιστημονική αρτιότητα με το υψηλό ήθος.

Θερμές ευχαριστίες θέλω, επιπλέον, να απευθύνω προς τους καλούς και ικανούς συναδέλφους, με τους οποίους συνεργάστηκα κατά τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας, και ειδικότερα τους: Λάμπρο Κατσαρό, Σουσύνη Βασίλη, Στεφανία Σβεντζούρη, Νικόλαο Διάκο, Στέλλα Βάκρου, Ηρακλή Ποζιό, Χρήστο Καπέλιο, Νικόλαο Μιχελινάκη και Κωνσταντίνο Μαλλιάρα. Η συμβολή τους υπήρξε αναντικατάστατη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τη σύζυγο μου, για την αγάπη με την οποία με περιέβαλε και για την υπομονή και την πίστη που επέδειξε στο πρόσωπό μου καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας μου.

II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα:	ΜΙΧΑΗΛ
Επώνυμο:	ΤΣΑΜΑΤΣΟΥΛΗΣ
Πατρώνυμο:	Ζήσης
Μητρώνυμο :	Ελμίνα
Ημ/νία Γέννησης:	06/07/1971
Τόπος Γέννησης:	Λάρισα
Ιθαγένεια:	Ελληνική
e-mail:	tsamatsoulis@yahoo.gr
Οικογ. κατάσταση:	Έγγαμος
Σύζυγος:	Ζώτου Αικατερίνη Πλαστικός Χειρουργός
Τέκνα:	Δύο

ΣΠΟΥΔΕΣ

Ιούλιος 1999: Πτυχίο Ιατρικής (09/07/1999) από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Νις, Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γιουγκοσλαβίας.

Ιανουάριος 2000 – Ιούλιος 2001: Στρατιωτική Θητεία (Στρατιωτικό Νοσοκομείο Λάρισας, Στρατιωτικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Σεράγεβο – Υπεύθυνος Ανθρωπιστικής βοήθειας της Ελληνικής Δύναμης στην Βοσνία)

Σεπτέμβριος 2002: Αναγνώριση του Πτυχίου Ιατρικής από το Δ.Ι.ΚΑ.Τ.Σ.Α. Χορήγηση Άδειας Άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος

Νοέμβριος 2002 - Φεβρουάριος 2003: Άσκηση τρίμηνης υποχρεωτικής εκπαίδευσης στο Γ. Ν. Δράμας.

Φεβρουάριος 2003 – Φεβρουάριος 2004: Εκπλήρωση υποχρεωτικής Υπηρεσίας υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Νευροκοπίου, Άγιο Περιφερικό Ιατρείο Παγονερίου .

Ιούνιος 2004 – Μάρτιος 2007: Ειδικευόμενος Ιατρός στη Γενική Χειρουργική, Χειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν.Λάρισας (Διευθυντής: κ.Γεώργιος Γεωργιάδης)

Μάιος 2007 – Μάιος 2009: Ειδικευόμενος Ιατρός στην Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθυντής: κ.Ίωνας Μπελλένης)

Μάιος 2009 – Μάιος 2011: Ειδικευόμενος Ιατρός στην Β΄Καρδιοχειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθυντής: κ. Χρήστος Χαρίτος)

Ιούλιος 2011: Απόκτηση τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Χειρουργικής Θώρακος

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Ιούλιος 2011-Αύγουστος 2011: Παρατασιακός ειδικευόμενος με τίτλο Ειδικότητας Χειρουργικής Θώρακος (Ημερομηνία λήψης ειδικότητας: 19-07-2011)

Οκτώβριος 2011 – Νοεμβριος 2014: Επιστημονικός Συνεργάτης στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» με συμβάσεις έργου μέσω Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ) του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με αντικείμενο «Κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια/ Περίθαλψη και παρακολούθηση ασθενών», για την υποστήριξη του προγράμματος εμφύτευσης Συσκευών Μακροχρόνιας Υποστήριξης της Αριστερής Κοιλίας (Διευθυντής: κ.Χρήστος Χαρίτος), σε συνεργασία με την Γ΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» (Καθηγητής: κ.Ιωάννης Νανάς)

Ιούλιος 2015 – Ιούνιος 2018: Πανεπιστημιακός Υπότροφος στην Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» (Καθηγητής: κ.Σπυρίδων Ζακυνθινός).

Οκτώβριος 2018 - παρόν: Επικουρικός ιατρός στο Τμήμα Χειρουργικής Καρδιάς - Θώρακος - Αγγείων στο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός».

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ - ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ιούνιος 2010: Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με θέμα ερευνητικής Διατριβής: «Περιορισμός της βλάβης από επαναιμάτωση στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με τη διέγερση των μιτοχονδριακών καρδιακών υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης. Πειραματική μελέτη». Επιβλέπων Καθηγητής: Σεραφεΐμ Νανάς.

Δεκέμβριος 2011: Υποτροφία του Ερευνητικού-Πειραματικού Κέντρου της ELPEN A.E. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας με Τίτλο Μελέτης : «Περιορισμός της βλάβης από επαναιμάτωση στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με τη διέγερση των μιτοχονδριακών καρδιακών υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης. Πειραματική μελέτη» για την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής.

Νοέμβριος 2012: Υποτροφία της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας για μετεκπαίδευση σε εξειδικευμένο κέντρο του εξωτερικού, με θέμα: «Τοποθέτηση συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας, προετοιμασία ασθενών και περιεγχειρητική αντιμετώπιση»

Φεβρουάριος 2013 – Ιούλιος 2013: Μετεκπαίδευση - Εξειδίκευση στην Μηχανική Υποβοήθηση της Κυκλοφορίας και τις Μεταμοσχεύσεις Καρδιάς στο Golden Jubilee National Hospital, Glasgow, UK (Consultant Cardiac and Transplant Lead Surgeon: Mr.Saleem Haj-Yahia).

Ιούλιος 2018: Εξειδίκευση στην Μηχανική Υποστήριξη της Κυκλοφορίας- Τμήμα Χειρουργικής Θώρακα - Καρδιάς - Αγγείων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός». Διευθυντής: κ. Χρήστος Χαρίτος.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

- Συνεργασία με την ομάδα της Καρδιακής Ανεπάρκειας της Γ΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΕΚΠΑ από το 2011 έως και το 2013 στα εξωτερικά ιατρεία του Γ.Ν.Α «Λαϊκό», παρακολουθώντας ασθενείς σε τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, ρυθμίζοντας την φαρμακευτικής αγωγής τους και επιλέγοντας τους κατάλληλους για βραχυπρόθεσμη ή μακροχρόνια Μηχανική Υποστήριξη της Κυκλοφορίας.
- Ενεργή συμμετοχή και εξειδίκευση στη Μηχανική Υποστήριξη της Κυκλοφορίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, στον προεγχειρητικό έλεγχο και την χειρουργική τοποθέτηση των Συσκευών Μακροχρόνιας Υποστηρίξεως της Κυκλοφορίας (LVAD) και της Ενδαορτικής Αντλίας.
- Σε συνεργασία με την Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών συμμετοχή στη χειρουργική εμφύτευση της Παρααορτικής Αντλίας Αντιωθήσεως (PULVAD), μείζονος συστήματος υποστηρίξεως της αριστεράς κοιλίας, με στόχο την διατήρηση στη ζωή του ασθενούς.
- Στα πλαίσια αντιμετώπισης ασθενών με καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, υπεύθυνος του προγράμματος για την τοποθέτηση ECMO – Extra Corporeal Membrane Oxygenation.

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- St. Jude Medical, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ζυρίχης, Ζυρίχη, Ελβετία, 16 – 17 Ιουνίου 2015: «Πρακτικό σεμινάριο στα σύρματα -οδηγούς, τους ενδαγγειακούς καθετήρες και τις απεικονιστικές τεχνικές» (Guidewires, Catheters & Imaging skills Workshop).
- St. Jude Medical, Άμστερνταμ, Ολλανδία, 24 – 25 Νοεμβρίου 2015: «Αρχικά Βήματα στις Διαδερμικές Βαλβίδες, εισαγωγικό πρακτικό σεμινάριο» (Start-to-TAVI, Portico Introduction Workshop).
- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ζάγκρεμπ, Κροατία, Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, 23 - 25 Νοεμβρίου 2016 «Εκπαίδευση στα ECMO για την ομάδα

του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός, Αθήνα (ECMO training for Evangelismos Hospital, Athens).

- St. Jude Medical, Αθήνα, 24 Φεβρουαρίου 2017: «Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Πιστοποίησης στη Χειρουργική της Αορτικής Ρίζας» (Education Seminar Certification Aortic Root Surgical Approaches).
- Improving outcomes. Improving lives. Treating advanced heart failure with the Heartmate 3tm LVAD meeting. 21-22 JUNE 2019-Vienna, Austria.
- 3rd Basel Workshop on Current Concepts of Chest Wall Stabilization and Reconstruction. 15th-16th November 2018, University Hospital Basel Switzerland.
- Leipziger HeartMate 3TM Interactive and Surgical Course –From indication to Bedside. 26-27 th 2018 ,Λειψία, Γερμανία.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ & ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- *Σεπτέμβριος 2009 – Νοέμβριος 2014:* Μέλος της πειραματικής ομάδας Καρδιακής Ανεπάρκειας του Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Νανά Ι.
- Συμμετοχή σε μεγάλο αριθμό πειραμάτων για 5 χρόνια στο Ερευνητικό – Πειραματικό Κέντρο της ELPEN A.E. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας ως μέλος της πειραματικής ομάδας Καρδιακής Ανεπάρκειας του Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ι. Νανά. Συμβολή στην εκπόνηση των παρακάτω ερευνητικών πρωτοκόλλων - Διδακτορικών Διατριβών:
 - «Επίδραση της IABP στους δείκτες διαστολικής λειτουργίας στο OEM»
 - «Επίδραση της αυξημένης πίεσης επαναιμάτωσης στην έκταση του εμφράγματος και του no reflow σε χοίρειο μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης»
 - «Επίδραση της χαμηλής δόσης θρομβόλυσης στη διάνοιξη ενδαγγειακού θρόμβου»
 - «Επίδραση της 4-χλωροδιαζεπάμης στην έκταση του εμφράγματος και του no reflow σε χοίρειο μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης»
 - «Επίδραση του CGP-1 στην έκταση του εμφράγματος και του no reflow σε χοίρειο μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης»

- Πιλοτικά πειράματα έγχυσης προγονικών καρδιακών κυττάρων οξέα και χρόνια μοντέλα
- Συμμετοχή στα παρακάτω ερευνητικά προγράμματα του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών – Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ):
 - «Κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια»
 - «Περιορισμός της βλάβης από επαναιμάτωση στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου – Πειραματική μελέτη»
 - «Μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων φάσης 2 αερολύματος αμικασίνης και φωσφομυκίνης που χορηγείται μέσω του ερευνητικού ενσωματωμένου συστήματος e Flow σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό με κατά Gram αρνητική βακτηριακή πνευμονία»
- Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες από την διεγχειρητική αντιμετώπιση και την μετεγχειρητική παρακολούθηση σε συγκεκριμένες ομάδες ενός συνόλου 3.500, περίπου, ασθενών που αντιμετωπίστηκαν στο Καρδιοχειρουργικό Τμήμα του Γ.Π.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» στη διάρκεια των ετών 2004 – σήμερα. Στις μελέτες αυτές περιλαμβάνονται :
 - Κλινικές μελέτες των αποτελεσμάτων και των επιπλοκών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και υποστηρίχθηκαν περιεγχειρητικά με την ενδοαορτική αντλία αντιωθήσεως.
 - Μελέτες – διαπιστώσεις από την πρώτη κλινική εφαρμογή του νέου, μείζονος μηχανικού συστήματος υποβοήθησεως της αριστεράς κοιλίας, της παρααορτικής αντλία αντιωθήσεως.
 - Κλινικές μελέτες αξιολογήσεως των αποτελεσμάτων από την αντιμετώπιση επείγουσών καρδιοχειρουργικών περιπτώσεων, όπως των οξέων διαχωριστικών ανευρυσμάτων και των καρδιακών ή αορτικών τραυμάτων.

- Κλινικές μελέτες της αντιαρρυθμικής δράσεως και των αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων της ταχείας ενδοφλεβίου χορηγήσεως της αμιωδαρόνης.
- Κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της διεγχειρητικής χορηγήσεως Levosimendan σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας. Στο πρωτόκολλο, το οποίο βρίσκεται σε εξέλιξη, έχουν ήδη συμπεριληφθεί 18 ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Θεωρητική κατάρτιση και πρακτική εκπαίδευση στο χειρουργείο των ιατρών που τοποθετούνται στο Καρδιοχειρουργικό Τμήμα του Γ.Π.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» προς απόκτηση της ειδικότητας της Χειρουργικής Θώρακος.
- Πρόγραμμα Χειρουργικής Νοσηλευτικής Ειδικότητας, μάθημα με θέμα: «Επείγουσες Καταστάσεις στη Καρδιοχειρουργική», Νοσηλευτική Υπηρεσία Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός», 20 Μαρτίου 2017.
- Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Καρδιοπνευμονική Αποκατάσταση και Αποκατάσταση Πασχόντων ΜΕΘ», 21 Απριλίου 2017, Αμφιθέατρο της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής στο Νοσ. Σωτηρία, μάθημα με θέμα: «Παθοφυσιολογία Καρδιακής Ανεπάρκειας»
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής στα προπτυχιακά και μεταπτυχιακά μαθήματα της Α΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή και Ελληνικά Περιοδικά

1. « Υπερπυρεξία σε ασθενή με συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας: μια διάγνωση πέρα από την προφανή »(Hyperpyrexia in a patient with a left ventricular assist device: a diagnosis beyond the obvious.) Tsamatsoulis M,

- Kapelios CJ, Charitos C., *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 May 1;26(5):883-884. doi: 10.1093/icvts/ivx437.
2. «Η Δαβιγατράνη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με Συσκευή Υποβοήθησης Αριστερής Κοιλίας» (Dabigatran etexilate as second-line therapy in patients with a left ventricular assist device), Τερροβίτης Ι., Νταλιάνης Α., Καπέλιος Χ., Βάκρου Σ, Διάκος Ν., Κατσαρός Λ., Τσαματσούλης Μ., Καλδάρα Ε., Χαρίτος Χ., Νανάς Ι., *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, Hellenic J Cardiol.* 2015 Jan-Feb;56(1):20-5, PMID: 25701968 PubMed
 3. «Μια σπάνια επιπλοκή της εμφύτευσης του βηματοδότη» (A rare complication of pacemaker implantation). Bazoukis G, Panagiotakopoulos V, Tsamatsoulis M, Saplaouras A, Konstantinidou E, Tyrovolas K, Kolokathis AM, Sakellaropoulou A, Kitsoulis P, Lakoumentas I, Charitos C, Sideris A., *Clin Case Rep.* 2018 Jul 17;6(9):1891-1892. doi: 10.1002/ccr3.1715. eCollection 2018 Sep.
 4. «Κλίση προς την cinefluoroscopy » (A "tilt" toward cinefluoroscopy). Lampropoulos K, Bakalakos A, Bazoukis G, Saplaouras A, Sakellaropoulou A, Anagnostou A, Tse G, Tsamatsoulis M, Charitos C., *Clin Case Rep.* 2017 Dec 11;6(1):242-243. doi: 10.1002/ccr3.1322. eCollection 2018 Jan.
 5. «Ψευδοανεύρυσμα περιπλέκεται με μολυσματική ενδοκαρδίτιδα». Ο ρόλος του ενδοαγγειακού στεντ. (Ulnar pseudoaneurysm complicating infective endocarditis. The role of endovascular stenting). Polytarchou K, Kratimenos T, Varvarousis D, Tsamatsoulis M, Tomais D, Pyrros I, Charitos C., *Hellenic J Cardiol.* 2018 Nov - Dec;59(6):349-351. doi: 10.1016/j.hjc.2017.11.007. Epub 2017 Nov 21.
 6. «Έλεγχος ρυθμού σε ασθενείς με συσκευή βοήθειας της αριστερής κοιλίας: θα πρέπει να εξετάσουμε το ενδεχόμενο εγκατάλειψης της αμιωδαρόνης;» (Rhythm control in left ventricular assist device patients: should we consider abandoning amiodarone?) Kapelios CJ, Tsamatsoulis M, Charitos C., *Hellenic J Cardiol.* 2018 May - Jun;59(3):186-188. doi: 10.1016/j.hjc.2017.09.005. Epub 2017 Sep 23.

7. «Έκτοπο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα επινεφριδίων, με θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας και επέκταση στον δεξιό κόλπο. » (Ectopic hepatocellular carcinoma in the adrenal gland with inferior vena cava thrombosis and right atrial extension.) Rorris FP, Tyrovolas K, Theodosis A, Tsamatsoulis M, Charitos C.J Card Surg. 2020 Apr 30. doi: 10.1111/jocs.14594. Online ahead of print.PMID: 32353896.
8. «Καθυστερημένης ενάρξεως δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας μετά από μηχανική υποστήριξη με Συσκευή Υποβοήθησης Αριστεράς Κοιλίας Συνεχούς Ροής » (Late-onset right ventricular dysfunction after mechanical support by a continuous-flow left ventricular assist device.), Καπέλιος Χ., Χαρίτος Χ., Καλδάρα Ε., Μαλλιάρας Κ., Νανά Ε., Παντισιος Χ., Ρεπάσος Ε., Τσαματσούλης Μ., Τουμανίδης Σ., Νανάς Ι, Διεθνής Επιθεώρηση Μεταμοσχεύσεων Καρδιάς και Πνευμόνων, J Heart Lung Transplant. (2018 Impact Factor: 8.578) 2015 Dec ;34(12):1604-10. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.024. Epub 2015 Jun 11, PMID: 26163154
9. «Η παρατεταμένη υποστήριξη με ενδοαρτική αντλία σε αμφικοιλιακή καρδιακή ανεπάρκεια συμβάλλει στην ανάστροφη αναδιαμόρφωση της δεξιάς κοιλίας.» (Prolonged intra-aortic balloon pump support in biventricular heart failure induces right ventricular reverse remodeling.), Νταλιάνης Α. Καπέλιος Χ., Κανακάκης Ι., Ρεπασος Ε., Πάντισιος Χ., Νανά Ε., Κοντογιάννης Χ., Μαλλιάρας Κ., Τσαματσούλης Μ., Καλδάρα Ε., Χαρίτος Χ., Νανάς Ι., Διεθνής Καρδιολογική Επιθεώρηση, Int J Cardiol. 2015, (2017 Impact Factor: 4.034) Aug 1;192:3-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.014. Epub 2015 May 8, PMID: 25981570 PubMed
10. «Καρδιοπροστατευτική δράση την ενδοστεφανιαίας χορήγησης 4-χλωροδιαζεπάμης σε μικρά και μεγάλα πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης» (Cardioprotective effects of intracoronary administration of 4-chlorodiazepam in small and large animal models of ischemia-reperfusion), Michalis Tsamatsoulis, Chris J. Kapelios, Lambros Katsaros, Stella Vakrou, Vasilis Sousonis, Stefania Sventzouri, Nicholas Michelinakis, Despoina N. Perrea, Maria Anastasiou-Nana, Konstantinos Malliaras, International Journal of Cardiology, Int J Cardiol. (Impact Factor:

3.471) 2016 Dec 1;224:90-95. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.011, PMID:27643472 PubMed – Δημοσίευση Διδακτορικής Διατριβής.

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια:

1. 61η Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας, Μάρτιος 2012, Σικάγο, USA: «Καρδιοπροστασία μέσω της διέγερσης των υποδοχέων βενζοδιαζεπινών στα μιτοχόνδρια κατά την επαναιμάτωση σε χοίρειο πειραματόζωο οξείας ισχαιμίας-επαναιμάτωσης» (Cardioprotection by Stimulation of Mitochondrial Benzodiazepine Receptors During Reperfusion, in a Porcine Acute Ischemia-Reperfusion Model), Πανεπιστήμιο Αθηνών, 3η Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα, Ελλάδα. John Terrovitis, Lampros Katsaros, Michalis Tsamatsoulis, Stefania Sventzouri, Vassilios Sousonis, Michalis Bonios, Christos Kapelios, Styliani Vakrou, Argyrios Ntalianis, Apostolos Papalois, Brian O'Rourke*, John Nanas
2. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Ορθού, Θεσσαλονίκη, 25 – 27 Φεβρουαρίου 2005: «Συγκριτική μελέτη τύπων αιμορροϊδεκτομής που εφαρμόζονται στο νοσοκομείο μας», Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Ελλάδα.
3. 3^ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Τραύματος & Επείγουσας Ιατρικής, Αθήνα, 25 – 27 Φεβρουαρίου 2005: «Η εμπειρία μας από δύο μαζικά τροχαία ατυχήματα στην οδική διάβαση της κοιλάδας των Τεμπών», Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Ελλάδα.
4. 21^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 30 Μαρτίου-1 Απριλίου 2006: «Ατραυματική ρήξη σπληνός σε έδαφος οξείας Βρουκέλλωσης. Ένα σπάνιο περιστατικό», Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Ελλάδα.
5. 1^ο Συνέδριο Επιστημόνων Φροντίδας Χρονίων Πασχόντων, Λάρισα, 16-19 Νοεμβρίου 2006 : «Αντιμετώπιση Κατακλίσεων στους χρονίως πάσχοντες», Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Ελλάδα.

6. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος,Καρδιάς & Αγγείων, Θεσσαλονίκη, 28-30 Νοεμβρίου 2008 : «Καταστροφικές επιπλοκές μετά από Λοβεκτομή σε ασθενή με Πνευμονική Υπέρταση», Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
7. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος,Καρδιάς & Αγγείων, Θεσσαλονίκη, 28-30 Νοεμβρίου 2008: «Κατιούσα Νεκρωτική Μεσοθωρακίτιδα μετά από Θυρεοειδεκτομή», Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
8. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος,Καρδιάς & Αγγείων, Θεσσαλονίκη, 28-30 Νοεμβρίου 2008: «Ο συσχετισμός του ιστολογικού τύπου του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος με την απρόβλεπτη N2 νόσο», Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
9. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων, Θεσσαλονίκη, 28-30 Νοεμβρίου 2008: «Εξαιρεθέντες θύμοι αδένες – Υλικό δεκαετίας. Αναδρομική θεώρηση », Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
10. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος, Καρδιάς & Αγγείων, Θεσσαλονίκη, 28-30 Νοεμβρίου 2008: «Ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής με αορτοκοιλική επικοινωνία», Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
11. 4^η Επιστημονική Συνάντηση, Επίκαιρα Θέματα στις Παθήσεις Καρδιάς, Πνευμόνων, Αθήνα, 14-15 Μαρτίου 2008: «Coronary Artery Disease In Combination With Bilateral Carotid Stenosis», Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
12. 4^η Επιστημονική Συνάντηση, Επίκαιρα Θέματα Στις Παθήσεις Καρδιάς, Πνευμόνων, Αθήνα ,14-15 Μαρτίου 2008: «Νευροενδοκρινικοί Όγκοι του

Πνεύμονα», Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.

13. 4^η Επιστημονική Συνάντηση, Επίκαιρα Θέματα Στις Παθήσεις Καρδιάς, Πνευμόνων ,Αθήνα ,14-15 Μαρτίου 2008: «Πρωτοπαθές Σάρκωμα του Πνεύμονα Τύπου EWING (PNET)». Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
14. 18^ο Παγκόσμιο Συνέδριο, Forum Καρδιοχειρουργικής, Κως, 30 Απριλίου – 3 Μαΐου 2008, «Νευροενδοκρινή Νεοπλασμάτα του Πνεύμονα», Κλινική Χειρουργικής Θώρακος & Αγγείων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
15. Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη, 18 - 20 Φεβρουαρίου, 2010: «Η Εμπειρία μας στην Διενέργεια των Κεντρικών Αναστομώσεων των Φλεβικών Μοσχευμάτων ,κατά την διάρκεια Αορτοστεφανιαίων Επεμβάσεων με την χρήση του Pas –Portal Proximal Connector Device», Κλινική, Β΄ Καρδιοχειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.
16. Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη 18 - 20 Φεβρουαρίου 2010: «Διαχωρισμός Τύπου Α. Υπάρχει συντηρητική αντιμετώπιση;», Β΄ Καρδιοχειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Ελλάδα.

Ομιλίες - Σχολιασμοί σε Ελληνικά Συνέδρια:

1. 6^η Ημερίδα –Νέοι ορίζοντες στη διάγνωση και στη θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας, Σάββατο 9 Μαΐου 2015-Αμφιθέατρο Ιπποκρατείου Γ.Ν.Α - Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ομάδες Εργασίας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια: Ομιλητής σε Κλινικά Φροντιστήρια με θέμα «Συσκευή Υποβοήθησης Αριστερής Κοιλίας (LVAD). Ενδείξεις, κριτήρια».
2. Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Ομάδα Εργασίας Καρδιακής Ανεπάρκειας, 11 – 13 Φεβρουαρίου 2016, Ομιλητής , Ιωάννινα: «Συσκευή Υποβοήθησης Αριστερής Κοιλίας: πότε δεν είναι αργά»

3. 8^η Ημερίδα – Νέοι ορίζοντες στη διάγνωση και στη θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ομάδες Εργασίας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια: Ομιλητής σε Κλινικά Φροντιστήρια με θέμα: Συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας. Αθήνα, 19/11/2016, Αμφιθέατρο Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο.
4. 18^ο Πανελλήνιου Συνέδριου της Καρδιακής Ανεπάρκειας ,3 – 5 Φεβρουαρίου 2017,Αθήνα. Σχολιαστής. Οργάνωση προγραμμάτων άσκησης & αποκατάστασης σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια .
5. Πρόγραμμα Χειρουργικής Νοσηλευτικής Ειδικότητας, ομιλία με θέμα: «Επείγουσες Καταστάσεις στη Καρδιοχειρουργική»Νοσηλευτική Υπηρεσία Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός», 20 Μαρτίου 2017,
6. Μεταπτυχιακά μαθήματα ΜΕΘ Πανεπιστημιακής κλινικής νοσοκομείο Ευαγγελισμός. ΠΜΣ "Αποκατάσταση", Ιούνιος 2017 ,Νοσοκομείο Σωτηρία. Ομιλητής.Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας.
7. 5^η Διεπιστημονική Εκπαιδευτική Ημερίδα «Η Νέα Τεχνολογία και η Πληροφορική στην Αποκατάσταση», 10 Ιουνίου 2017, Κέντρο Αποθεραπείας & Αποκατάστασης Φιλοκτήτης, Αθήνα, Σχολιαστής .
8. Διημερίδα Καρδιο-ογκολογίας και Καρδιακής Ανεπάρκειας, Ινστιτούτο Καρδιαγγειακής Εκπαίδευσης & Έρευνας, Θεραπευτική Κλινική Παν/μίου Αθηνών, 12-13 Μαΐου 2017, Ομιλητής,Αθήνα: «Παρουσίαση Περιστατικού με Καρδιακή Ανεπάρκεια»
9. 9^η Ημερίδα –Νέοι ορίζοντες στη διάγνωση και στη θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ομάδες Εργασίας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια: Ομιλητής με θέμα «Συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας: Ενδείξεις, κριτήρια» Αθήνα, 02/12/2017, Αμφιθέατρο Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο
10. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Καρδιακής Ανεπάρκειας ,Αθήνα 2 – 4 Φεβρουαρίου 2018,Νεότερα δεδομένα στη Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια. Σχολιαστής.

11. 10^η Ημερίδα –Νέοι ορίζοντες στη διάγνωση και στη θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ομάδες Εργασίας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια, Ομιλητής σε Κλινικά Φροντιστήρια με θέμα «Μηχανική Υποστήριξη Καρδιάς», Αθήνα, 13/10/2018, Αμφιθέατρο Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο.
12. Διαδικτυακό Πρόγραμμα Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Καρδιαγγειακή Ιατρική, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία – Κύκλος 2019-2020, 08/05/2019, «Οξεία Καρδιακή ανεπάρκεια. Τρόποι μείωσης επανανοσηλειών μέσω παρουσίασης κλινικών περιστατικών. Κλινικά περιστατικά τελικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας». Διαδικτυακός σχολιασμός.Σχολιαστής.
13. 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα .1 – 3 Φεβρουαρίου 2019. «Διαχείριση ασθενούς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια». Σχολιασμός.
14. 11^η Ημερίδα, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ομάδες Εργασίας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια, Αμφιθέατρο ΓΝΑ Ιπποκράτειο: Ομιλητής σε Κλινικά Φροντιστήρια με θέμα: «Περιστατικό προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας. Τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας ως τελική θεραπεία.» Αθήνα, 2019
15. 5^ο Διακλινικό Μετεκπαιδευτικό Μάθημα Καρδιοθωρακοχειρουργικής, 2018-2019 «Τι νεότερο στην μεταμόσχευση Καρδιάς», 5/4/2019, Αίθουσα Τελετών της Παλαιάς Φιλοσοφικής Σχολής Α.Π.Θ.Ομιλητής.
16. 11^ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιάς – Θώρακος - Αγγείων, Τράπεζα Θωρακοχειρουργικής - Καρδιοχειρουργικής «Εκπαίδευσης», 31/5 -1/6/2019, Ιωάννινα. Σχολιαστής.
17. 1^ο Διακλινικό Μετεκπαιδευτικό Μάθημα Καρδιοθωρακοχειρουργικής, 2019-2020 «Νέες τεχνολογίες στην Καρδιοχειρουργική - Ετερομεταμόσχευση Καρδιάς», 22/11/2019, Αίθουσα Τελετών της Παλαιάς Φιλοσοφικής Σχολής Α.Π.Θ.Ομιλητής.

18. Σεμινάριο Βηματοδοτών και Ηλεκτροφυσιολογίας, Σάββατο 23 Νοεμβρίου 2019.Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο. «Αντιμετώπιση των αρρυθμιών στην καθ'ημέρα κλινική πράξη. ICDs and LVADs: Allies or oppoonents ;». Ομιλητής.
19. ICE 2019 – «Συσκευές υποστήριξης δεξιάς και αριστερής κοιλίας σε καρδιακή ανεπάρκεια. Τι νεότερο;», Νοέμβριος 2019, Ηράκλειο Κρήτης. Ομιλητής.
20. 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. «Βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Μεταμόσχευση καρδιάς: εξελίξεις και προοπτικές της ερχόμενης 10ετίας». Αθήνα, 2020. Σχολιαστής.
21. 25^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης. Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", «Γιατί Ρομποτική στην Καρδιοχειρουργική;» Δώμα Ευαγγελισμού, 17-21/02/2020.Ομιλητής.
22. 25^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης. Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", "Καρδιοχειρουργική στην αυγή της νέας δεκαετίας 2020"- Νεότερες συσκευές υποβοήθησης στην καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, Δώμα Ευαγγελισμού, 17-21/02/2020.Ομιλητής.
23. Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, Ομάδα Εργασίας Αορτής και Περιφερικών Αγγείων, «Παθήσεις Αορτής». Σχολιασμός. Θεσσαλονίκη, 20-22/02/2020. Σχολιαστής.

Παρακολούθηση Διεθνών Συνεδρίων

- 16^ο European Conference on General Thoracic Surgery, Bologna –Italy, 8 - 11 June 2008
- 17^ο European Conference on General Thoracic Surgery, Krakow-Poland, 31 May - 3 June 2009
- The International Society of Heart and Lungs Transplantation 32nd Annual Meeting and Scientific Sessions, April 18th -21st 2012, Prague, Czech Republic

- 32 nd EACTS Annual meeting Thursday 18-Saturday 20 October,2018 Μιλάνο Ιταλία.
- Heart Failure 2019-6th World Congress on Acute Heart Failure Αθήνα, Ελλάδα.

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- Ευρωπαϊκής Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος
- Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας
- Εταιρείας Μελέτης και Έρευνας της Καρδιακής Ανεπάρκειας
- Επιστημονικής Ένωσης Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»

ΛΟΙΠΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- Ξένες Γλώσσες:
 - Αγγλική
 - Σερβοκροατική
- Καλή γνώση χειρισμού Η/Υ

III. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM)

1. Ορισμός - Διάγνωση - Ταξινόμηση

Ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) ορίζεται η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, και συνοδεύεται από αποδεδειγμένη μυοκαρδιακή νέκρωση.

Καθεμία από τις παρακάτω συνθήκες πληρεί τα κριτήρια της διάγνωσης του OEM:

- Η ανίχνευση αύξησης και/ή ελάττωσης των τιμών των καρδιακών βιοδεικτών (κατά προτίμηση της καρδιακής τροπονίνης) με τουλάχιστον μία τιμή πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση της ανώτερης τιμής αναφοράς, σε συνδυασμό με ταυτόχρονη παρουσία τουλάχιστο ενός από τα παρακάτω:
 1. συμπτώματα ισχαιμίας μυοκαρδίου
 2. ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q στο ΗΚΓ και νεοεμφανιζόμενες σημαντικές μεταβολές του διαστήματος ST-T ή νεοεμφανιζόμενος αποκλεισμός αριστερού σκέλους (LBBB)
 3. απεικονιστική απόδειξη νεοεμφανιζόμενης απώλειας μυοκαρδίου
 4. παρουσία ενδοαγγειακού θρόμβου κατά την αγγειογραφία ή την νεκροψία
- Το έμφραγμα μυοκαρδίου σχετιζόμενο με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), αυθαίρετα οριζόμενο ως η αύξηση της τροπονίνης σε τιμή μεγαλύτερη του 20% της αρχικής, όταν αυτή είναι ήδη αυξημένη και βαίνει μειούμενη. Ταυτόχρονα απαιτούνται τουλάχιστο ένα από τα παρακάτω:
 1. παρουσία συμπτωμάτων ενδεικτικών μυοκαρδιακής ισχαιμίας
 2. ενδεικτικές ισχαιμίας νεοεμφανιζόμενες ΗΚΓικές μεταβολές
 3. επιπλοκές, σχετιζόμενες με την παρέμβαση που αποδεικνύονται αγγειογραφικά
 4. νεοεμφανιζόμενη απώλεια μυοκαρδίου ή διαταραχή της τοιχωματικής κινητικότητας που αποδεικνύεται απεικονιστικά.
- Η θρόμβωση ενδοπρόθεσης (stent) σχετιζόμενη με έμφραγμα μυοκαρδίου που συνοδεύεται από αύξηση και/ή ελάττωση των τιμών των καρδιακών

βιοδεικτών, με τουλάχιστο μία τιμή πάνω από την 99η εκατοστιαία θέση της ανώτερης τιμής αναφοράς.

- Το έμφραγμα μυοκαρδίου σχετιζόμενο με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αυθαίρετα οριζόμενο ως η αύξηση της καρδιακής τροπονίνης σε τιμές μεγαλύτερες της δεκαπλάσιας της 99ης εκατοστιαίας θέσης της ανώτερης τιμής αναφοράς, σε ασθενείς με φυσιολογική αρχική τιμή. Παράλληλα απαιτούνται τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

1. απεικονιστική απόδειξη νεοεμφανιζόμενης απώλειας μυοκαρδίου ή διαταραχής της τοιχωματικής κινητικότητας.
2. νεοεμφανιζόμενα παθολογικά κύματα Q στο ΗΚΓ ή νεοεμφανιζόμενο LBBB
3. αγγειογραφικά ευρήματα συμβατά με νέα απόφραξη μοσχεύματος ή αυτόχθονος αγγείου¹.

Οι ασθενείς με OEM διαχωρίζονται σε αυτούς που εμφανίζουν επιμένουσα (>20 min) ανάσπαση του ST διαστήματος σε δύο διαδοχικές απαγωγές (ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI) και σε όσους δεν εμφανίζουν επιμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος (non ST Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI)².

Η ταξινόμηση των εμφραγμάτων σύμφωνα με τον τύπο του εμφράγματος συνοψίζεται στον **Πίνακα 1**³.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση εμφραγμάτων

Τύπος εμφράγματος	Περιγραφή
Τύπος 1	Αιφνίδιο έμφραγμα λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμό θρόμβου
Τύπος 2	Μειωμένη προσφορά οξυγόνου στην καρδιά
Τύπος 3	Αιφνίδιος θάνατος πριν την λήψη εργαστηριακών αποτελεσμάτων
Τύπος 4	Έμφραγμα μετά από στεφανιογραφία
Τύπος 5	Έμφραγμα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση

2. Παθοφυσιολογία

Έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλείται όταν μια στεφανιαία αρτηρία αποφράσσεται, οπότε ο καρδιακός μυς που τροφοδοτείται παραμένει χωρίς οξυγόνο- απαραίτητο στοιχείο για την ζωή του κάθε κυττάρου. Κύρια αιτία αυτής της απόφραξης είναι η αθηρωματική πλάκα⁴.

Η αθηρωματική πλάκα με την σειρά της σχηματίζεται μέσω μιας πολύπλοκης διαδικασίας ,εξαιτίας μιας σειράς παραγόντων. Κυριότερος όμως παράγοντας είναι οι υψηλές τιμές της λιποπρωτεΐνης Β (apo-B) η οποία συνήθως βρίσκεται στην μορφή της χαμηλής πυκνότητας βάρους λιποπρωτεΐνης (low density lipoprotein-LDL).

Η διαδικασία ξεκινάει με μια μικρή, τυχαία βλάβη στο αρτηριακό δίκτυο. Στο συγκεκριμένο σημείο κατακρατούνται λιποπρωτεΐνες στον εσωτερικό χιτώνα της στεφανιαίας αρτηρίας. Η συσσώρευση των λιποπρωτεϊνών οδηγεί σε φλεγμονώδη αντίδραση, κατά την οποία καταφθάνουν τα μακροφάγα, τα οποία, όταν περιέχουν χοληστερόλη, ονομάζονται αφροκύτταρα (foam cells). Η δημιουργία νησιδίων πλούσιων σε λιπαρές ουσίες οδηγεί σε παθολογική πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα, ενώ ένα μέρος του εσωτερικού χιτώνα μπορεί να νεκρωθεί. Ταυτόχρονα, η εναπόθεση κολλαγόνου στην περιοχή περικλείει την βλάβη σε μια "ινώδη κάψα", η οποία σταδιακά επασβεστώνεται. Καθώς η διαδικασία της δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας συνεχίζεται, το αγγείο αλλάζει μέγεθος, διατηρώντας, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, σταθερή τη διάμετρο του⁵.

Καθώς η αθηρωματική πλάκα μεγαλώνει και ο αυλός του αγγείου γίνεται μικρότερος, τότε παρουσιάζονται συμπτώματα σταθερής ή ασταθούς στηθάγχης. Όταν η ινώδης κάψα υποστεί ρήξη, δημιουργείται θρόμβος εντός του στεφανιαίου αγγείου, γεγονός που σημαίνει πως αρκετά σύντομα η ροή του αίματος γίνεται πολύ πιο αργή ή διακόπτεται τελείως, εφόσον ο θρόμβος καλύψει όλο τον αυλό του στεφανιαίου αγγείου. Σε αυτήν την περίπτωση, το αποτέλεσμα είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου⁶.

3. Παθολογοανατομικός ορισμός

Το OEM ορίζεται ως νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω παρατεταμένης ισχαιμίας. Απαιτεί την πάροδο 2 έως 4 ωρών και εξαρτάται από την παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας στη ισχαιμούσα περιοχή, την απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου, την μυοκαρδιακή προγύμναση, και τις ιδιαίτερες ανάγκες του ιστού σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά⁷. Η διαδικασία επούλωσης του εμφράγματος διαρκεί 5 με 6 εβδομάδες.

4. Βιοδείκτες διάγνωσης

Η τροπονίνη και το MB κλάσμα της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CK-MB), αποτελούν ειδικούς βιοδείκτες και αυξάνονται στην ανίχνευση της μυοκαρδιακής βλάβης. Επίσης οι καρδιακές τροπονίνες I και T, αποτελούν τμήματα του συσταλού μηχανισμού των μυοκαρδιακών κυττάρων. Η αύξηση των βιοδεικτών αυτών στο αίμα δεν υποδεικνύουν τον μηχανισμό της μυοκαρδιακής βλάβης⁸.

Ο βασικός βιοδείκτης για τη διάγνωση του OEM είναι η τροπονίνη C (I ή T), η οποία εμφανίζει υψηλή ειδικότητα για το μυοκάρδιο και υψηλή κλινική ευαισθησία. Ανίχνευση αύξησης ή/και πτώσης των επιπέδων της είναι σημαντική στη διάγνωση του OEM⁹. Δείγματα αίματος για την μέτρηση της καρδιακής τροπονίνης θα πρέπει να λαμβάνονται με την πρώτη αξιολόγηση του ασθενούς και να επαναλαμβάνονται 3 με 6 ώρες αργότερα. Απαιτούνται επαναληπτικά δείγματα όταν συμβαίνουν και άλλα ισχαιμικά επεισόδια, ή όταν ο χρονικός προσδιορισμός των αρχικών συμπτωμάτων είναι ασαφής¹⁰.

Απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση του OEM είναι η αύξηση ή/και πτώση των επιπέδων με μία τουλάχιστον παθολογική τιμή, με τον συνδυασμό υψηλής κλινικής υποψίας πριν τη διενέργεια της παρακλινικής δοκιμασίας. Οι τιμές της τροπονίνης παραμένουν αυξημένες για αρκετές μέρες μετά την έναρξη της μυοκαρδιακής βλάβης, σε κάποιες περιπτώσεις και για 2 ή περισσότερες εβδομάδες.

Μια αυξημένη τιμή τροπονίνης, με απουσία κλινικών ενδείξεων ισχαιμίας, θα πρέπει να προσανατολίζει σε άλλες διαγνώσεις που σχετίζονται με μυοκαρδιακή βλάβη, όπως ο αορτικός διαχωρισμός, η μυοκαρδίτιδα, η

πνευμονική εμβολή ή η καρδιακή ανεπάρκεια. Η σοβαρή οξεία νευρολογική βλάβη και η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί επίσης να συνοδεύονται από αυξήσεις των τιμών της καρδιακής τροπονίνης.

5. Ηλεκτροκαρδιογραφικά σημεία

Το ΗΚΓ αποτελεί σημαντικό παράγοντα της διαγνωστικής διαδικασίας σε ασθενείς με υποψία OEM και θα πρέπει να αξιολογείται μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Μεταβολές του ST διαστήματος και των κυμάτων T και Q, επιτρέπουν να εντοπιστεί η υπεύθυνη για το OEM στεφανιαία αρτηρία, να προσδιοριστεί ο χρόνος του επεισοδίου, να υπολογιστεί το μέγεθος του υπό κίνδυνο μυοκάρδιο και να καθοριστεί η θεραπευτική στρατηγική.

Άλλα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν τις αρρυθμίες, τις ενδοκοιλιακές και κολποκοιλιακές διαταραχές αγωγής και τη βραδεία πρόοδο των κυμάτων R στις προκάρδιες απαγωγές. Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τις εκδήλωσεις της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αποτελούν το μέγεθος της στεφανιαίας αρτηρίας και η κατανομή της, η παράπλευρη κυκλοφορία, η εντόπιση, η έκταση και η βαρύτητα της στεφανιαίας στένωσης καθώς και η ύπαρξη προηγούμενης μυοκαρδιακής νέκρωσης¹¹.

Τα δύο βασικά ΗΚΓ γραφικά πρότυπα της οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας είναι:

1. Η ανάσπαση του διαστήματος ST, ήτοι νέα ανάσπαση του διαστήματος ST στο σημείο J σε δυο διαδοχικές απαγωγές $\geq 0,1$ mV σε όλες τις απαγωγές πλην των V2–V3, όπου η ανάσπαση πρέπει να είναι $\geq 0,2$ mV στους άρρενες μεγαλύτερους των 40 ετών και $\geq 0,25$ mV σε άρρενες μικρότερους των 40 ετών ή $\geq 0,15$ mV στις γυναίκες και
2. Η κατάσπαση του διαστήματος ST και μεταβολές του κύματος T, ήτοι νέα οριζόντια ή με κατιούσα φορά κατάσπαση του διαστήματος ST $\geq 0,05$ mV σε δύο διαδοχικές απαγωγές και/ ή αναστροφή του κύματος T $\geq 0,1$ mV σε δύο διαδοχικές απαγωγές με προεξάρχοντα κύματα R ή δείκτη R/S >1.

Η χρήση επιπρόσθετων απαγωγών, όπως και η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη σε περιπτώσεις ασθενών που προσέρχονται με οξύ θωρακικό άλγος και μη διαγνωστικό αρχικό ΗΚΓ^{12,13}.

6. Συμπτωματολογία και αντιμετώπιση

Συμπτώματα ισχαιμίας αποτελούν η δυσφορία και το άλγος εντοπιζόμενα στο θώρακα, τα άνω άκρα, την κάτω γνάθο ή το επιγάστριο σε συνδυασμό με δύσπνοια και κόπωση. Ο χρόνος διάρκειας των συμπτωμάτων που οφείλεται σε OEM είναι συνήθως 15-20 λεπτά και μπορεί να συνοδεύεται από ναυτία ή εφίδρωση. Η διάγνωση τίθεται από το ιστορικό του ασθενούς και από το ΗΚΓ. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι άτυπα, όπως το αίσθημα παλμών ή η καρδιακή ανακοπή ή ακόμα και χωρίς εκδήλωση συμπτωμάτων, όπως συμβαίνει στους ηλικιωμένους, τους σακχαροδιαβητικούς ή τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Οι ασθενείς διαχωρίζονται σε αυτούς που εμφανίζουν ανάσπαση του ST διαστήματος σε δύο διαδοχικές απαγωγές (διατοιχωματικό OEM ή ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI) και σε αυτούς που δεν εμφανίζουν ανάσπαση του ST διαστήματος (μη διατοιχωματικό OEM ή Non ST Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) και βάση αυτού αποφασίζεται η άμεση αντιμετώπιση όπως η αγγειοπλαστική ή η θεραπεία επαναιμάτωσης.

7. Κλινική σημασία του OEM - Επιδημιολογικά στοιχεία

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στον κόσμο. Η νοσηρότητα της ασθένειας παγκοσμίως είναι 195.3/100,000 για τους άντρες και 115.0/100,000 για τις γυναίκες, με τα συγκεκριμένα ποσοστά να μειώνονται κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Επίσης τις τελευταίες δεκαετίες, μειώθηκε η θνητότητα και αρκετές από τις επιπλοκές που συνδέονται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η βελτίωση ωφείλεται στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση¹⁴.

Περισσότεροι από επτά εκατομμύρια άνθρωποι κάθε χρόνο πεθαίνουν από ΣΝ, αποτελώντας το 12,8% του συνολικού αριθμού των θανάτων¹⁵.

Υπολογίζεται ότι περίπου 785.000 Αμερικανοί εμφανίζουν ένα νέο OEM κάθε έτος και ότι 470.000 ένα υποτροπιάζον επεισόδιο. Ένα OEM συμβαίνει κάθε 25 δευτερόλεπτα στις Η.Π.Α. και κάθε ένα λεπτό προκαλείται ένας θάνατος που οφείλεται σ'αυτό¹⁶.

Ένας στους έξι άνδρες και μια στις επτά γυναίκες πεθαίνει από ΣΝ. Η επίπτωση των νοσοκομειακών εισαγωγών για OEM διαφέρει μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών¹⁷.

Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν μια αύξηση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης επιβίωσης μετά από ένα διατοιχωματικό OEM, πιθανώς λόγω της ταυτόχρονης αύξησης της χρήσης των μεθόδων επαναγγείωσης, της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής, των νεότερων αντιθρομβωτικών παραγόντων και της δευτερογενούς πρόληψης^{18,19,20}. Σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική εντός 90 λεπτών από την έναρξη των συμπτωμάτων τους, η αναφερόμενη ενδονοσοκομειακή θνητότητα είναι 1%²¹.

Όμως παρόλα αυτά, η θνητότητα παραμένει υψηλή, με περίπου το 12% των ασθενών να αποβιώνει εντός του πρώτου εξαμήνου²², η οποία μάλιστα είναι υψηλότερη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου²³. Από διάφορες μελέτες, τέλος, προκύπτει ότι η προνοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών με OEM κυμαίνεται περίξ του 30% και οφείλεται κατά κύριο λόγο σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

B. Το φαινόμενο μη επαναροής (no reflow phenomenon)

1. Ορισμός

Μετά από θρομβόλυση ή πρωτογενή αγγειοπλαστική, η αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής στα επικαρδιακά αγγεία, δεν αντιστοιχεί πάντα σε πλήρη επαναιμάτωση της ισχαιμούσας περιοχής^{24,25}.

Ως φαινόμενο μη επαναροής (no reflow phenomenon) ορίζεται η ατελής και ανομοιογενής επαναιμάτωση μιας περιοχής μυοκαρδίου, σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας μετά από ένα διάστημα ισχαιμίας, παρά την αποκατάσταση της αιματικής ροής στο επικαρδιακό αγγείο που την αρδεύει²⁶.

Οι ζώνες μυοκαρδιακού ιστού που εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές αιμάτωσης στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας, περιλαμβάνουν την ανατομική περιοχή μη επαναιμάτωσης (anatomical no reflow), εξαιτίας της μικροαγγειακής βλάβης, το μέγεθος των οποίων καθορίζεται από την δυνατότητα διείσδυσης της εκάστοτε εγχυόμενης χρωστικής, στους ιστούς με σημαντικές διαταραχές αιμάτωσης²⁷.

Στην κλινική πράξη, ο όρος αναφέρεται στην ατελή επαναιμάτωση μιας μυοκαρδιακής περιοχής μετά από ένα επεισόδιο ισχαιμίας, παρά την αποκατάσταση της βατότητας στα επικαρδιακά αγγεία μέσω πρωτογενούς αγγειοπλαστικής ή θρομβόλυσης, όπως αυτή εκτιμάται με τον στεφανιογραφικό έλεγχο^{28,29}.

2. Ιστορική αναδρομή

Για πρώτη φορά το φαινόμενο μη επαναροής περιγράφηκε σε συνθήκες εγκεφαλικής ισχαιμίας πειραματοζώων³⁰. Ο εγκέφαλος κονίκλων υποβλήθηκε σε ισχαιμία βραχείας διάρκειας (2,5 min), και η αποκατάσταση της αιματικής ροής ήταν πλήρης μετά την άρση της ισχαιμίας του αγγείου. Η αιμάτωση του εγκεφαλικού ιστού δεν αποκαθίστατο πλήρως, μετά το πέρας της ισχαιμίας, γεγονός που αποδόθηκε σε βλάβη της μικροκυκλοφορίας.

Ο Kloner και συν. το 1974³¹, μελέτησαν την επίδραση της παροδικής και μόνιμης ισχαιμίας του μυοκαρδίου στην εμφάνιση του φαινομένου. Μετά από ισχαιμία διάρκειας 40 λεπτών, η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου ήταν πλήρης,

χωρίς διαταραχές στη στεφανιαία ροή. Αντίθετα μετά από πρόκληση παροδικής ισχαιμίας διάρκειας 90 λεπτών, η επαναιμάτωση συνοδευόταν από περιοχικά μειωμένη έως ανύπαρκτη αιματική ροή του μυοκαρδιακού ιστού, ιδιαίτερα στις υπενδοκάρδιες στοιβάδες. Επίσης, τα τριχοειδή εμφάνιζαν βλάβες σημαντικά εντονότερες στην περίπτωση της παρατεταμένης ισχαιμίας (90 λεπτά), ιδιαίτερα δε στις περιοχές εκείνες που εμφάνιζαν εντονότερη διαταραχή της αιμάτωσης. Περιοχές γειτονικές με το φαινόμενο μη επαναροής, περιοχές του ισχαιμούντος μυοκαρδίου, εμφάνιζαν σοβαρή βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων, αλλά ελάχιστη βλάβη στη μικροκυκλοφορία. Η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων και η απόφραξη της τριχοειδικής κυκλοφορίας αναδείχθηκε ως η αιτία του φαινομένου.

Αργότερα, ο Willerson και συν.³² κατέδειξαν την ελαττωμένη αιματική ροή στις περιοχές μη επαναροής, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών.

Η πρώτη επίσημη καταγραφή του φαινομένου σε κλινικό επίπεδο έγινε το 1985 από τους Schofer και συν.³³ σε ασθενείς με θρομβολυθέν πρόσθιο OEM που υποβλήθηκαν σε διπλή ραδιοϊσοτοπική μελέτη, με θάλλιο-201 και τεχνήτιο-99m. Πιστοποιήθηκε η παρουσία του φαινομένου στον άνθρωπο, με την σταδιακή αύξηση της περιοχής με έλλειμα αιμάτωσης, κατά τη φάση της επαναιμάτωσης.

Από τους Wilson και συν. το 1989³⁴ παρατηρήθηκαν επεισόδια εμμένουσας στηθάγχης, συνοδευόμενα από ανόσπασση του διαστήματος ST και αργή ροή, σε 5 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η βλάβη στη μικροκυκλοφορία ήταν ένας πιθανός μηχανισμός στην παθογένεση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Από τους Feld και συν. το 1992 αναφέρθηκε η πρώτη κλινική περίπτωση μη επαναροής κατά τη διάρκεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής³⁵.

3. Επιδημιολογία

Από αναφορές αναδρομικής μελέτης μεγάλης σειράς ασθενών που υποβλήθηκαν σε κάποιου είδους στεφανιαίας παρέμβασης (αγγειοπλαστική, τοποθέτηση ενδοπροθέσεως-stent), προσδιορίζονταν η συχνότητα εμφάνισης του φαινομένου μη επαναροής στο 2% του συνόλου αυτών των μη

επιλεγμένων ασθενών³⁶. Το ποσοστό αυτό ανέβηκε σε μεταγενέστερες μελέτες ασθενών και κυμαίνεται από 5-43%³⁷.

4. Πειραματικά δεδομένα - Μικροσκοπικές αλλοιώσεις

Η καταγραφή των μικροσκοπικών αλλοιώσεων που εμφανίζονται στην περιοχή μη επαναρροής, καταγράφηκε από τα πειραματικά δεδομένα του Kloneg. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα εμφανίζουν κυτταρικό οίδημα, τα ενδοαγγειακά σωματίδια είναι ενωμένα με την κυτταρική μεμβράνη (blebs), υπάρχει οίδημα μιτοχονδρίων και συσσώρευση, με περιφερική μετακίνηση της χρωματίνης του πυρήνα. Παρόμοιες βλάβες στον κυτταρικό πυρήνα εντοπίζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας, που εκφράζονται με διακοπή της συνέχειας των κυττάρων, οίδημα, παραμόρφωση και παρουσία μεμβρανών εντός του αγγειακού αυλού³⁸. Με την έναρξη της επαναιμάτωσης, εμφανίζονται οι ενδοθηλιακές προεσεκβολές εντός του αυλού των τριχοειδών που συχνά αποφράσσουν την κυκλοφορία. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια επιτείνουν την απόφραξη και, ανάλογα με τη βαρύτητα της βλάβης, εξαγγειώνονται στο διάμεσο ιστό. Μετά από 5-10 λεπτά τα τριχοειδή συμπιέζονται από τις προεσεκβολές της κυτταρικής μεμβράνης. Η διαδικασία συνεχίζεται με την δημιουργία χάσματος στην ενδοθηλιακή στιβάδα, απόρροια της απώλειας της συνέχειας των ενδοθηλιακών κυττάρων³⁹.

Από τον Kloneg και συν. πραγματοποιήθηκαν σειρά πειραμάτων, εκθέτοντας το μυοκάρδιο σε διαφορετικούς χρόνους ισχαιμίας⁴⁰. Η βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων παρατηρήθηκε μετά από τα 20 λεπτά ισχαιμίας. Οι ιστολογικές βλάβες των ενδοθηλιακών κυττάρων εμφανίσθηκαν μετά από 60 λεπτά ισχαιμίας και ήταν σημαντικές στις περιοχές με σοβαρή μυοκαρδιακή βλάβη. Η σημαντική βλάβη του ενδοθηλίου παρατηρήθηκε στο 20% των μικροαγγείων στα 60 λεπτά ισχαιμίας και το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 40% μετά από 90-120 λεπτά ισχαιμίας, αναδεικνύοντας τον χρόνο ισχαιμίας ως παράγοντα που καθορίζει την έκταση του φαινομένου. Μετά από την πραγματοποίηση 312 βιοψιών μυοκαρδίου, οι ερευνητές παρατήρησαν σε ποσοστό 58% μυοκαρδιακή αλλά όχι ενδοθηλιακή βλάβη, σε 42% μυοκαρδιακή και ενδοθηλιακή βλάβη και σε καμία βιοψία βλάβη ενδοθηλίου απουσία μυοκαρδιακής βλάβης. Μελέτησαν επίσης την επιθηλιοεξαρτώμενη

αγγειοδιαστολή και κατέδειξαν ότι αυτή δεν είχε επηρεαστεί μετά από 15 λεπτά ισχαιμίας. αλλά ήταν σαφώς επηρεασμένη κατόπιν 60 λεπτών ισχαιμίας⁴¹.

Οι ιστολογικές βλάβες των ενδοθηλιακών κυττάρων και των τριχοειδών στις περιοχές μη επαναρροής συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**⁴².

Πίνακας 2: Ιστολογικές βλάβες των ενδοθηλιακών κυττάρων και των τριχοειδών στις περιοχές μη επαναρροής

- Ενδοαυλικές, συνεχόμενες με τη μεμβράνη προσεκβολές (blebs) (συχνά αποφράσσουν τον αυλό)
- Διάχυτο οίδημα ενδοθηλιακών κυττάρων
- Ενδοαγγειακή συσσώρευση ουδετεροφίλων
- Πινοκυτταρικά κυστίδια ελαττωμένα ή απόντα
- Πυρηνική χρωματίνη σε σωρούς και με περιφερική μετακίνηση
- Οιδηματώδεις ενδοαυλικές προσεκβολές (συχνά αποφράσσουν τον αυλό)
- Τριχοειδική συμπίεση από blebs
- Τριχοειδή περιέχοντα ερυθρά αιμοσφαίρια
- Διακοπή της συνέχειας της ενδοθηλιακής στιβάδας
- Εξαγγειακή συσσώρευση ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Εξαγγειακή συσσώρευση ινικής, αιμοπεταλίων, καταλοίπων μεμβρανικών τμημάτων

5. Εξέλιξη του φαινομένου μη επαναρροής

Μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης το φαινόμενο μη επαναρροής εξελίσσεται ταχέως. Οι Reffelman και συν. εντόπισαν με σειρά πειραμάτων σε κονίκλους ότι, η μεγάλη αύξηση στην έκταση του φαινομένου μη επαναρροής συντελείται κατά τη πρώτη ώρα επαναιμάτωσης, με σημαντικά μειωμένη εξέλιξη κατά τη δεύτερη ώρα και μικρή μόνο διαφοροποίηση από τη δεύτερη έως την όγδοη ώρα επαναιμάτωσης⁴³.

Οι Ambrosio και συν. ανέδειξαν σε πειραματικό μοντέλο σκύλων, ότι η έκταση της περιοχής μη επαναρροής αυξάνεται περισσότερο από 2 φορές στο χρονικό διάστημα μεταξύ 2 λεπτών και 3,5 ωρών επαναιμάτωσης⁴⁴.

Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, η ανάπτυξη του φαινομένου μη επαναρροής αυξάνει τις αντιστάσεις στη μικροκυκλοφορία, προκαλεί μεταβολές στη ροή των επικαρδιακών αγγείων, μειώνοντας τη ταχύτητα της διαστολικής ροής και προκαλώντας ανάστροφη ροή κατά την αρχική φάση της συστολής⁴⁵. Στην φάση της επαναιμάτωσης η στεφανιαία ροή στην υπό κίνδυνο περιοχή εμφανίζει αύξηση αρχικά, λόγω αντιδραστικής υπεραιμίας, και κατόπιν μείωση, φτάνοντας περίπου στο 50% της βασικής, προ της ισχαιμίας, τιμής^{46,47}.

Οι Reffelmann και συν. παρατήρησαν ότι οι βλάβες στη μικροκυκλοφορία παρέμεναν για 1 μήνα μετά το επεισόδιο ισχαιμίας και ταυτόχρονα, η έκτασή της βλάβης μετά τον μήνα σχετιζόταν με τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης, τη λέπτυνση του τοιχώματος, της ουλής και την επέκταση του εμφράκτου⁴⁸.

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση ή πρωτογενή αγγειοπλαστική μετά το OEM, εμφάνισαν διαταραχή της μικροκυκλοφορίας στις 24 ώρες μετά το επεισόδιο σε ποσοστό 66%, εκτιμώμενη με υπερηχογραφία αντίθεσης. Η αγγειακή βλάβη μετά από 30 ημέρες είχε αποκατασταθεί σε ποσοστό 56% των ασθενών και παρέμεινε στο υπόλοιπο 44%. Επίσης οι ασθενείς που βελτίωσαν τη ροή της μικροκυκλοφορίας κατά τη διάρκεια του ενός μήνα, εμφάνισαν διαστάσεις αριστερής κοιλίας παρόμοιες με εκείνες που δεν είχαν εξαρχής μικροαγγειακή βλάβη. Αντίθετα οι ασθενείς με διαταραχή της ροής μετά το μήνα εμφάνισαν αυξημένες διαστάσεις της αριστερής κοιλίας⁴⁹.

6. Παθογενετικοί μηχανισμοί

α. Σε πειραματικά μοντέλα

Η γένεση του φαινομένου μη επαναρροής σε πειραματόζωα οφείλεται στους κάτωθι μηχανισμούς:

1. *Απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα.*

Οι αλλοιώσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων σε περιοχές του φαινομένου από πειράματα σε ζώα, ενοχοποίησαν το συγκεκριμένο μηχανισμό στην αιτιοπαθογένεση του φαινομένου. Οι αλλοιώσεις είχαν να κάνουν με ενδαγγειακές προσεκβολές των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενδαγγειακά σωματίδια ενωμένα με μεμβράνη, αποτέλεσμα της αποδόμησης της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων και της πτώσης αυτής εντός του αυλού των τριχοειδών⁵⁰.

II. *Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.*

Είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα που έρχονται σε επαφή με το αίμα και καλύπτονται από μια παχιά μεμβράνη, αποτελούμενη από γλυκοζαμινογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαπερατότητα του ενδοθηλίου αλλά και της φλεγμονώδους αντίδρασής του. Η δομή του γλυκοκάλυκα επηρεάζεται αρνητικά από την ισχαιμία και μειώνεται σημαντικά το πάχος του⁵¹.

III. *Συσώρευση ουδετεροφίλων.*

Στη μηχανική απόφραξη της μικροκυκλοφορίας τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν με τα ερυθρά αιμοσφαίρια⁵². Επίσης συμμετέχουν και μέσω άλλων μηχανισμών, όπως η ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης, η ενεργοποίηση άλλων φλεγμονωδών κυττάρων μέσω έκκρισης κυττοκινών, η έκκριση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και η αγγειοσύσπαση⁵³.

IV. *Αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου.*

Κατά την επαναιμάτωση, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οδηγούν σε διαταραχή των δυναμικών ενεργείας της μυοκαρδιακής μεμβράνης, σε αρρυθμιογένεση και σε συστολική δυσλειτουργία, που οφείλεται στην υπερφόρτωση του κυττάρου με ασβέστιο⁵⁴.

V. *Ο καταρράκτης της πήξης.*

Η δραστικότητα του ιστικού παράγοντα αμβλυνόταν από τη χορήγηση κατά την επαναιμάτωση υπεροξειδιακής δισμουτάσης, υποδεικνύοντας ότι οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά την επαναιμάτωση αύξαναν τα επίπεδα του ιστικού παράγοντα⁵⁵. Σε κόνικλους, η ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης μέσω του ιστικού παράγοντα και του παράγοντα VIIa, αύξησε την έκταση του φαινομένου μη επαναρροής⁵⁶. Σε υπερλιπιδαιμικούς κόνικλους, η συσώρευση των αιμοπεταλίων και το φαινόμενο μη επαναρροής ήταν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με

ευλιπιδιαμικούς. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, συνδέεται με την βλάβη της μικροκυκλοφορίας, ενώ η αναστολή της βελτίωσε την στεφανιαία αιματική ροή και τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου σε πειραματικό μοντέλο επίμυων⁵⁷.

β. Στον άνθρωπο

Το φαινόμενο μη επαναροής περιλαμβάνει δύο είδη: το εμμένον και το αναστρέψιμο. Το εμμένον φαινόμενο πιθανό να σχετίζεται με μόνιμες βλάβες της μικροκυκλοφορίας και συνοδεύεται από δυσμενή αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, ενώ το αναστρέψιμο με λειτουργικές διαταραχές αυτής.

Γενικότερα, στην αιτιοπαθογένεση του φαινομένου στην ανθρώπινη καρδιά ενέχονται 4 βασικοί παράγοντες:

I. Ο περιφερικός εμβολισμός των στεφανιαίων.

Κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής δημιουργούνται έμβολα διαφόρων μεγεθών από θρόμβους των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων. Κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με οδηγό σύρμα απελευθερώνονται κατά μέσο όρο 25 μικροέμβολα⁵⁸.

II. Προδιάθεση της στεφανιαίας κυκλοφορίας για βλάβη.

Η προδιάθεση μπορεί να είναι γενετική ή επίκτητη. Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συσχετισθεί με μειωμένη τριχοειδική επαναιμάτωση μετά από αγγειοπλαστική, ενώ σε πειραματικό μοντέλο η υπερχοληστερολαιμία επιδεινώνει τη βλάβη από επαναιμάτωση ενισχύοντας το οξειδωτικό στρες⁵⁹.

III. Η βλάβη από ισχαιμία.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν μεμβρανικές προσεκβολές ή σωματίδια συνδεδεμένα με τη μεμβράνη, τα οποία επηρεάζουν τα τριχοειδή μέχρι και τον πλήρη αποκλεισμό τους. Επίσης παρατηρείται ελάττωση της περιοχικής αιματικής ροής⁶⁰, όπως και συμπίεση της μικροκυκλοφορίας από το διάμεσο οίδημα που αναπτύσσεται⁶¹.

IV. Βλάβη από επαναιμάτωση.

Κατά την διάρκεια της επαναιμάτωσης η μικροκυκλοφορία διηθήται από ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια⁶². Άμεσα κυτταρική βλάβη προκαλείται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα που απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες,

αποφράσσοντας τα τριχοειδή και με τον τρόπο αυτό αναστέλλουν την αιματική ροή⁶³. Συνυπάρχει αγγειοσυστολή της μικροκυκλοφορίας, από τους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, τα αιμοπετάλια και τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα⁶⁴. Σε μικρό χρονικό διάστημα από την επαναιμάτωση, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ οξειδίου και υπεροξειδίου του αζώτου, λόγω της παραγωγής οξειδάσης της ξανθίνης από τα ουδετερόφιλα, τα ενδοθηλιακά και μυοκαρδιακά κύτταρα, γεγονός που οδηγεί σε επίταση της φλεγμονώδους καταστάσεως⁶⁵. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας παρατηρείται μια αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης νατρίου και η επακόλουθη ανταλλαγή ιόντων ασβεστίου με το νάτριο από τον αντιμεταφορέα Na^+/Ca^{2+} του σαρκειλήμματος, προκαλεί μια υπερφόρτωση ασβεστίου, η οποία οδηγεί σε μια ανεξέλεγκτη συσταλτικότητα, που ενισχύει με τη σειρά της την υπερφόρτωση ασβεστίου. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο μπορεί να καταστείλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και την ενδοθελίνη-1, που αυξάνουν την έκταση του εμφράγματος, την μικροαγγειακή απόφραξη και την καρδιακή αναδιαμόρφωση⁶⁶. Η έγχυση β-νατριουρητικού, όταν χορηγείται πριν και κατά τη διάρκεια της απόφραξης του στεφανιαίου αγγείου, περιορίζει την έκταση του εμφράγματος⁶⁷.

7. Διαγνωστικές μέθοδοι

α. Αγγειογραφία

Το φαινόμενο μη επαναροής μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί αγγειογραφικά, με το δείκτη ροής TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)⁶⁸. Ο δείκτης TIMI 0 με βαθμονόμηση από 0 έως 3 δηλώνει απουσία ροής μετά το σημείο απόφραξης, ο δείκτης 1 ροή πέρα από την απόφραξη αλλά όχι μέχρι το πέρας του αγγείου, ο δείκτης 2 πλήρη αλλά καθυστερημένη σκιαγράφιση του αγγείου και ο δείκτης 3 την πλήρη και φυσιολογική αγγειακή σκιαγράφιση. Μετά την αγγειοπλαστική οι δείκτες από 0 έως 2 συσχετίζονται με το φαινόμενο μη επαναροής. Με κλίμακα επίσης από 0 έως 3, ο δείκτης MBG (Myocardial Blush Grade) εκφράζει τον βαθμό σκιαγράφισης του αγγείου

κατά την στεφανιογραφία, με 0 την απουσία σκιαγράφησης και απορροής, 1 την πτωχή σκιαγράφηση και απορροή στο σημείο της βλάβης, 2 την πλήρη αλλά αργή και λιγότερο έντονη σκιαγράφηση του αγγείου συγκριτικά με τα υπόλοιπα αγγεία και 3 τη φυσιολογική είσοδο, σκιαγράφηση και απομάκρυνση του σκιαγραφικού από το αγγείο⁶⁹. Μεταξύ των ασθενών με TIMI 3 ροή ένα ποσοστό 18-37% εμφανίζει MBG<3 υποδηλώνοντας βλάβη στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας⁷⁰.

Το φαινόμενο μη επαναρροής στις κλινικές μελέτες ορίζεται με «αγγειογραφικά κριτήρια» ως ροή TIMI<3 ή TIMI 3 με MBG<3. Μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική η επίπτωση του φαινομένου μη επαναρροής ανέρχεται στο 12-37% βάσει TIMI ροής, στο 29-63% βάσει MBG και στο 47-61% με βάση τα αγγειογραφικά κριτήρια^{71,72,73}.

Κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής, το φαινόμενο μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση συρμάτων και καθετήρων. Κατά τη διάρκεια της συστολής η παρουσία ανάστροφης ροής στα στεφανιαία αγγεία, μπορεί να προβλέψει το φαινόμενο με 91% ευαισθησία και 97% ειδικότητα⁷⁴.

β. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Οι δύο τεχνικές απεικόνισης του μαγνητικού συντονισμού αποτελούν η καθυστερημένη ενίσχυση μετά χορήγηση γαδολίνιου (εξωκυττάριο μόριο που εξαγγειώνεται άμεσα στο διάμεσο χώρο) και η αιμάτωση πρώτης διόδου. Η κάθαρση του μορίου επιτυγχάνεται σε 1-2 λεπτά στις φυσιολογικές περιοχές, στο εμφραχθέν μυοκάρδιο μετά περίπου 30 λεπτά, κατά την απεικόνιση το τελευταίο εμφανίζεται με ενισχυμένο σήμα (φωτεινό) σε σχέση με το φυσιολογικό ιστό. Ως χαμηλής έντασης σήμα (σκούρη) εντός της περιοχής του εμφράκτου με το ενισχυμένο σήμα εμφανίζεται η περιοχή μη επαναρροής, που δεν προσέγγισε το γαδολίνιο⁷⁵.

Κατά την τεχνική της πρώτης διόδου η απεικόνιση γίνεται ταυτόχρονα με την έγχυση του γαδολίνιου και για τους 50 πρώτους παλμούς, οπότε παρατηρείται αυξημένης έντασης σήμα σε υγιές και εμφραχθέν μυοκάρδιο με ακέραιη κυκλοφορία και ελαττωμένης έντασης σήμα στην περιοχή μη επαναρροής, στην οποία η καταστροφή της μικροκυκλοφορίας δεν επιτρέπει τη ροή του σκιαγραφικού⁷⁶.

Λιγότερο ευαίσθητη θεωρείται η τεχνική της καθυστερημένης ενίσχυσης σε μικρής έκτασης περιοχές μη επαναρροής εξαιτίας της διάχυσης του γαδολίνιου από τις γύρω υγιείς περιοχές⁷⁷. Εμφανίζει ωστόσο υψηλότερη ειδικότητα και μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια, όπως και καλύτερη προγνωστική αξία αναφορικά με τα κλινικά συμβάματα⁷⁸.

γ. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δείκτης ατελούς επαναρροής αποτελεί η αποκατάσταση της ανάσπασης του διαστήματος ST (ST resolution-STR) 1 ώρα μετά την επαναιμάτωση, σε ποσοστό μικρότερο του 50% ή 70%, και η προγνωστική του σημασία ως προς τη θνητότητα και την επανέμφραξη έχει καταδειχθεί τόσο σε συνθήκες φαρμακευτικής, όσο και επεμβατικής επαναιμάτωσης⁷⁹. Η καλύτερη μέθοδος υπολογισμού του STR είναι ο προσδιορισμός της μεγαλύτερης καταμετρημένης ανάσπασης του διαστήματος ST σε μία απαγωγή μετά την επαναιμάτωση. Τιμές <1mm, 1-2mm και >2mm δηλώνουν πλήρη, μερική και ατελή επαναιμάτωση αντίστοιχα⁸⁰. Η εμφάνιση του φαινομένου μη επαναρροής βάσει αποκατάστασης του διαστήματος ST μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική είναι 38%-57%⁸¹.

δ. Υπερηχογραφία

Είναι βασισμένη στην χρήση των μικροφουσαλλίδων που εγχύονται από περιφερική φλέβα, διέρχονται από την πνευμονική κυκλοφορία και φτάνουν στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, σκιαγραφώντας το μυοκάρδιο. Σε βλάβη της μικροκυκλοφορίας οφείλεται η έλλειψη σκιαγράφησης μετά την επαναιμάτωση και εκφράζει την έκταση του φαινομένου μη επαναρροής⁸². Στη μελέτη AMICI η έκταση της περιοχής μη επαναρροής, προσδιορισμένη με υπερηχογραφία αντίθεσης, αναδείχθηκε ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά από OEM συγκριτικά με το MBG (myocardial blush grade) και το STR (ST resolution) στους ασθενείς με TIMI 3 ροή⁸³. Μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική η επίπτωση του φαινομένου μη επαναρροής βάσει της υπερηχογραφίας αντίθεσης βρίσκεται μεταξύ 26 και 67%⁸⁴.

8. Πρόγνωση και κλινική σημασία

Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της αύξησης του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας στους 6 μήνες μετά το OEM αποτέλεσε η μικροαγγειακή βλάβη με την βοήθεια του υπερηχογραφήματος αντίθεσης⁸⁵. Η παρουσία του φαινομένου υπήρξε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του αυξημένου τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου και των κλινικών συμβαμάτων στους 6 μήνες. Επίσης, σε σειρά κλινικών και πειραματικών μελετών, το φαινόμενο μη επαναρροής σχετίστηκε με χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας⁸⁶.

Η αυξημένη επίπτωση κλινικών συμβαμάτων μετά το OEM, όπως νέο έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια και κακοήθεις αρρυθμίες, έχουν σχέση με την έκταση του φαινομένου⁸⁷. Η παρουσία μη επαναρροής μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική έχει σχετισθεί με αυξημένη επίπτωση θανάτου στις 30 ημέρες, το 1 έτος και τα 5 έτη^{88,89,90}.

Η εξάλειψή του φαινομένου δεν αναμένεται να μειώσει την έκταση του εμφράγματος επειδή εμφανίζεται πάντα μέσα στην περιοχή μυοκαρδιακής νέκρωσης⁹¹. Κατ' αναλογία της υπόθεσης της «ανοιχτής αρτηρίας», σύμφωνα με την οποία η διατήρηση της βατότητας της υπεύθυνης για OEM αρτηρίας είναι επωφελής⁹², διατυπώθηκε η υπόθεση της «ανοιχτής μικροκυκλοφορίας», που προσφέρει οφέλη που σχετίζονται με την αποτροπή της αναδιαμόρφωσης⁹³.

9. Θεραπεία του φαινομένου μη επαναρροής

Η θεραπεία του φαινομένου θα μπορούσε να στοχεύει στην εξουδετέρωση καθενός εκ των σημαντικότερων μηχανισμών πρόκλησής του:

α. Αντιμετώπιση του περιφερικού εμβολισμού των στεφανιαίων αγγείων.

Η απευθείας τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπροθέσεως (direct stenting), αποφεύγοντας κατά τον τρόπο αυτό την επαγόμενη από τη διαστολή του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής κατακερμάτιση του θρόμβου και παγιδεύοντας τον αθηρωματικό θρόμβο κάτω από το δίκτυο της ενδοπροθέσεως, έχει προταθεί ως μια πιθανή τεχνική για την ελάττωση του περιφερικού εμβολισμού.

Κατάλληλοι υποψήφιοι για απευθείας τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπροθέσεως είναι μόνο οι ασθενείς που έχουν καλή απεικόνιση περιφερικά της βλάβης στην υπεύθυνη για το OEM στεφανιαία αρτηρία. Η χρήση συσκευών θρομβοαναρρόφησης ή φίλτρων αποτελεί μια σωστή προσέγγιση για την αποφυγή της εμφάνισης μη επαναρροής κατά την επαναιμάτωση. Μία μελέτη που έγινε από έμπειρους χειριστές μιάς πολύπλοκης συσκευής θρομβοαναρρόφησης, σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, πέτυχε βελτιωμένη ροή⁹⁴.

Στη μελέτη *REMEDIA* η χρήση ενός απλού καθετήρα αναρροφήσεως φάνηκε να είναι ασφαλής και να συνοδεύεται από καλύτερους δείκτες μυοκαρδιακής αιμάτωσης, εν συγκρίσει με την τυπική αγγειοπλαστική⁹⁵. Το όφελος αυτό ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με ολική απόφραξη του αγγείου και με υψηλό φορτίο θρόμβου, υποδηλώνοντας ότι η έκταση του φαινομένου μπορεί να εξαρτάται από εξατομικευμένα χαρακτηριστικά των ασθενών⁹⁶. Σε μια υπο-ανάλυση της ίδιας μελέτης κατεδείχθη σημαντική ελάττωση της έκτασης του φαινομένου μη επαναρροής⁹⁷. Σε άλλη μεγάλη μελέτη επιβεβαιώθηκε η βελτίωση της αιμάτωσης που σχετίζεται με την εκτέλεση θρομβοαναρρόφησης σε σύγκριση με την τυπική αγγειοπλαστική. Η συγκεκριμένη μελέτη ήταν και η πρώτη που κατέδειξε ότι η παρέμβαση αυτή συνοδευόταν από σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση στο έτος της παρακολούθησης⁹⁸.

β. Αντιμετώπιση της προδιάθεσης της στεφανιαίας κυκλοφορίας για βλάβη.

Η επίκτητη ευαισθησία της μικροκυκλοφορίας προς εμφάνιση βλάβης μπορεί να αντιμετωπιστεί, σε αντίθεση με την γενετικά καθοριζόμενη ευαισθησία της μικροκυκλοφορίας.

Οι στατίνες αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την ελάττωση της έκτασης της βλάβης της μικροκυκλοφορίας, καθώς η χρήση τους, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι υπερλιπιδαιμίας, σχετίζεται με χαμηλότερη επίπτωση του φαινομένου μη επαναρροής και με πληρέστερη λειτουργική ανάνηψη⁹⁹.

Η ρύθμιση του σακχάρου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο καθότι φάνηκε πως η ελάττωση της τιμής

σακχάρου αίματος προ της αγγειοπλαστικής συσχετίζεται με τον περιορισμό της έκτασης του εμφράγματος¹⁰⁰.

γ. Αντιμετώπιση της βλάβης από ισχαιμία

Στρατηγικές που στοχεύουν στην μείωση των χρόνων ισχαιμίας διερευνώνται ευρέως και πιθανόν να οδηγήσουν στην ελάττωση της εμφάνισης του φαινομένου μη επαναρροής. Κατά παρόμοιο τρόπο, τα φάρμακα που ελαττώνουν τις μυοκαρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο και, κατά συνέπεια, τη βαρύτητα της ισχαιμίας, μπορεί να βελτιώνουν την κλινική έκβαση μέσω της βελτίωσης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Η ευεργετική επίδραση φαρμάκων που λειτουργούν με αυτόν το μηχανισμό στην έκταση του φαινομένου μη επαναρροής έχει καταδειχθεί στο παρελθόν¹⁰¹.

δ. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της βλάβης από επαναιμάτωση

Οι φαρμακευτικές ουσίες αδενοσίνη, νικορανδίλη, νιτροπρωσσικό νάτριο και ανταγωνιστές IIb/IIIa, έχουν σημαντικό ρόλο στον ανταγωνισμό της αλληλεπίδρασης των ενδοθηλιακών κυττάρων με τα αιμοπετάλια και τα ουδετερόφιλα, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση του φαινομένου μη επαναρροής, με το μηχανισμό της βλάβης εξ επαναιματώσεως.

Η *αδενοσίνη* (*adenosine*) είναι ένα ενδογενές νουκλεοσίδιο που μειώνει το φορτίο ασβεστίου και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ανταγωνίζεται τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια και διαμεσολαβεί στην αγγειοδιαστολή¹⁰². Χορηγούμενο σε υψηλές δόσεις μειώνει την ταχύτητα αγωγής, παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο και μειώνει τον αυτοματισμό στον κολποκοιλιακό κόμβο. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη, η χορήγηση 4 mg αδενοσίνης ενδοστεφανιαία πριν την πλήρη επαναγγείωση, οδήγησε σε μικρότερη συχνότητα μη επαναρροής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου¹⁰³.

Η *βεραπαμίλη* (*verapamil*) είναι αναστολέας των διαύλων ασβεστίου και έχει χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη, αλλά και στην αντιμετώπιση του φαινομένου μη επαναρροής. Η βεραπαμίλη, αποκλείοντας τους διαύλους ασβεστίου, αφ'ενός μεν μειώνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και, αφ'ετέρου, επιδρά αρνητικά στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κυττάρων του μυοκαρδίου η διέγερση των οποίων εξαρτάται από τη διακίνηση του ασβεστίου, όπως είναι κυρίως οι

υπερκοιλιακοί ιστοί. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη, σε σαράντα ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο διατοίχωματικό OEM, η ενδοστεφανιαία χορήγηση βεραπαμίλης συνδυάστηκε με καλύτερη μικρο-αγγειακή κυκλοφορική λειτουργία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως εκτιμήθηκε με υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη αντίθεσης και, έκτοτε, η ενδοστεφανιαία χορήγηση βεραπαμίλης χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για την αναστροφή του φαινομένου μη επαναρροής μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική¹⁰⁴.

Η *αμπσιξιμάμπη (abciximab)* είναι το Fab τμήμα του χιμαιρικού μονοκλωνικού αντισώματος 7E3. Δεσμεύει τον γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα (GP) IIb/IIIa (αIIbβ3), ο οποίος ευρίσκεται επάνω στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων του ανθρώπου και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, παρεμποδίζοντας τη σύνδεση του ινωδογόνου, του παράγοντα von Willebrand και άλλων μορίων προσκόλλησης με τους υποδοχείς GPIIb/IIIa επί των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Μεταξύ των ανταγωνιστών IIb/IIIa, η αμπσιξιμάμπη, βελτιώνει τη μυοκαρδιακή αιμάτωση και την μικρο-αγγειακή απόφραξη, όταν χορηγείται στη έναρξη της επαναιμάτωσης και για διάρκεια 12 ωρών από τον χρόνο χορήγησης της¹⁰⁵. Η ενδοστεφανιαία έγχυση αμπσιξιμάμπης, έχει ανώτερη δράση από την ενδοφλέβια χορήγησή της, σε ασθενείς με OEM που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική¹⁰⁶.

Η *τιροφιμπάνη (tirofiban)* είναι ένας μη πεπτιδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα GP IIb/IIIa, ενός σημαντικού επιφανειακού υποδοχέα των αιμοπεταλίων που εμπλέκεται στη συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Η τιροφιμπάνη εμποδίζει το ινωδογόνο να συνδεθεί με τον υποδοχέα GP IIb/IIIa και έτσι εμποδίζει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Η ενδοφλέβια χορήγηση τιροφιμπάνης έχει αποδειχθεί να έχει προστατευτική δράση έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως αξιολογήθηκε από το βαθμό λύσης της ανόσπασσης του διαστήματος ST σε περιπτώσεις πρωτογενούς αγγειοπλαστικής¹⁰⁷.

Η *εππιφιβατίδη (eptifibatide)* είναι αναστολέας (πεπτιδικός) του υποδοχέα GP IIb/IIIa των αιμοπεταλίων, των οποίων εμποδίζει τη συσσώρευση. Αυτό σημαίνει ότι βοηθά στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβων. Η ενδοφλέβια χορήγηση της, στη μελέτη PROTECT-TIMI-30, αποδείχθηκε αποτελεσματική στην πρόληψη του φαινομένου μη επαναρροής.

Το *νιτροπρωσσικό νάτριο* είναι ένας δότης νιτρικού οξέος, με ισχυρές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Χρησιμεύει ως πηγή του μονοξειδίου του αζώτου,

το οποίο δρα ως ισχυρό περιφερικό αγγειοδιασταλτικό που επηρεάζει τόσο τις αρτηρίες, όσο και τις φλέβες. Έχει πολλαπλές αγγειακές δράσεις συμπεριλαμβανομένης της ισχυρής αγγειοδιαστολής των αρτηριολίων και της μικροκυκλοφορίας. Συμμετέχει στην αναστολή της συσώρευσης των αιμοπεταλίων, ενώ διαθέτει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το νιτροπρωσσικό νάτριο βοηθάει στην αντιμετώπιση, αλλά όχι και στην πρόληψη του φαινομένου μη επαναρροής. Σε μελέτες η ενδοστεφανιαία έγχυση νιτροπρωσσικού νατρίου, φάνηκε να βελτιώνει την στεφανιαία ροή¹⁰⁸.

Η *νικορανδίλη* είναι ένα υβριδικό φάρμακο που διανοίγει τους διαύλους καλίου, ευαίσθητους στην τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), και έχει φανεί να ελαττώνει την έκταση του εμφράγματος και την επίπτωση των αρρυθμιών σε πειραματικά πρωτόκολλα¹⁰⁹.

Η *νικαρδιπίνη* (*nicardipine*) είναι ένας δεύτερης γενιάς αργός αναστολέας διαύλων ασβεστίου και ανήκει στην ομάδα φαινυλδιϋδροπυριδίνης. Η νικαρδιπίνη έχει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους διαύλους ασβεστίου τύπου L στον αγγειακό λείο μυ από τα καρδιακά μυοκύτταρα. Η νικαρδιπίνη προάγει τη χαλάρωση των λείων μυών και χαρακτηρίζεται από περιφερική αγγειοδιαστολή. Έχει ευεργετική επίδραση, καθότι η χορήγησή της σε μια αναδρομική μελέτη 72 ασθενών, που εμφάνισαν φαινόμενο μη επαναρροής, οδήγησε σε αποκατάσταση πλήρους ροής του στεφανιαίου αγγείου, στο 99% των περιπτώσεων¹¹⁰.

Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και όχι μόνο η βεραπαμίλη έχουν θετικές δράσεις, αλλά, παρά τα καλά αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα, δεν συνοδεύτηκαν από το ίδιο αποτελέσματα και σε κλινικό επίπεδο. Ο μη άρτιος σχεδιασμός των περισσότερων μελετών σε ότι αφορά την οδό αλλά και τον τρόπο χορήγησης της εκάστου φαρμακευτικής ουσίας, αποτέλεσε τον πιο σημαντικό παράγοντα της αναφερόμενης αποτυχίας. Η βλάβη εξ επαναιματώσεως είναι αυτή που συντελεί στην εμφάνιση του φαινομένου, όπως αποδείχθηκε και από πειραματικά δεδομένα¹¹¹.

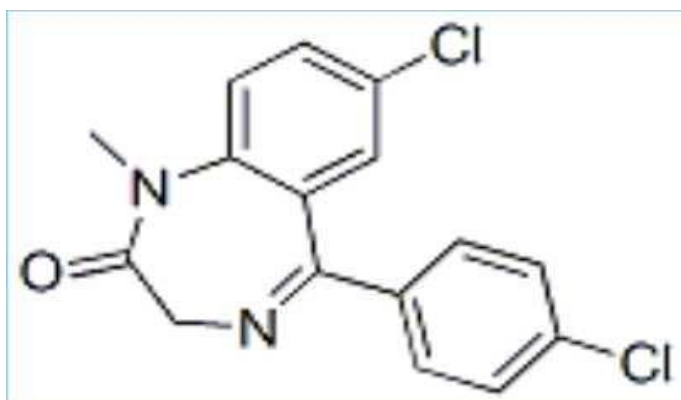
Προσφάτως, ο περιφερικός βενζοδιαζεπινικός υποδοχέας (*peripheral benzodiazepine receptor PBR*) της εξωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, ο οποίος είναι επίσης γνωστός και ως πρωτεΐνη διαμετάθεσης (*translocator protein TSPO*), αναγνωρίστηκε ως βασικός διαμεσολαβητής της βλάβης εξ επαναιμάτωσης των καρδιακών μυοκυττάρων¹¹². Η ρύθμιση της διάνοξης του

μιτοχονδριακού διαύλου αλλαγής διαπερατότητας (mitochondrial permeability transition pore mPTP), όπου οι TSPO παίζουν σημαντικό ρόλο, αποτελεί κύριο βήμα στην δημιουργία της βλάβης εξ επαναιματώσεως. Αυτός ο σημαντικής σημασίας ρόλος των TSPO τους έχει καταστήσει έναν ελκυστικό στόχο για θεραπευτικές παρεμβάσεις¹¹³.

Η **4-χλωροδιαζεπάμη (4-ΧΛΔ)** είναι ένα βενζοδιαζεπινικό παράγωγο της διαζεπάμης (**Σχήμα 1**).

Η *διαζεπάμη (diazepam)* όπως και οι υπόλοιπες βενζοδιαζεπίνες μειώνουν το άγχος, αναστέλλοντας με εκλεκτικό τρόπο νευρωνικά κυκλώματα στο μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου. Οι βενζοδιαζεπίνες χαλαρώνουν την σπαστικότητα των σκελετικών μυών, αυξάνοντας την προσυναπτική αναστολή στον νωτιαίο μυελό¹¹⁴.

Η 4-ΧΛΔ είναι ένας ισχυρός συνδέτης του TSPO, που θεωρείται ότι ασκεί τόσο συναγωνιστική όσο και ανταγωνιστική δράση¹¹⁵. Πράγματι, πειράματα σε απομονωμένες καρδιές (παρασκεύασμα Langendorff) και σε οξέα πρωτόκολλα μικρών ζώων, έδειξαν ότι η χορήγηση 4-ΧΛΔ σταθεροποιεί τα μιτοχόνδρια, ελαττώνει την οξειδωτική βλάβη, ασκεί οξείες καρδιοπροστατευτικές δράσεις και ελαττώνει τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και την επίπτωση των σχετιζόμενων με την επαναιμάτωση αρρυθμιών. Δεν έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία μελέτη που να εξετάζει την επίδραση της χορήγησης 4-ΧΛΔ, κατά την έναρξη της επαναιμάτωσης στον περιορισμό α) της βλάβης από επαναιμάτωση και β) της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά από OEM.



Σχήμα 1: 4- χλωροδιαζεπάμη (4 CLD)

IV. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Εισαγωγή

Η παρατεταμένη ισχαιμία του μυοκαρδίου έχει ως αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη καρδιακή βλάβη και κυτταρικό θάνατο. Ενώ η έγκαιρη επαναιμάτωση του ισχαιμικού μυοκαρδίου παραμένει η βέλτιστη θεραπεία¹¹⁶, η αποκατάσταση της ροής αίματος στην ισχαιμική περιοχή μπορεί παραδόξως να επιδεινώσει την βλάβη του μυοκαρδίου, ένα φαινόμενο που ονομάζεται *βλάβη επαναιμάτωσης*¹¹⁷.

Ένα σημαντικό στοιχείο της βλάβης από ισχαιμία-επαναιμάτωση είναι η βλάβη του ενδοθηλιακού κυττάρου¹¹⁸, που οδηγεί σε απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και ανάπτυξη των περιοχών μη επαναροής μετά την επαναιμάτωση.

Το φαινόμενο μη επαναροής παρατηρείται συχνά στο κλινικό περιβάλλον και σχετίζεται με την εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, την ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πρόωρου θανάτου¹¹⁹.

Ενώ η παθογένεση της μυοκαρδιακής βλάβης επαναιμάτωσης είναι πολύπλοκη, φαίνεται ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο¹²⁰.

Η πρωτεΐνη μετατόπισης (TSPO) της μιτοχονδριακής μεμβράνης έχει αναγνωρισθεί ως ένας πιθανός θεραπευτικός στόχος για τον μετριασμό της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η χορήγηση της 4-χλωροδιαζεπάμης (4-ΧΛΔ), ενός συνδέτη TSPO, έχει αποδειχθεί ότι προσδίδει οξεία καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα σε μικρά ζώα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες σε κλινικά σχετικά μεγάλα ζωικά μοντέλα¹²¹.

Μελέτες σε απομονωμένες καρδιές και σε πειράματα με μικρά ζώα, υποδεικνύουν ότι η 4-ΧΛΔ παρέχει οξεία καρδιοπροστατευτική δράση¹²².

B. Υπόθεση

Υποθέσαμε ότι, η 4-ΧΛΔ μέσω της δράσης της, τόσο μέσω του ανταγωνισμού της πρωτεΐνης μετατόπισης (TSPO) της μιτοχονδριακής μεμβράνης, όσο και μέσω της πρόσδεσής της στον δίαυλο μιτοχονδριακής διαπερατότητας (mPTP), θα μπορούσε να επηρεάσει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και να περιορίσει την βλάβη επαναιμάτωσης.

Γ. Σκοπός

Να διερευνήσουμε, σε ένα προκλινικό πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης σε χοίρους, αν η ενδοστεφανιαία χορήγηση της 4-ΧΛΔ επιφέρει καρδιοπροστατευτικές δράσεις και οξεία καρδιοπροστασία αμέσως μετά την επαναιμάτωση (μείωση στην περιοχή μη επανααρροής) .

Δ. Μεθοδολογία

1. Ηθική δήλωση

Όλα τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη έτυχαν ανθρώπινης φροντίδας σύμφωνα με τις οδηγίες για τη φροντίδα και τη χρήση εργαστηριακών ζώων των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Η.Π.Α. Το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από τη Διεύθυνση Αγροτικής & Κτηνιατρικής Πολιτικής της Περιφέρειας Αττικής (πρωτόκολλο 2635/18-04-2012). Οι αρσενικοί χοίροι, που ζυγίζανε 30 έως 40 kg, χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μεγάλων ζώων¹²¹.

2. Χειρουργικές παρασκευές

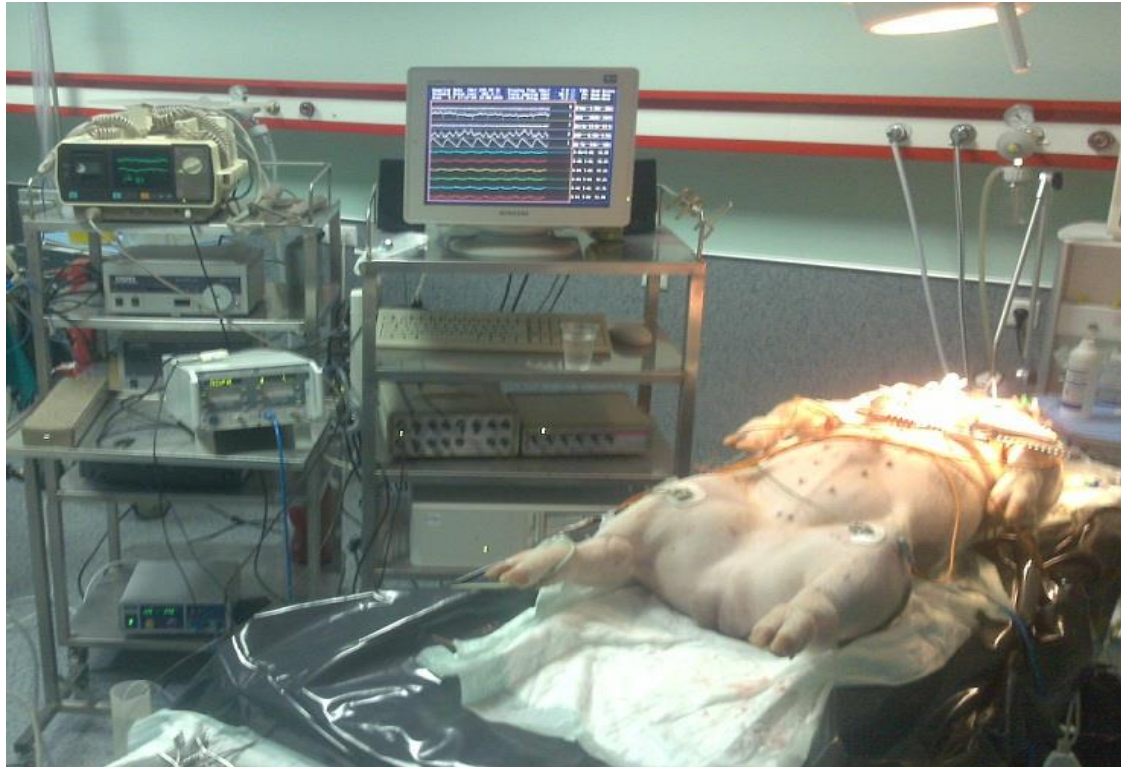
Χοίροι αγροκτήματος αρχικά καταστάλθηκαν με 15mg/kg υδροχλωρικής κεταμίνης ενδομυϊκά και 0,5 mg/kg μιδαζολάμης ενδοφλεβίως. Ακολουθεί τοποθέτηση φλεβικής γραμμής στη φλέβα του πτερυγίου του ωτός και η αναισθησία προκλήθηκε με 9mg/kg ενδοφλεβίως θειοπενικού νατρίου και 0,5mg ενδοφλεβίως φεντανύλης. Τα ζώα στη συνέχεια διασωληνώθηκαν και τοποθετήθηκαν σε χειρουργικό τραπέζι σε ύπτια θέση.

Μετά τη διασωλήνωση, η αναισθησία διατηρήθηκε με συνεχή, ενδοφλέβια έγχυση 3mg/kg/hr θειοπενικού νατρίου και 0,03mg/kg/h φεντανύλης. Αφού επιτεύχθηκε επαρκές επίπεδο αναισθησίας, όπως καθορίστηκε από τον χαλαρό τόνο της γνάθου και την απουσία του αντανακλαστικού βλεφάρων, ξεκίνησε μία συνεχή ενδοφλέβια έγχυση βρωμιούχου πανκουρονίου (pancuronium bromide) 0,25mg/min (για νευρομυϊκούς αποκλεισμούς).

Η αναπνοή ελεγχόταν με έναν αναπνευστήρα όγκου που παρέχει μείγμα αέρα και οξυγόνου. Ακολούθησε συνεχή παρακολούθηση ΗΚΓ και η θερμοκρασία του σώματος διατηρήθηκε με μια θερμαντική κουβέρτα.

Ο θώρακας ανοίχτηκε μέσω μέσης στερνοτομής και έγινε διάνοιξη του περικαρδίου. Οι καθετήρες πολλαπλών χρήσεων (6Fr) τοποθετήθηκαν στην αριστερή έξω σφαγίτιδα φλέβα (για έγχυση φαρμάκων και κρυσταλλοειδών), στην ανιούσα αορτή μέσω της δεξιάς καρωτίδας (για μέτρηση αρτηριακής πίεσης BP) και στο δεξιό κόλπο μέσω της δεξιάς έσω σφαγίτιδας (για μέτρηση της πίεσης του δεξιού κόλπου RAP). Ένας καθετήρας Swan-Ganz τοποθετήθηκε στον αριστερό κόλπο για μέτρηση της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (PCWP). Ο πρόσθιος κατιών κλάδος (LAD) της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας αποκλείστηκε και τοποθετήθηκε ένας δακτυλιοειδής καθετήρας ροής Doppler (MediStim Inc., PS100022) γύρω από τον LAD, για τη μέτρηση της ροής αίματος της στεφανιαίας αρτηρίας (CBF).

Όλα τα δεδομένα (BP, RAP, PCWP, CBF, ECG) συλλέχθηκαν, παρακολουθήθηκαν σε πραγματικό χρόνο και καταγράφηκαν μέσω προσωπικού υπολογιστή χρησιμοποιώντας κατάλληλο λογισμικό (Sonometrics Corporation, London, Canada). Σε όλο το πείραμα το βάθος της αναισθησίας καθορίστηκε με την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων (καρδιακός ρυθμός, αναπνοή, θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση), αξιολόγηση του τόνου των γνάθων άμφω και παρατήρηση των αντανακλαστικών (αντανακλαστικό απόσυρσης πέλματος και αντανακλαστικό βλεφάρων)¹²¹ (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1: Χοίρος αγροκτήματος διασωληνωμένος και τοποθετημένος στο χειρουργικό τραπέζι σε ύπτια θέση, όπου γίνεται παρακολούθηση των ζωτικών σημείων (καρδιακός ρυθμός, αναπνοή, θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση).

3. Πειραματικό πρωτόκολλο

Οξεία έμφραγμα του μυοκαρδίου προκλήθηκε στην μεσότητα του LAD (μεταξύ του 1ου και 2ου διαγώνιου κλάδου) για 60 λεπτά (**Εικόνα 2**).

Δέκα λεπτά πριν από την έναρξη της επαναιμάτωσης τα ζώα ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες:

- α) ομάδα ελέγχου, $n = 13$
- β) ομάδα 4-ΧΛΔ, $n = 14$.

Η τυχαιοποίηση των ζώων διεξήχθη σε ανάμεικτα τετράγωνα των 4 πειραμάτων με τη χρήση επιλογών παρτίδας από ένα αδιαφανές κιβώτιο.

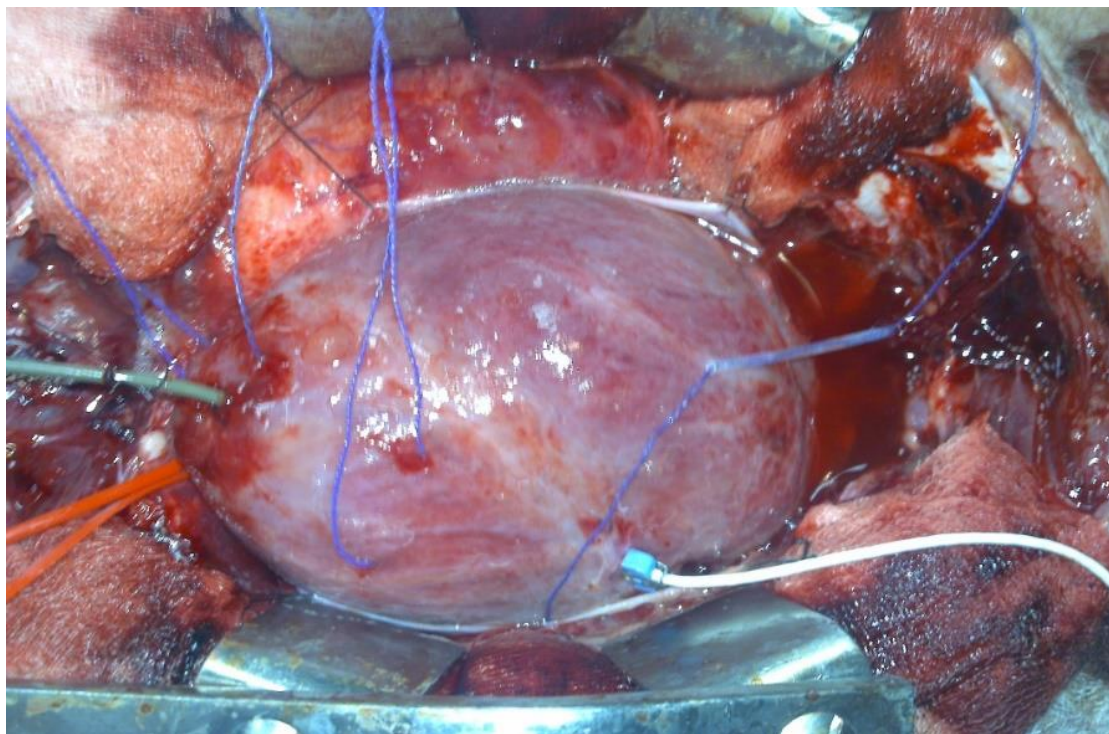
Η διαδικασία τυχαιοποίησης πραγματοποιήθηκε από τον τεχνικό εργαστηρίου, ο οποίος ήταν επίσης υπεύθυνος για την παρασκευή του διαλύματος ή της έγχυσης.

Πέντε λεπτά πριν από την επαναιμάτωση, τα ζώα υποβλήθηκαν σε ενδοστεφανιαία ένεση είτε:

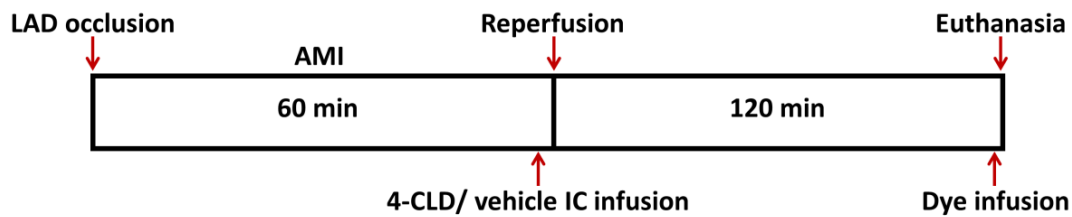
- α) 5 ml PBS -Phosphate-buffered saline (ομάδα ελέγχου), είτε
β) 2 μ M 4-CLD σε εναιώρηση, σε 5 ml PBS (ομάδα 4-ΧΛΔ).

Ενδοστεφανιαίες ενέσεις πραγματοποιήθηκαν μακριά από τον LAD χρησιμοποιώντας μια βελόνα 28G. Πέντε λεπτά μετά την έγχυση, έγινε λύση της απολίνωσης του LAD και τα ζώα υποβλήθηκαν σε μία περίοδο επαναιμάτωσης 2 ωρών.

Μετά από 2 ώρες επαναιμάτωσης, πραγματοποιήθηκε έγχυση χρωστικής για ιστολογική εκτίμηση της υπό κίνδυνο περιοχής και της περιοχής "no reflow": Στα 27 πρώτα ζώα, η θειοφλαβίνη S (2%, 1mg/kg) εγχύθηκε μέσω του καθετήρα Swan-Ganz στον αριστερό κόλπο. Ακολούθως, ο LAD αποκλείστηκε εκ νέου και εγχύθηκε βιολετί γεντιανής (1%) στον αριστερό κόλπο. Μόλις πραγματοποιήθηκαν οι εγχύσεις βαφής, τα ζώα υποβλήθηκαν σε ευθανασία με ηλεκτρική μαρμαρυγή της καρδιάς και αφαιρέθηκε η καρδιά. Το πρωτόκολλο μεγάλων ζώων απεικονίζεται σχηματικά στο **(Σχήμα 2)**¹²¹.



Εικόνα 2: Χειρουργική παρασκευή όπου διακρίνεται η εμφραγματική περιοχή, η απολίνωση στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, η θέση του ροομέτρου στεφανιαίας ροής και τα ηλεκτρόδια στην πρόσθια και πλάγια επικαρδιακή επιφάνεια.



Σχήμα 2: Πρωτόκολλο μεγάλων ζώων - Σχηματική απεικόνιση.

4. Βαφές και μορφομετρικές μετρήσεις

Η αριστερή κοιλία, συμπεριλαμβανομένου και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, διαχωρίστηκε από την υπόλοιπη καρδιά και έγινε διατομή της σε τμήματα πάχους 1 cm, κάθετα στον άξονα της κορυφής (**Εικόνα 3**).

Η *υπο κίνδυνο περιοχή* (AR) και η *περιοχή μη επαναρροής* (no reflow) υπολογίστηκαν όπως περιγράφεται παρακάτω.

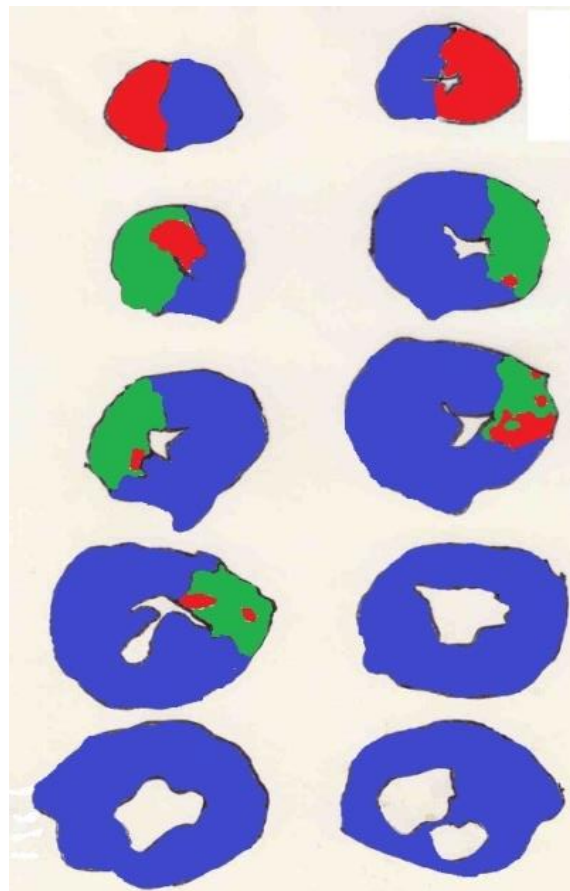
Η περιοχή της αριστερής κοιλίας που κινδυνεύει ταυτοποιήθηκε από την απουσία χρώσης γεντιανής βιολετί. Στη συνέχεια, τα τμήματα εξετάστηκαν σε ένα σκοτεινό δωμάτιο υπό υπεριώδες φως (μήκος κύματος 365 nm) και η περιοχή «no-reflow» εντοπίστηκε ως η περιοχή μη φθορισμού (που δεν βάφτηκε από θειοφλαβίνη) εντός της περιοχής που κινδυνεύει. Όλες οι φέτες ζυγίστηκαν. Για κάθε πείραμα, «η περιοχή σε κίνδυνο» AR υπολογίστηκε ως ποσοστό της μάζας της αριστερής κοιλίας. Η περιοχή του «no reflow» υπολογίστηκε ως ποσοστό του AR.

Τέλος, τα τμήματα της αριστερής κοιλίας LV επωάστηκαν με 1% τριφαινυλο-τετραζολιοχλωρίδιο (triphenyl-tetrazolium chloride) στους 37 ° C για 20 λεπτά και εντοπίστηκε η περιοχή εμφράγματος, η οποία παρέμεινε μη βαμμένη λόγω έλλειψης δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου-αδενίνης (nicotinamide-adenine dinucleotide) σε μη βιώσιμα μυοκαρδιακά κύτταρα (**Εικόνα 4**)¹²³.

Όλες οι μορφομετρικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από έναν ερευνητή¹²¹.



Εικόνα 3. Διατομή της αριστερής κοιλίας από την υπόλοιπη καρδιά, σε τμήματα πάχους 1 cm, κάθετα στον άξονα της κορυφής.



Εικόνα 4: Αποτύπωση τεμαχίων αριστερής κοιλίας με περιγεγραμμένες τις περιοχές μη επαναροής (κόκκινη) και υπό κίνδυνο (πράσινη και κόκκινη), για την ποσοτικοποίηση τους μέσω πλανιμέτρησης.

E. Στατιστική ανάλυση

1. Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Από μία προηγούμενη μελέτη, η ενδοφλέβια χορήγηση 4-ΧΛΔ είχε ως αποτέλεσμα 50-65% σχετική μείωση του μεγέθους του εμφράγματος.

Έτσι, υποθέσαμε ότι η ενδοστεφανιαία έγχυση του 4-ΧΛΔ θα οδηγούσε σε σχετική μείωση, κατά 50% του μεγέθους του εμφράγματος.

Για το πρωτόκολλο μεγάλων ζώων, υπολογίσαμε ότι ένα δείγμα 12 χοίρων ανά ομάδα θα επέτρεπε την ανίχνευση σχετικής μείωσης κατά 50% στο μέγεθος εμφράγματος σε ζώα με 4-ΧΛΔ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($50 \pm 20\%$ της AAR στην ομάδα ελέγχου έναντι $25 \pm 20\%$ της AAR στην ομάδα 4-ΧΛΔ με ισχύ 80% και $p = 0,05$).

Το μέσο μέγεθος εμφράγματος για την ομάδα ελέγχου και η τυπική απόκλιση του μεγέθους εμφράγματος υπολογίστηκαν με βάση τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης (χρησιμοποιώντας ένα παρόμοιο μεγάλο μοντέλο ζώου) από την ομάδα μας¹²¹.

2. Επεξεργασία δεδομένων

Τα αριθμητικά δεδομένα εκφράζονται ως μέση \pm τυπική απόκλιση στο κείμενο και μέση τιμή \pm τυπικό σφάλμα του μέσου στα σχήματα.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό PASW Statistics 19.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Συγκρίσεις μεταβλητών μεταξύ ομάδων διεξήχθησαν με τη δοκιμή t-test του Student ή με την ακριβή δοκιμασία του Fisher, ανάλογα με την περίπτωση. Το ζεύγος t-test χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις εντός ομάδας.

Τιμή p μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική¹²¹.

ΣΤ. Αποτελέσματα

1. Ανεπιθύμητα συμβάματα και θνησιμότητα

Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκαν είκοσι εννέα αγροτικοί χοίροι. Δύο ζώα πέθαναν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας του μυοκαρδίου (πριν από την τυχαιοποίηση) λόγω αρρυθμιών. Δεκατέσσερα ζώα τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα 4-ΧΛΔ και δεκατρία ζώα τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Ένα ζώο που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα 4-ΧΛΔ πέθανε κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης λόγω καρδιογενούς σοκ. Δύο ζώα (ένα στην ομάδα 4-ΧΛΔ και ένα στην ομάδα ελέγχου) δεν υπέστησαν επιτυχή επαναιμάτωση λόγω του σχηματισμού θρόμβου στον LAD, στο σημείο της απολίνωσης. Ένα ζώο που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα ελέγχου δεν υπέστη επιτυχή έγχυση βαφής (λόγω τεχνικής βλάβης) και αποκλείστηκε από την ανάλυση. Είκοσι τρία ζώα (δώδεκα τυχαιοποιημένα στην ομάδα 4-ΧΛΔ και έντεκα τυχαιοποιημένα στην ομάδα ελέγχου) συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση¹²¹.

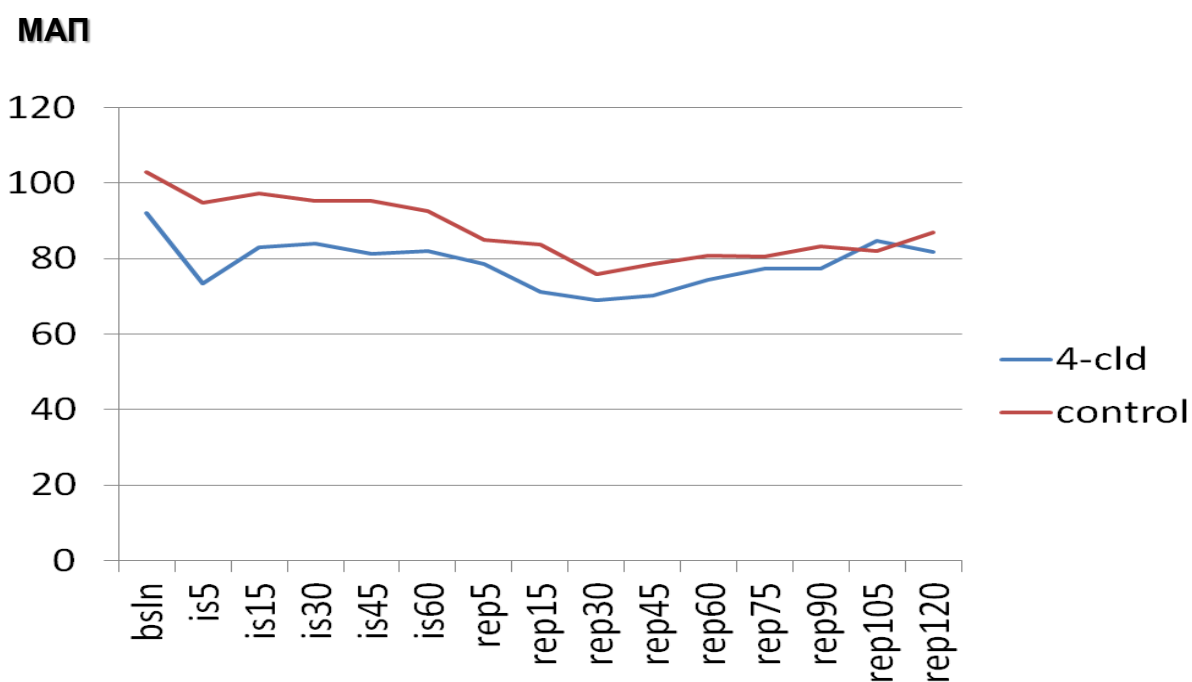
2. Αιμοδυναμικά αποτελέσματα

Η καρδιακή συχνότητα, η μέση αρτηριακή πίεση -ΜΑΠ (**Σχήμα 3**), η κεντρική φλεβική πίεση - CVP (**Σχήμα 4**), η πίεση ενσφήνωσης - PCWP (**Σχήμα 5**) και η αιματική ροή στον LAD (**Σχήμα 6**) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας (αμέσως πριν από την έγχυση 4-ΧΛΔ/φορέα) και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης (5 λεπτά μετά την έγχυση 4-ΧΛΔ/1).

Η ενδοστεφανιαία χορήγηση του 4-ΧΛΔ ήταν καλά ανεκτή από αιμοδυναμικής άποψης, όπως φαίνεται και από τις μετρήσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων (**Πίνακας 3**)¹²¹.

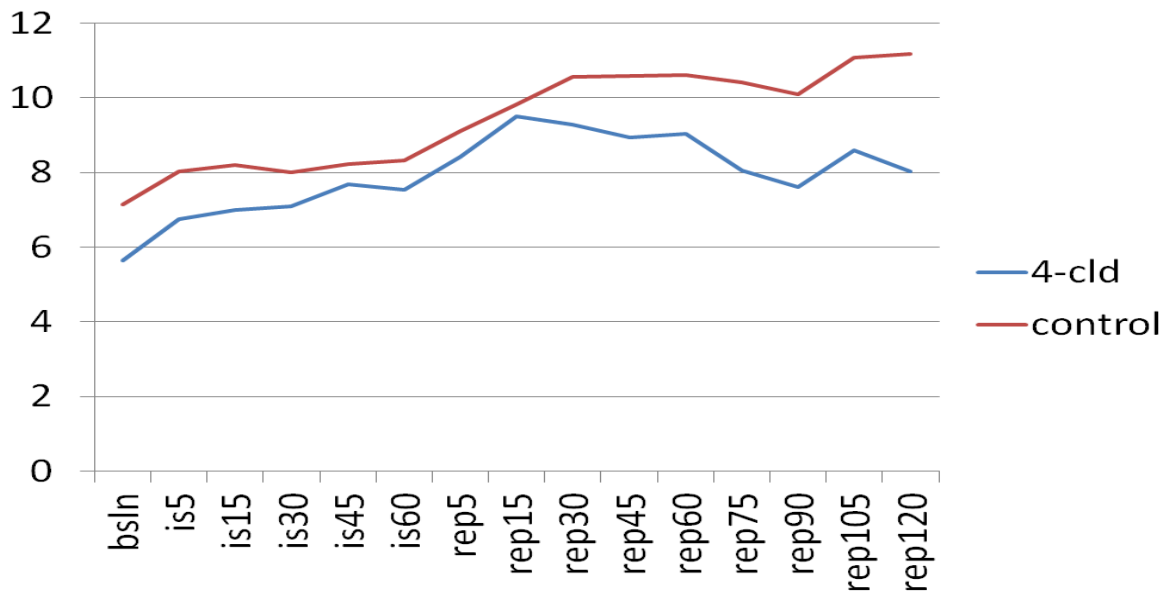
		4-CLD group	Control group	p value
Ischemia 55 min (prior to infusion)	MAP (mm Hg)	81 ± 19	92 ± 15	0.146
	RAP (mm Hg)	8 ± 4	8 ± 3	0.773
	PCWP (mm Hg)	15 ± 4	14 ± 4	0.655
	HR (bpm)	87 ± 18	84 ± 12	0.700
Reperfusion 5 min (after infusion)	MAP (mm Hg)	79 ± 17	84 ± 19	0.531
	RAP (mm Hg)	8 ± 4	9 ± 3	0.743
	PCWP (mm Hg)	18 ± 3	15 ± 3	0.126
	HR (bpm)	94 ± 19	87 ± 12	0.341
	LAD flow (mL/min)	52 ± 42	49 ± 17	0.868

Πίνακας 3: Μέση ΑΠ (MAP), πίεση δεξιού κόλπου (RAP), πίεση ενσφήνωσης (PCWP), καρδιακές σφύξεις (HR) και αιματική ροή στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (LAD flow) ακριβώς πριν την έγχυση και 5 λεπτά μετά την επαναιμάτωση.



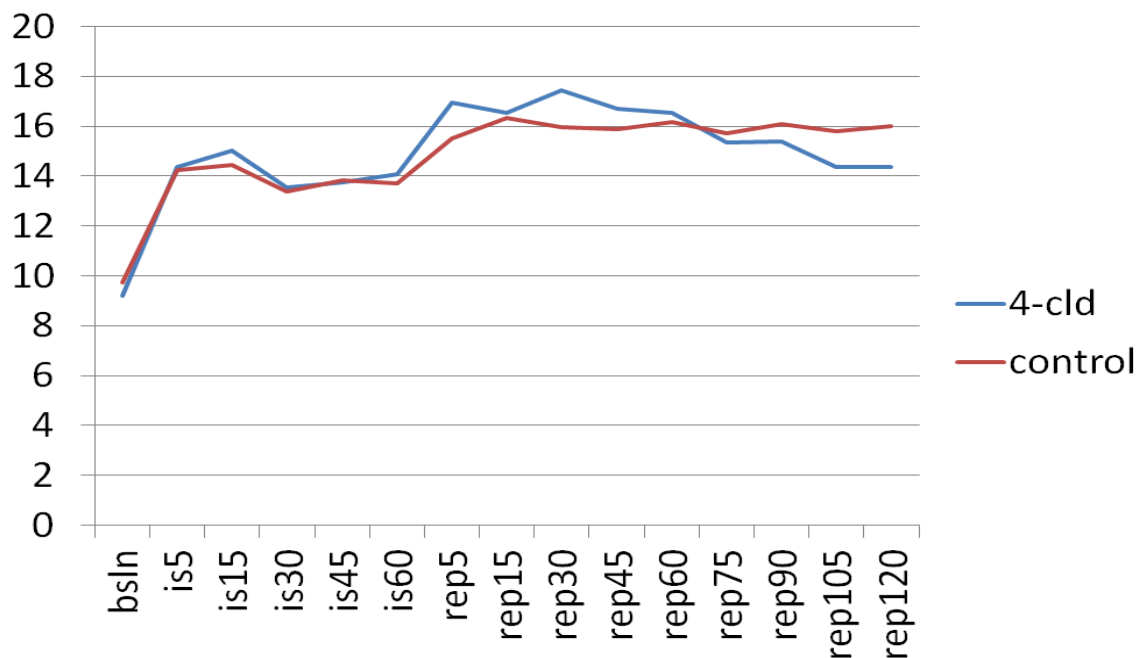
Σχήμα 3: Μέση αρτηριακή πίεση. Η έγχυση 4-ΧΛΔ έγινε καλά ανεκτή αιμοδυναμικά. Παρ' ότι οι βενζοδιαζεπίνες μειώνουν την ΑΠ, η μικρή ενδοστεφανιαία δόση δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την ΑΠ.

ΚΦΠ



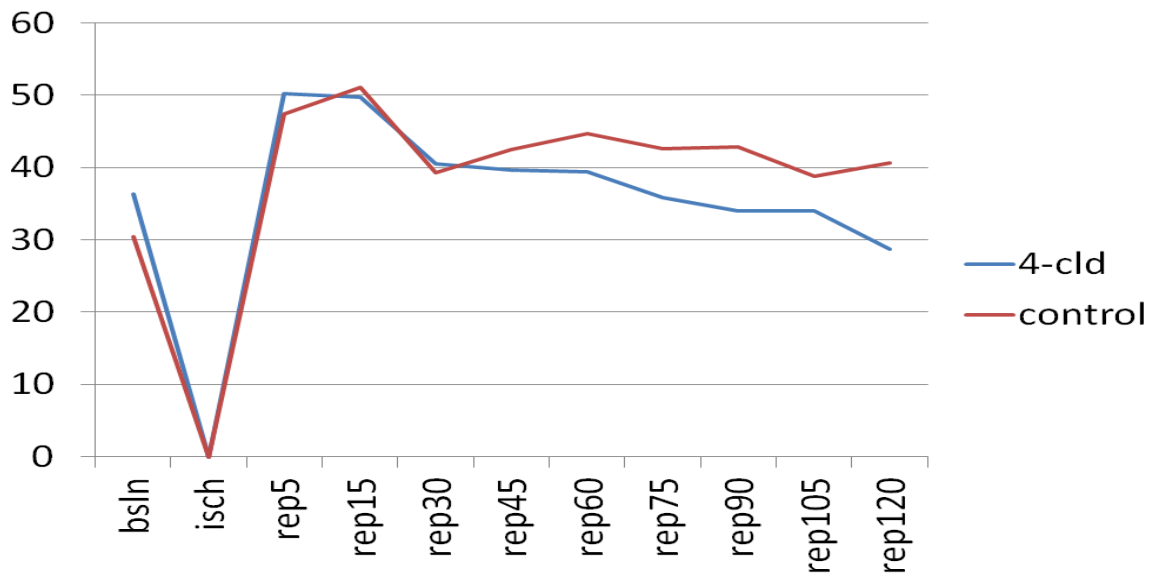
Σχήμα 4: Διακύμανση της κεντρικής φλεβικής πίεσης κατά τη διάρκεια του πειράματος (mmHg). Στενή παρακολούθηση της ΚΦΠ για διατήρηση σταθερού ενδαγγειακού όγκου και αναπλήρωση υγρών.

PCWP



Σχήμα 5: Πίεση ενσφήνωσης. Η άνοδος στην πίεση ενσφήνωσης είναι ενδεικτική της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης από το οξύ πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου, παρόμοια και για τις δύο ομάδες.

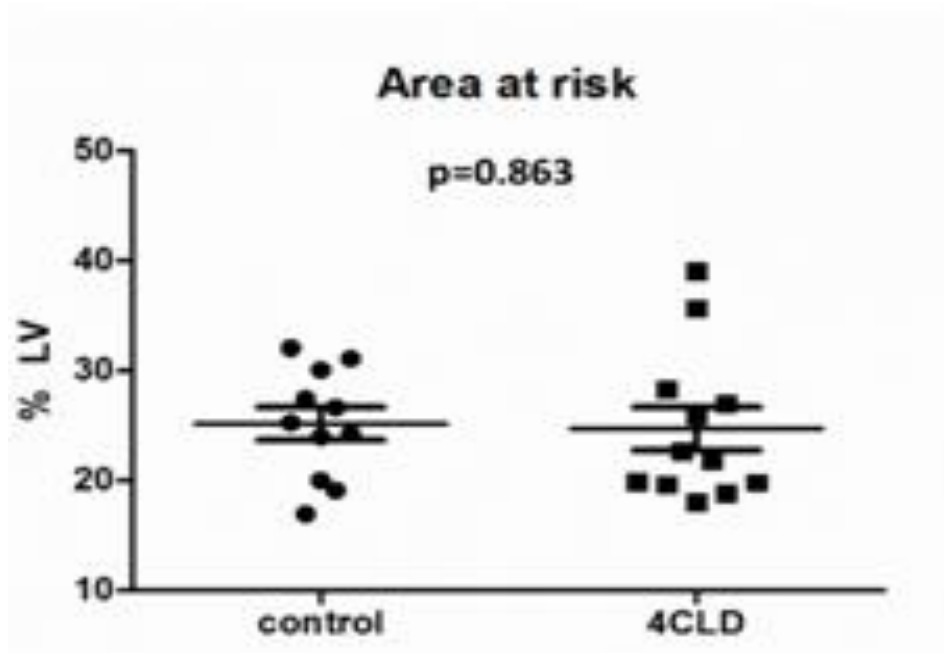
Ροή LAD



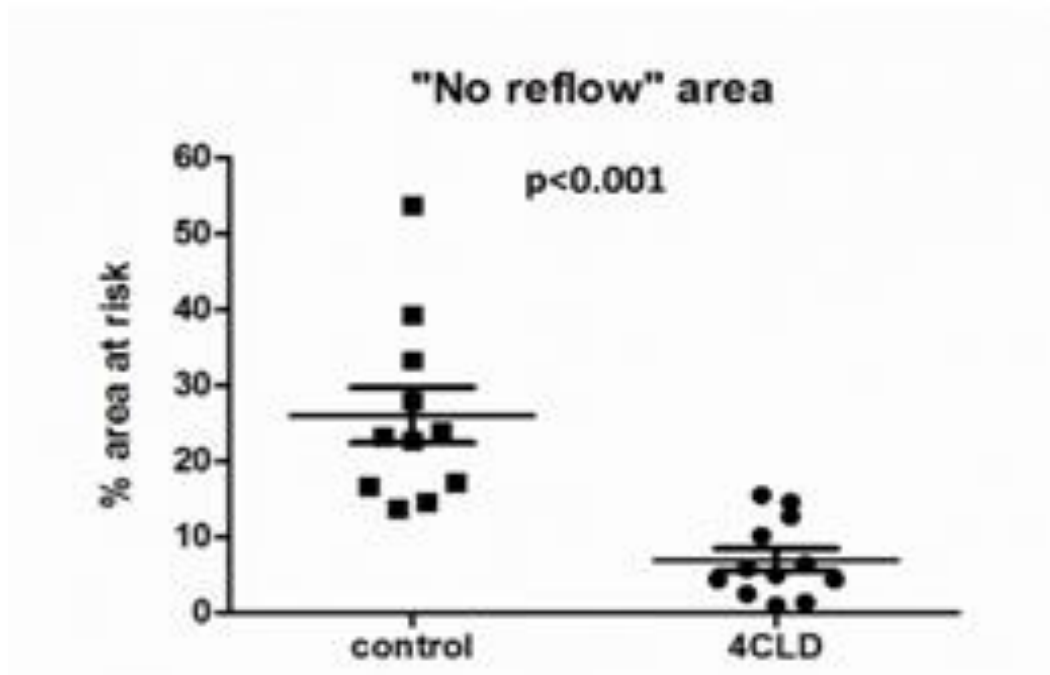
Σχήμα 6: Διακύμανση της αιματικής ροής στον πρόσθιο κατιόντα κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η ροή αυξήθηκε ικανοποιητικά (>50%) στην έναρξη της επαναιμάτωσης και στις δύο ομάδες, ενδεικτικό της ικανοποιητικής αποκατάστασης της ροής στην υπό κίνδυνο περιοχή.

3. Έκταση περιοχής μη επαναροής και μέγεθος εμφράγματος.

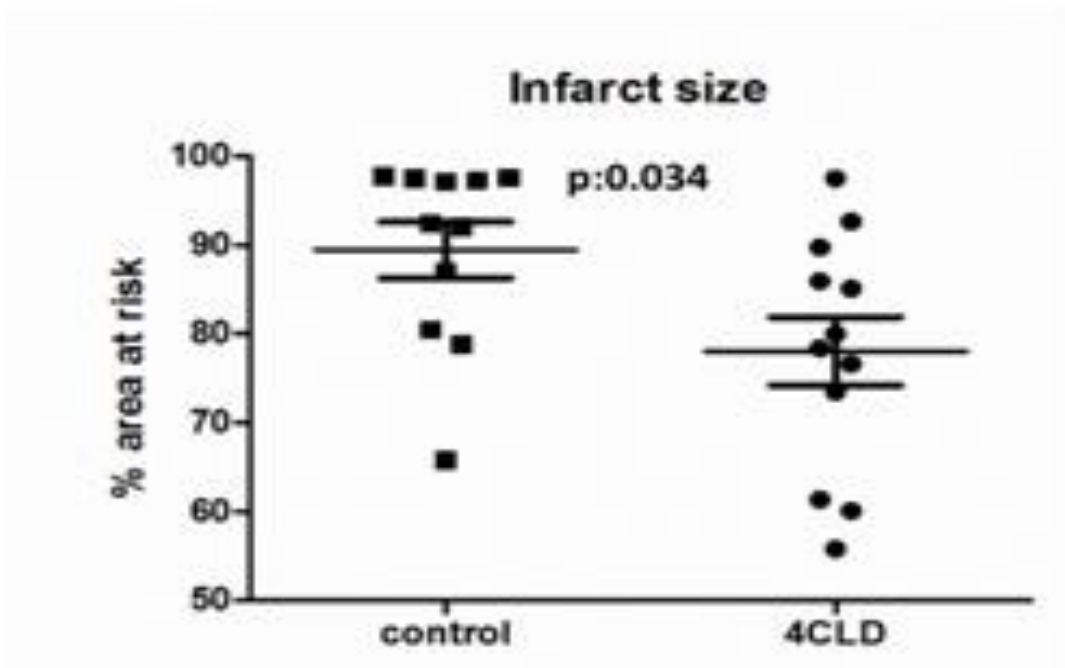
Η περιοχή υπό κίνδυνο δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης (4-ΧΛΔ: $24,7 \pm 6,8\%$ LV έναντι ομάδας ελέγχου: $25,2 \pm 5,0\%$ LV, $p = 0,86$) (**Σχήμα 7**). Η ενδοστεφανιαία χορήγηση του 4-ΧΛΔ οδήγησε σε σημαντική μείωση στην περιοχή μη επαναροής, η οποία εκτιμήθηκε σε 2 ώρες επαναιμάτωσης (ομάδα 4-ΧΛΔ: $7,0 \pm 5,0\%$ της περιοχής σε κίνδυνο έναντι της ομάδας ελέγχου: $26,1 \pm 12,1\%$, $p < 0,001$) (**Σχήμα 8**). Επιπλέον, η ενδοστεφανιαία χορήγηση του 4-ΧΛΔ είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του μεγέθους του εμφράγματος, η οποία εκτιμήθηκε σε 2 ώρες επαναιμάτωσης (ομάδα 4-ΧΛΔ: $78,0 \pm 13,3\%$ της περιοχής κινδύνου έναντι της ομάδας ελέγχου: $89,4 \pm 10,4\%$, $p = 0,034$) (**Σχήμα 9**).



Σχήμα 7: Έκταση υπό κίνδυνο περιοχής στις δύο ομάδες (ως ποσοστό του συνόλου της μυοκαρδιακής μάζας). Η ομάδα της 4-ΧΛΔ στις 2 ώρες επαναιμάτωσης δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές της υπό κινδύνου περιοχής σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Η υπό κίνδυνος περιοχή ήταν συγκρίσιμη και για τις δύο ομάδες ($p = 0,86$).



Σχήμα 8: Περιοχή μη επαναρροής στις δύο ομάδες (ως ποσοστό της υπό κίνδυνο περιοχής). Η ομάδα της 4-ΧΛΔ στις 2 ώρες επαναιμάτωσης εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση της περιοχής μη επαναρροής ($p <0,001$).



Σχήμα 9: Περιοχή έκτασης εμφράγματος στις δύο ομάδες (ως ποσοστό της υπό κίνδυνο περιοχής). Η ομάδα της 4-ΧΛΔ στις 2 ώρες επαναιμάτωσης, μείωσε σημαντικά (>10%), στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, την έκταση του εμφοάνματος ($\alpha = 0.034$).

Σε ένα υποσύνολο ζώων (7 ζώα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με 4-ΧΛΔ και 6 ζώα ελέγχου) αναλύθηκαν σειριακές καταγραφές ΗΚΓ για ανάλυση της ανύψωσης του τμήματος ST. Σε αυτό το υποσύνολο των ζώων, η οξεία καρδιοπροστατευτική δράση της ενδοστεφανιαίας χορήγησης 4-ΧΛΔ συνοδεύτηκε από μια ταχύτερη αποκατάσταση της ανύψωσης του διαστήματος ST. Στα 30 λεπτά μετά την επαναιμάτωση, η ανύψωση ST παρέμεινε μόνο στο 1/7 των ζώων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με 4-CLD, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου στην οποία υπήρχαν ισχαιμικές ΗΚΓ ανωμαλίες σε 6/6 ζώα ($p = 0,005$) (Πίνακας 4)¹²¹.

mm	4-CLD	control	p
Rep 15'	0,15 ± 0,17	0,625 ± 0,25	0,024
Rep 30'	0,05 ± 0,1	0,35 ± 0,1	<0,01

Πίνακας 4: Μέση απόκλιση από την ισοηλεκτρική γραμμή του διαστήματος ST.

Z. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη επιδιώξαμε να διερευνήσουμε εάν η σύνδεση των ΤΣΡΟ, μέσω της ενδοστεφανιαίας χορήγησης της 4-ΧΛΔ, επιφέρει καρδιοπροστατευτικές δράσεις σε ένα πειραματικό μοντέλο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε χοίρους.

Τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης μας είναι τα εξής:

α) παρουσιάζουμε, για πρώτη φορά, ότι η ενδοστεφανιαία έγχυση του 4-ΧΛΔ αμέσως μετά την επαναιμάτωση, οδηγεί σε οξεία εξασθένηση του φαινομένου μη επαναρροής, σε ένα μοντέλο ισχαιμίας- επαναιμάτωσης.

β) αξιολογούμε, για πρώτη φορά, τις γνώσεις μας στις επιδράσεις του 4-ΧΛΔ σε ένα κλινικά, σχετικά μεγάλο ζωικό μοντέλο (χοίρος), προκαλώντας έμφραγμα του μυοκαρδίου και αποδεικνύουμε ότι η ενδοστεφανιαία έγχυση του 4-ΧΛΔ, αμέσως πριν από την επαναιμάτωση είναι καλά ανεκτή, μειώνει το μέγεθος του εμφράγματος και εξασθενεί το φαινόμενο μη επαναρροής¹²¹.

Στη μελέτη των Obame et al., η χορήγηση της 4-ΧΛΔ σε ισχαιμούσες καρδιές αρουραίων, πριν ή κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης, μείωσε το μέγεθος του εμφράγματος και βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία, στην οξεία φάση. Η 4-ΧΛΔ παρείχε τις καρδιοπροστατευτικές της δράσεις μέσω μειωμένης απόπτωσης, βελτιωμένης οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και περιορισμένης διαπερατότητας της μεμβράνης¹²².

Στη μελέτη των Xiao et al., η χορήγηση 4-ΧΛΔ σε καρδιές αρουραίων που είχαν υποστεί διάχυση με Langendorff και υποβλήθηκαν σε ισχαιμία-επαναιμάτωση, αποδίδει αιμοδυναμικά οφέλη, βελτιωμένη καρδιακή λειτουργία και μειωμένη αρρυθμιογένεση¹²³.

Στη μελέτη του Paradis et al., η χορήγηση της 4-ΧΛΔ σε αρουραίους που υποβάλλονταν σε ισχαιμία-επαναιμάτωση, ανέστειλε το οξύ οξειδωτικό στρες, μειώνοντας κατά την επαναιμάτωση την παραγωγή οξυστερόλης μέσω περιορισμού της συσσώρευσης χοληστερόλης στα μιτοχόνδρια. Με τον τρόπο αυτό, η χορήγηση της 4-ΧΛΔ, παρέχει μείωση της βλάβης επαναιμάτωσης και βελτιωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία¹²⁴.

Οι προαναφερθείσες μελέτες καταδεικνύουν μια οξεία καρδιοπροστατευτική επίδραση μέσω της χορήγησης 4-ΧΛΔ στην φάση της ισχαιμίας, σε μοντέλα μικρών ζώων. Το κατά πόσον αυτό το οξύ αποτέλεσμα μεταφράζεται σε μακροπρόθεσμα οφέλη, παραμένει άγνωστο μέχρι σήμερα. Στην παρούσα μελέτη δείχνουμε ότι η ενδοστεφανιαία χορήγηση της 4-ΧΛΔ αμέσως μετά την επαναιμάτωση, παρέχει οξεία καρδιοπροστασία (εκδηλώνεται ως μείωση στην περιοχή μη επανααρροής).

Δείχνουμε ότι η ενδοστεφανιαία έγχυση της 4-ΧΛΔ αμέσως πριν από την επαναιμάτωση είναι ασφαλής, μειώνει το μέγεθος του εμφράγματος και εξασθενεί το φαινόμενο μη επανααρροής στην οξεία φάση. Παρότι δεν πραγματοποιήσαμε μακροχρόνια αξιολόγηση των μεγάλων ζώων, τόσο το αυξημένο μέγεθος του εμφράγματος, όσο και η αύξηση της περιοχής μη επανααρροής, έχουν συσχετιστεί με χρόνιες επιβλαβείς διαδικασίες, όπως η εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (LV), η ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμογένεση και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιακών επεισοδίων¹²⁵.

H. Περιορισμοί της μελέτης

Η μελέτη μας είχε κάποιους περιορισμούς. Κατά πρώτον, τα ζωικά μοντέλα του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, δεν μπορούν πιστά να αναπαράξουν την παθοφυσιολογία ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, το οποίο συνεπάγεται ρήξη μιας αθηροσκληρωτικής πλάκας.

Συγκεκριμένα, η απομακρυσμένη μικροεμβολή των θρόμβων, η οποία συμβάλλει στην ανάπτυξη του φαινομένου μη επανααρροής στην κλινική πράξη, δεν μπορεί να προσομοιωθεί από το μοντέλο μας. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία, ότι αρκετοί από τους μηχανισμούς στους οποίους βασίζεται η ανάπτυξη μικροαγγειακής απόφραξης σε πειραματόζωα υπάρχουν επίσης και στην κλινική πράξη.

Επιπλέον, η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε υγιή, νεαρά ζώα. Αυτό διαφέρει από την κλινική πράξη, που συνήθως περιλαμβάνει ηλικιωμένους ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες.

Τέλος, δεν πραγματοποιήσαμε μηχανιστικές μελέτες για να διερευνήσουμε τις φυσιολογικές οδούς, μέσω των οποίων η χορήγηση 4-ΧΛΔ ασκεί τα καρδιοπροστατευτικά της αποτελέσματα¹²¹.

Θ. Σύνοψη - Συμπεράσματα

Η ενδοστεφανιαία χορήγηση της 4-ΧΛΔ αμέσως πριν από την έναρξη της επαναιμάτωσης σε ένα μοντέλο χοίρου απέδωσε οξεία καρδιοπροστατευτική δράση, που εκδηλώθηκε ως μείωση στην έκταση του φαινομένου μη επαναρροής και του μεγέθους του εμφράγματος.

Τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα της μελέτης μας ,σε συνδυασμό με την τεχνικά-απλή εφαρμογή της (το 4-ΧΛΔ θα μπορούσε να εγχυθεί εύκολα στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής PCI) καθιστούν την ενδοστεφανιαία έγχυση του 4-ΧΛΔ μια ελκυστική θεραπευτική παρέμβαση στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, που αξίζει περαιτέρω διερεύνησης¹²¹.

V. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (SUMMARY)

Cardioprotective effects of intracoronary administration of 4-chlorodiazepam in small and large animal models of ischemia-reperfusion

Background: The Translocator Protein (TSPO) of the mitochondrial membrane has been recognized as a potential therapeutic target for mitigation of myocardial ischemia-reperfusion injury. Administration of 4-chlorodiazepam (4-CLD), a TSPO ligand, has been shown to confer acute cardioprotective effects in small animals; however, longterm studies and studies in clinically-relevant large animal models are lacking. In the present study we investigated a potential cardioprotective effect of intracoronary administration of 4-CLD in small and large animal models of ischemia-reperfusion.

Methods: Acute myocardial infarction was induced in 38 Wistar rats and 29 farm pigs by ligation of the left anterior descending coronary artery, followed by reperfusion. Animals were randomized to undergo intracoronary infusion of 2 μ M 4-CLD or vehicle just prior (pigs) or immediately after (rats) reperfusion. Infarcted rats were euthanized either after 1 h of reperfusion (for histological assessment of the “no reflow” area) or after 60 days (for serial evaluation of cardiac function and structure by echocardiography and assessment of infarct size). Infarcted pigs were euthanized after 2 h of reperfusion for histological assessment of infarct size and “no reflow” area.

Results: In infarcted rats, intracoronary infusion of 4-CLD resulted in acute reduction of the “no reflow” area and conferred durable long-term structural and functional benefits (reduction in infarct size, attenuation of adverse remodeling, improvement in global systolic function). In infarcted pigs, intracoronary infusion of 4-CLD was well tolerated from a hemodynamic standpoint and resulted in acute reduction in infarct size, reduction in “no reflow” area and more rapid resolution of ST-segment elevation.

Conclusions: In a rat model of myocardial infarction, intracoronary administration of 4-CLD attenuated the “no reflow” phenomenon and produced long-term structural and functional benefits. In a porcine model of myocardial infarction intracoronary administration of 4-CLD did not raise safety concerns and conferred acute cardioprotective effects.

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Third universal definition of myocardial infarction. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction *European Heart Journal* 2012; 33, 2551–2567
2. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2011; 32, 2999–3054
3. Falk, Erling; Bentzon, Jacob F. (15 Σεπτεμβρίου 2016). «New and Emerging Insights into the Pathobiology of Acute Myocardial Infarction». Στο: David A. Morrow. *Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier. σελίδες 22–33. ISBN 978-0-323-35943-6.
4. Fox, Keith A. A. (15 Σεπτεμβρίου 2016). «Management Principles in Myocardial Infarction». Στο: David A. Morrow. *Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier. σελίδες 139–153. ISBN 978-0-323-35943-6.
5. Gaziano, Thomas A.; Gaziano, J. Michael (15 Σεπτεμβρίου 2016). «Global Evolving Epidemiology, Natural History, and Treatment Trends of Myocardial Infarction». Στο: David A. Morrow. *Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier. σελίδες 11–21. ISBN 978-0-323-35943-6.
6. Morrow, David (15 Σεπτεμβρίου 2016). «Clinical Approach to Suspected Acute Myocardial Infarction». Στο: David A. Morrow. *Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier. σελίδες 55–65. ISBN 978-0-323-35943-6.

7. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah ASV, Paterson E, MacLeod M, Graham C, Walker S, Denvir MA, Fox KAA, Newby DE. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011;305:1210–1216.
8. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011;123:1367–1376.
9. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011;57:1146–1153.
10. Gaziano, Thomas A.; Gaziano, J. Michael (15 Σεπτεμβρίου 2016). «Global Evolving Epidemiology, Natural History, and Treatment Trends of Myocardial Infarction». Στο: David A. Morrow. *Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier. σελίδες 11–21. ISBN 978-0-323-35943-6.
11. MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna M-J, Jaffe AS. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem* 2006;52:812–818.
12. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011;123:1367–1376.

13. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011;57:1146–1153.
14. Gaziano, Thomas A.; Gaziano, J. Michael (15 Σεπτεμβρίου 2016). «Global Evolving Epidemiology, Natural History, and Treatment Trends of Myocardial Infarction». Στο: David A. Morrow. *Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier. σελίδες 11–21. ISBN 978-0-323-35943-6.
15. (15). WHO Fact sheet N8310, updated June 2011,
16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188-97.
17. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy
18. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677–1684.

19. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677–1684.
20. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892–1900.
21. Yudi MB, Ramchand J, Farouque O, Andrianopoulos N, Chan W, Duffy SJ, Lefkovits J, Brennan A, Spencer R, Fernando D, Hiew C, Freeman M, Reid CM, Ajani AE, Clark DJ; Melbourne Interventional Group. Impact of door-to-balloon time on long-term mortality in high- and low-risk patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016;224:72-78.
22. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute
23. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892–1900.
24. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation.* 2002;105(5):656-62.
25. Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart.* 2002;87(2):162-8
26. Reffelmann T, Kloner PA The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:359–372

27. Ames III A, Wright RL, Kowada M, et al. Cerebral ischemia, II: the no-reflow phenomenon. *Am J Pathol.* 1968;52:437–447.
28. Bates ER, Krell MJ, Dean EN, O'Neill WW, Vogel RA. Demonstration of 'no reflow' phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1986; 57:177-8.
29. Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart.* 2002;87(2):162-8
30. Majno G, Ames A III, Chiang J, et al. No reflow after cerebral ischaemia. *Lancet.* 1967;2:569–570.
31. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54(6):1496-508.
32. Willerson JT, Watson JT, Hutton I, et al. Reduced myocardial reflow and increased coronary vascular resistance following prolonged myocardial ischemia in the dog. *Circ Res.*1975;36:771–781.
33. Schofer J, Montz R, Mathey D. Scintigraphic evidence of the 'no-reflow' phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:593–8.
34. Wilson RF, Laxson DD, Lesser JR, White CW. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989;1:807–11.
35. Feld H, Lichstien E, Schachter J, Shani J. Early and late angiographic findings of the 'no-reflow' phenomenon following direct angioplasty as the primary treatment for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;123:782–4.
36. Piana RN, Paik GY, Moscucci M et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.

37. Ito H, Tomooka T, Sakai N et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-705.
38. Willerson JT, Powell WJ, Jr., Guiney TE, Stark JJ, Sanders CA, Leaf A. Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic myocardium after mannitol. *J Clin Invest.* 1971;51: 2989-2998.
39. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol* 2010;105:687–701.
40. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62:945–52.
41. Ehring T, Krajcar M, Baumgart D, Kompa S, Hummelgen M, Heusch G. Cholinergic and alpha-adrenergic coronary vasomotion [corrected] with increasing ischemia reperfusion injury. *Am J Physiol* 1995;268:H886–94.
42. Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 Apr; 52(4):873-82.
43. Reffelmann, T., & Kloner, R. A. Microvascular reperfusion injury: Rapid expansion of anatomic no reflow during reperfusion in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Sep;283(3):H1099-107
44. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 80:1846–1861, 1989
45. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269–75.

46. Reynolds JM, McDonagh PF Early in reperfusion, leukocytes alter perfused coronary capillarity and vascular resistance. *Am J Physiol* 1989; 256: H982–H989
47. Galiuto L, DeMaria AN, May-Newman K, Del BU, Ohmori K, Bhargava V, et al. Evaluation of dynamic changes in microvascular flow during ischemia-reperfusion by myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1096–101.
48. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, Kloner RA. No-reflow phenomenon persists long term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation* 2003;108:2911–7.
49. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart* 2003;89: 731–7.
50. Sheridan, D. J., Penroske, P. A., Sobel, B. E., Corr, P. B. Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischaemia and reperfusion in cats. *J Clin Invest* 1980; 65, 161-171 .
51. Chambers DE, Parks DA, Patterson G, Roy R, McCord JM, Yoshida S, Parmley LF, Downey JM Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17:145–152.
52. Sheridan, D. J., Penroske, P. A., Sobel, B. E., Corr, P. B. Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischaemia and reperfusion in cats. *J Clin Invest* 1980; 65, 161-171.
53. Villari B, Ambrosio G, Golino P, Ragni M, Focaccio A, Tritto I, Salvatore M, Chiarello M The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts. *Am Heart J* 1993; 125:11–23.

54. Golino P, Ragni M, Cirillo P, Avvedimento VE, Feliciello A, Esposito N, et al. Effects of tissue factor induced by oxygen free radicals on coronary flow during reperfusion. *Nat Med* 1996;2:35–40.
55. Shandelya SM, Kuppusamy P, Herskowitz A, Weisfeldt ML, Zweier JL. Soluble complement receptor type 1 inhibits the complement pathway and prevents contractile failure in the postischemic heart. Evidence that complement activation is required for neutrophil-mediated reperfusion injury. *Circulation* 1993;88:2812–26.
56. Mahaffey KW, Granger CB, Nicolau JC, Ruzylo W, Weaver WD, Theroux P, et al. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial. *Circulation* 2003;108:1176–83.
57. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2007;100:35–40.
58. Okamura A, Ito H, Iwakura K, et al. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:212-5.
59. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2005;2:13643.
60. Hoffmann R, Haager R, Arning J, et al. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *Am J Cardiol* 2003;92:10150-9.

61. Trantum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D'Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine. *Circ Res*. 1981;49:364-81.
62. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35.
63. Engler RL, Schmid-Schönbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol* 1983;111:98-111.
64. Ito BR, Schmid-Schönbein G, Engler RL. Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance. *Blood Cells* 1990;16:145-63.
65. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190:255-66.
66. Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ. Infarct size-reducing effect of nicorandil is mediated by the KATP channel but not by its nitrate-like properties in dogs. *Cardiovasc Res* 1996;32:274-85.
67. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol* 2004;99:90-3.
68. The TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932– 6.
69. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302–6.
70. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2383–9.

71. Grygier M, Araszkievicz A, Lesiak M, Janus M, Kowal J, Skorupski W, et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:1131–5.
72. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667–74.
73. Niccoli G, Giubilato S, Russo E, Spaziani C, Leo A, Porto I, et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008;29:1843–50.
74. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269–75
75. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215–23.
76. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1756–64.
77. Lund GK, Stork A, Saeed M, et al. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. *Radiology* 2004;232:49–57.
78. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling

and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):940-52

79. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:e506 –10.
80. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1215–23.
81. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667–74.
82. Hayat SA, Senior R. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J* 2008;29:299 –314.
83. Galiuto L, Garramone B, Scarà A, et al., AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:552–9.
84. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7.
85. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121–6.

- 86.** Valgimigli M, Campo G, Malagutti P, Anselmi M, Bolognese L, Ribichini F, et al. Persistent coronary no flow after wire insertion is an early and readily available mortality risk factor despite successful mechanical intervention in acute myocardial infarction: a pooled analysis from the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:51–62.
- 87.** Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:765–72.
- 88.** McGeoch R, Watkins S, Berry C, Steedman T, Davie A, Byrne J, et al. The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:715–22.
- 89.** Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107:2115–9.
- 90.** Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2383–9.
- 91.** Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 Sep;3(9):499-506.

92. Kim CB1, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation*. 1993;88:2426-36.
93. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, Kloner RA. No-reflow phenomenon persists long term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation* 2003;108:2911–7.
94. Young JJ, Cox DA, Stuckey T, et al. Prospective, multicenter study of thrombectomy in patients with acute myocardial infarction: the X-Tract AMI registry. *J Interv Cardiol* 2007;20:44-50.
95. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombusaspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:371-6.
96. Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, et al., REMEDIA Investigators. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1355-60.
97. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;358:557-67.
98. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
99. Iwakura K, Ito H, Kawano S, et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:534-9.
100. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients

with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:56–65.

- 101.** Zhao J, Yang Y, You S, Cui C, Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Int J Cardiol.* 2007;115:334-41.
- 102.** Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2154-9.
- 103.** Stoel MG, Marques KM, de Cock CC, Bronzwaer JG, von Birgelen C, Zijlstra F. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: a randomized placebo-controlled pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;7:283-9.
- 104.** Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1193-9.
- 105.** Petronio AS, De Carlo M, Ciabatti N, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J.* 2005;150:1015.
- 106.** Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation* 2008;118:49-57.
- 107.** Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537-46.

- 108.** Hillegass WB, Dean NA, Liao L, et al. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: Initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1335-43.
- 109.** Ohno Y, Minatoguchi S, Uno Y, et al. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the K(ATP) channel in rabbits. *Int J Cardiol.* 1997;62:181-90.
- 110.** Huang RI, Patel P, Walinsky P, et al. Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflow during percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 671-6.
- 111.** Λάζαρης Ν, Τσαγάλου, Ε, Χαρίτος Ε, Τσολάκης Η, Πιερράκος Χ, Μπάτζιου Χ, Μαρινάκης Σ, Νανάς Ι, Αναστασίου-Νανά Μ. Διαχρονική εξέλιξη της μικροαγγειακής απόφραξης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: ταχεία εξέλιξη του φαινομένου μη επαναρροής μετά από επαναιμάτωση στον χοίρο. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Αθηνών, Αθήνα, 2007
- 112.** Morin D, Musman J, Pons S, Berdeaux A, Ghaleh B. Mitochondrial translocator protein (TSPO): From physiology to cardioprotection. *Biochem Pharmacol.* 2016;105:1-13.
- 113.** James ML, Selleri S, Kassiou M. Development of ligands for the peripheral benzodiazepine receptor. *Curr Med Chem.* 2006; 13:1991-2001.
- 114.** Le Fur G, Vaucher N, Perrier ML, Flamier A, Benavides J, Renault C, Dubroeuq MC, Guérémy C, Uzan A. Differentiation between two ligands for peripheral benzodiazepine binding sites, [3H]RO5-4864 and [3H]PK 11195, by thermodynamic studies. *Life Sci.* 1983;33:449-57
- 115.** Li J, Xiao J, Liu Y, Zhang G, Zhang H, Liang D, Liu Y, Zhang Y, Hu Y, Yu Z, Yan B, Jiang B, Peng L, Zhou ZN, Chen YH. Mitochondrial benzodiazepine receptors mediate cardioprotection of estrogen against ischemic ventricular fibrillation. *Pharmacol Res.* 2009;60:61-67.

- 116.** Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-322.
- 117.** Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121–1135.
- 118.** Hervas A, de Dios E, Forteza MJ, et al. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:928.
- 119.** Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 85:1699–1705.
- 120.** Morin D, Musman J, Pons S, Berdeaux A, Ghaleh B. Mitochondrial translocator protein (TSPO): From physiology to cardioprotection. *Biochem Pharmacol*. 2016;105:1-13.
- 121.** Tsamatsoulis M, Kapelios CJ, Katsaros L, Vakrou S, Sousonis V, Sventzouri S, Michelinakis N, Perrea DN, Anastasiou-Nana M, Malliaras K. Cardioprotective effects of intracoronary administration of 4-chlorodiazepam in small and large animal models of ischemia-reperfusion. *Int J Cardiol*. 2016;224:90-95.
- 122.** Obame FN, Zini R, Souktani R, Berdeaux A, Morin D. Peripheral benzodiazepine receptor-induced myocardial protection is mediated by inhibition of mitochondrial membrane permeabilization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323:336-345.
- 123.** Xiao J, Liang D, Zhang H, Liu Y, Li F, Chen YH. 4'-Chlorodiazepam, a translocator protein (18 kDa) antagonist, improves cardiac functional recovery during postischemia reperfusion in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235:478-486.

- 124.** Paradis S, Leoni V, Caccia C, Berdeaux A, Morin D. Cardioprotection by the TSPO ligand 4'-chlorodiazepam is associated with inhibition of mitochondrial accumulation of cholesterol at reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2013;98:420-427.
- 125.** Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1992; 85:1699–1705.