

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VII ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Domenico Girelli & Roberto Corrocher

Ο παράγοντας πήξης VII, μια πρωτεΐση της σειράς που εξαρτάται από τη βιταμίνη K, παίζει πρωταρχικό ρόλο στην έναρξη της θρόμβωσης, η οποία χαρακτηρίζει τις περισσότερες οξείες εκδηλώσεις της στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής νόσου (ΣΝ), συμπεριλαμβανομένου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ). Το κυριότερο γεγονός που πυροδοτεί το ΕΜ είναι η αποκόλληση της αθηροσκληρωτικής πλάκας, με αποτέλεσμα την έκθεση στην αιματική κυκλοφορία ενός ιστικού παράγοντα και συγκεκριμένα μιας γλυκοπρωτεΐνης, που προέρχεται από όλα τα σημαντικά κύτταρα που διηθούν την πλάκα (λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα) και η οποία συσσωρεύεται κυρίως στον πλούσιο σε λιπίδια πυρήνα της πλάκας. Ο ιστικός παράγοντας συνδέεται σε αναλογία 1:1 με υψηλή συνάφεια με τον παράγοντα VII, ο οποίος κυκλοφορεί κυρίως ως ένα ανενεργό, 50-kDa, μονής αλυσίδας ζυμογόνο. Κατά τη σύνδεσή του με τον ιστικό παράγοντα, ο παράγοντας VII μετατρέπεται στην πλήρως ενεργή, διπλής αλυσίδας, μορφή (παράγοντας VIIa), με επακόλουθη ενεργοποίηση των παραγόντων IX και X, έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία θρομβίνης. Ο παράγοντας VIIa έχει κάποιες ιδιομορφίες όσον αφορά την κινητικότητά του και τις ρυθμιστικές ιδιότητες, οι οποίες υπογραμμίζουν το ρόλο του στην έναρξη της αρτη-

ριακής θρόμβωσης. Ο παράγοντας VIIa διατηρείται για αρκετό χρόνο στην κυκλοφορία έχοντας ως χρόνο ημίσειας ζωής τις 2,4 ώρες, ο οποίος είναι εντυπωσιακά μεγάλος σε σύγκριση με το χρόνο ημίσειας ζωής άλλων ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Ακόμη, σε αντίθεση με τα περισσότερα ένζυμα της πήξης του αίματος, τα οποία αναστέλλονται ταχέως στο πλάσμα από την αντιθρομβίνη III με την παρουσία ηπαρίνης, ο παράγοντας VIIa αναστέλλεται βραδέως κάτω από αυτές τις συνθήκες. Πρόσφατα, εντούτοις, έχει αποδοθεί στον επονομαζόμενο αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) κάποιος ρόλος στην αναστολή της ενεργοποίησης του παράγοντα X, η οποία ενεργοποίηση γίνεται με τη μεσολάβηση της αλληλεπίδρασης παράγοντα VIIa /ιστικού παράγοντα.

ΤΑ ΕΠΪΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VII ΚΑΙ Ο ΚΪΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΪΟΥ

Το ενδιαφέρον για τη σχέση μεταξύ του παράγοντα VII και της ΣΝ κινητοποιήθηκε από την ανακάλυψη της μελέτης Northwick Park Heart Study,

ότι τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VII σχετίζονται με θανατηφόρα εμφράγματα μυοκαρδίου (Meade και συν., 1986). Σ' αυτή την κλασική προοπτική μελέτη σε 1511 άνδρες ηλικίας από 40 έως 64 ετών κατά την είσοδό τους στη μελέτη, η αύξηση κατά 1 SD του παράγοντα VII του πλάσματος συσχετίστηκε με 62% αυξημένο κίνδυνο κατά τη διάρκεια των 5 ετών της έρευνας. Μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε σε κάποιες (Heinrich και συν., 1994; Redondo και συν., 1999) αλλά όχι σε όλες τις μελέτες πληθυσμών (population-based studies) (Folsom και συν., 1997; Smith και συν., 1997). Οι διαφορές στη μεθοδολογία του προσδιορισμού του παράγοντα VII προτάθηκαν ως εξήγηση αυτών των δυσαρμονιών. Η τεχνική, όμως, που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη Northwick Park Heart Study έχει περιγραφεί ως ιδιαίτερα ευαίσθητη.

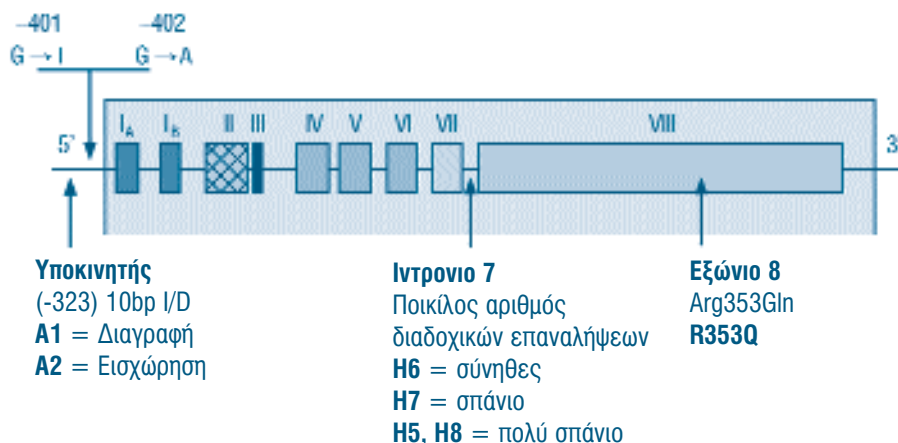
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VII

Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν τα επίπεδα στο πλάσμα του παράγοντα VII. Τα επίπεδα αυτά αυξάνονται με την ηλικία και την παχυσαρκία. Οι ορμόνες του φύλου παίζουν επίσης κάποιο ρόλο. Έχει παρατηρηθεί, ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα παράγοντα VII από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της ίδιας ηλικίας και ότι τα αντισυλληπτικά από του στόματος και η θεραπεία ορμονο-

κής υποκατάστασης σχετίζονται με μέτρια αύξηση των επιπέδων αυτών. Τα λίπη της δίαιτας και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος είναι επίσης σημαντικοί καθοριστές των επιπέδων του παράγοντα VII, αν και τα αποτελέσματά τους φαίνεται ότι εξαρτώνται σημαντικά από τα προγευματικά ή τα μεταγευματικά τους επίπεδα. Είναι αξιοσημείωτο, ότι αυτοί οι παράγοντες ερμηνεύουν μόνο μικρές αποκλίσεις των επιπέδων του παράγοντα VII. Αντίθετα, μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει, ότι γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για το 57 έως 63% της διακύμανσης των επιπέδων του παράγοντα VII (de Lange και συν., 2001).

ΓΕΝΕΤΙΚΉ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VII

Το ανθρώπινο γονίδιο για τον παράγοντα VII έχει έκταση 12,8 kb και εδράζεται στο χρωμόσωμα 13q34-qter, μόνο 2,8 kb πάνω από το γονίδιο του παράγοντα X. Αρκετές πολυμορφικές θέσεις έχουν αναγνωρισθεί (Εικ. 18-1, Πίνακας 18-1) να εμπλέκονται στη ρύθμιση των επιπέδων πλάσματος του γονιδιακού προϊόντος. Οι τρεις πιο κοινί πολυμορφισμοί που έχουν μελετηθεί εκτενώς είναι: (1) μια δεκαμερής ένθεση στη θέση-323 στην περιοχή 5' του υποκινητή (όπου το αλληλίο A1 αντιστοιχεί σε απουσία του δεκαμερούς και το αλληλόμορφο A2 στη ένθεση) (2) η αντικατάσταση της αργινίνης (R) από γλουταμίνη (Q) στο κωδικόνιο 353 (R353Q) στην καταλυτική περιοχή (εξώνιο 8) και (3) ένας ποικίλος αριθμός (πέντε έως οκτώ) από 37 bp (ζεύγη βάσεων) στην υπερμεταβλητή



Σχήμα 18-1 Συνήθεις πολυμορφισμοί του γονιδίου του παράγοντα VII.

Πίνακας
18-1

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΪ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΪΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VII

Όνομασία	Εντόπιση γονιδίου	Μετάλλαξη	Προτεινόμενος μηχανισμός λειτουργίας	Συχνότητα αλληλομόρφου
-323 A1/A2	Υποκινητής	Απουσία (A1 αλληλόμορφο) ή παρουσία (A2 αλληλόμορφο) μιας εισχώρησης δεκαμερούς (10 ζεύγη βάσεων) στη θέση -323 από την αρχή της μετάφρασης	Ελαττωμένη δραστηριότητα υποκινητή κατά 33% στο A2 αλληλόμορφο συγκριτικά με το A1	A2 αλληλόμορφο: απόκλιση από τη Βόρεια στη Νότια Ευρώπη (από 9,5% στη Νορβηγία σε 16% στην Ιταλία), 24,4% στους Ινδιάνους Gujarati, 32% στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας, 33% στους Αφροκαριβιανούς
-401G/T	Υποκινητής	Αντικατάσταση Τα με G στη θέση -401	Τροποποιημένη σύνδεση των πυρηνικών πρωτεϊνών στον υποκινητή, ελαττωμένη μεταγραφική δραστηριότητα σχετιζόμενη με το T αλληλόμορφο στη Σουηδία	-401T αλληλόμορφο: 9%
-402G/A	Υποκινητής	Αντικατάσταση Α με G στη θέση -402	Τροποποιημένη σύνδεση των πυρηνικών πρωτεϊνών στον υποκινητή, αυξημένη μεταγραφική δραστηριότητα σχετιζόμενη με το Α αλληλόμορφο	-402A αλληλόμορφο: 29% στη Σουηδία
IVS7	Υπερμεταβλητή περιοχή 4 του ιντρονίου 7	Ένας αριθμός ποικίλων διαδοχικών επαναλήψεων -37 ζευγών βάσεων (VNTR): 5 επαναλήψεις (H5), 6 επαναλήψεις (H6), 7 επαναλήψεις (H7), 8 επαναλήψεις (H8)	Διαφορική αποτελεσματικότητα της mRNA συρραφής	Από Βορρά προς Νότο απόκλιση στην Ευρώπη (H6 : από 73% στη Νορβηγία σε 62% στην Ιταλία) (H7 : από 24% στη Νορβηγία σε 35% στην Ιταλία). Άλλοι πληθυσμοί: H6 : 38% Εσκιμώοι της Γροιλανδίας, 72 % Αφροκαριβιανοί, H7 : 62% Εσκιμώοι της Γροιλανδίας, 28 % Αφροκαριβιανοί H5 , H8 : πολύ σπάνια αλληλόμορφα
R353Q	Εξώνιο 8	Αντικατάσταση της αργινίνης (R) από γλουταμίνη (Q) στο κωδικόνιο 353, προκαλούμενη από αντικατάσταση Α με G	Ελαττωμένη έκκριση του παράγοντα VII σχετιζόμενη με το Q αλληλόμορφο	Q αλληλόμορφο: Από Βορρά προς Νότο απόκλιση στην Ευρώπη: από 8,5% στη Νορβηγία σε 15% στην Ιταλία, 25% στους Ινδιάνους Gujarati, 29% στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας, 8,5% στους Αφροκαριβιανούς

περιοχή 4 του ιντρονίου 7 (IVS7), όπου το αλληλόμορφο α (το οποίο επίσης ονομάζεται Η7) αντιστοιχεί στην παρουσία εφτά μονομερών, το β (Η6) αντιστοιχεί στην παρουσία έξι μονομερών, το γ (Η5) στην παρουσία πέντε και το δ (Η8) στην παρουσία οκτώ μονομερών. Δύο επιπλέον πολυμορφισμοί του υποκινητή υπάρχουν στις θέσεις -401 (G αντί T) και -402 (G αντί A).

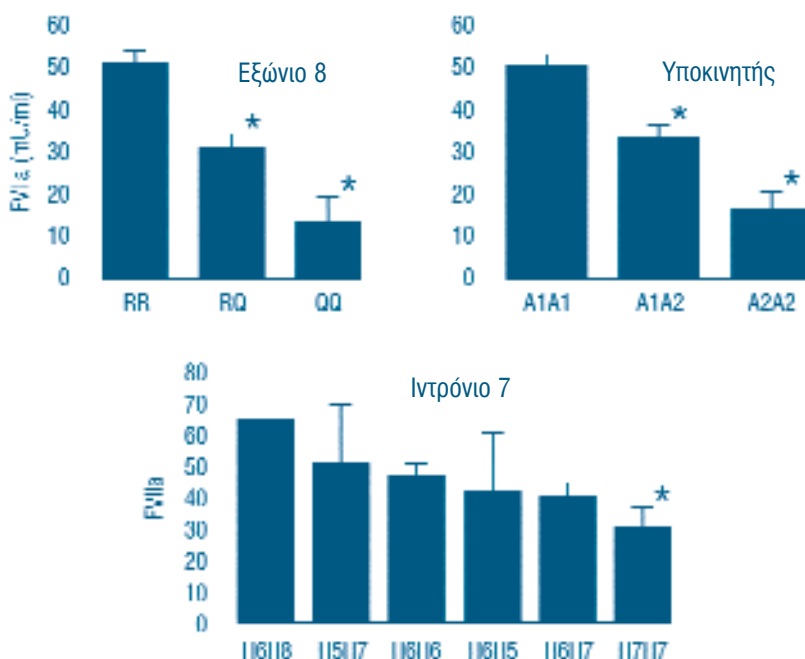
Η ΕΠΪΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΪΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΆΓΟΝΤΑ VII ΣΤΑ ΕΠΪΠΕΔΑ ΠΛΆΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΆΓΟΝΤΑ VII

Μελέτες πληθυσμών έχουν δείξει, ότι οι πολυμορφισμοί A1/A2, R353Q και IVS7 είναι υπεύθυνοι για το 30% της ποικιλότητας των επιπέδων του παράγοντα VII (Bernardi και συν., 1997). Είναι αξιοσημείωτο, ότι αρκετές μελέτες συσχέτισης γονότυπου-φαινοτύπου έδειξαν ξεκάθαρα, ότι τα σπάνια αλληλόμορφα του κάθε πολυμορφισμού (π.χ. A2, Q και Η7) σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα του παράγοντα VII, υποδηλώνοντας πιθανή προστατευτική δράση έναντι του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε μια πρόσφατη μελέτη (Girelli και συν., 2000), τα μέσα επίπεδα του παράγοντα

VIIa ήταν 66% χαμηλότερα στα άτομα με A2A2 σε σχέση με τα A1A1 και 72% χαμηλότερα στα άτομα με QQ σε σχέση με τα RR, ενώ οι ετεροζυγώτες είχαν ενδιάμεσα επίπεδα. Αναφορικά στον πολυμορφισμό IVS7, τα άτομα με γονότυπο Η7Η7 είχαν 37% χαμηλότερα μέσα επίπεδα παράγοντα VIIa από τα άτομα με το συχνότερο γονότυπο Η6Η6 (Εικ. 18-2).

Έχουν περιγραφεί σημαντικές διαφορές στη γεωγραφική κατανομή των γονότυπων του παράγοντα VII και η συχνότητα των αλληλομόρφων που σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα παράγοντα VII φαίνεται να ποικίλει σύμφωνα με το διαφορετικό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου στους πληθυσμούς. Για παράδειγμα, η συχνότητα του A2 αλληλομόρφου του υποκινητή είναι μικρότερη (περίπου 9%) στη Βόρεια Ευρώπη, όπου η επίπτωση του εμφράγματος είναι μεγάλη, σε σύγκριση με τη συχνότητα στη Νότια Ευρώπη (περίπου 15%), όπου ο κίνδυνος του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι σχετικά χαμηλός.

Η σχετική επίδραση των ανωτέρω πολυμορφισμών στα επίπεδα του παράγοντα VII δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως, αφού κανένας από αυτούς δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι λειτουργικός. Μελέτες σε διαμολυσμένα κύτταρα COS έδειξαν παρόμοια έκφραση του 353R του παράγοντα VII



Σχήμα 18-2 Επίπεδα πλάσματος του FVIIa σε 396 άτομα, σύμφωνα με τους πολυμορφισμούς του γονιδίου του FVII.

και του 353Q στο κυτταρόλυμα, αλλά χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα VII 353Q στο μέσο της καλλιέργειας, υποδηλώνοντας ότι η σημειακή μετάλλαξη στο εξώνιο 8 μπορεί να ελαττώσει την αποτελεσματικότητα της έκκρισης της πρωτεΐνης. Άλλοι έδειξαν, ότι οι πολυμορφισμοί A1/A2 του υποκινητή ελάττωναν το ρυθμό της μεταγραφής με επακόλουθη μείωση της σύνθεσης του παράγοντα VII. Η εκτίμηση της συνεισφοράς των Q και A2 αλληλομόρφων στην ποικιλότητα των επιπέδων του παράγοντα VII περιπλέκεται από την παρουσία μιας ισχυρής ανισορροπίας σύνδεσης μεταξύ αυτών των δύο πολυμορφισμών, με ένα βαθμό συσχέτισης αλληλομόρφων >80%. Αφ' ετέρου, η φαινοτυπική ανάλυση ατόμων στα οποία δεν υπήρχε σύζευξη A2 και Q, έδειξε ανεξάρτητη συμβολή εκάστου αλληλομόρφου στην ελάττωση του παράγοντα VII. Πρόσφατα, έχει προταθεί ανεξάρτητη συμβολή και για τον πολυμορφισμό IVS7, μέσω διαφορετικής αποτελεσματικότητας της mRNA συρραφής (Pinotti και συν., 2000). Επιστρέφοντας στους πολυμορφισμούς του υποκινητή, έχει βρεθεί ότι τόσο οι -401, όσο και -402 πολυμορφισμοί επηρεάζουν δραστικά τις δεσμευτικές ιδιότητες των πυρηνικών πρωτεϊνών και μεταβάλλουν τη μεταγραφική δραστηριότητα *in vitro*. Το σπάνιο -401T αλληλόμορφο, το οποίο παρουσίασε πλήρη σύνδεση με το αλληλόμορφο A2, συσχετίστηκε με ελαττωμένη μεταγραφή και ελαττωμένα επίπεδα παράγοντα VII στο πλάσμα. Αντίθετα, το σπάνιο αλληλόμορφο -402A αύξησε τη μεταγραφική δραστηριότητα και συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα παράγοντα VII στο πλάσμα.

Τέλος, έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις περιβαλλοντικών παραγόντων και γονιδίων π.χ. ότι μια γονοτυπικά-ειδική επίδραση των τριγλυκεριδίων στα επίπεδα του παράγοντα VII στο πλάσμα αποτελεί συσχέτιση που περιορίζεται στους φορείς του R αλληλομόρφου του πολυμορφισμού R353Q. Εν τούτοις, αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες.

ΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΪ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΪΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VII ΚΑΙ Ο ΚΊΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΌ ΝΌΣΗΜΑ

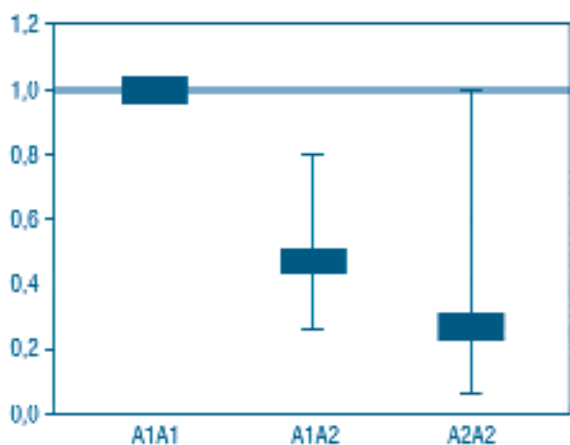
Η επιβεβαιωμένη συσχέτιση συγκεκριμένων αλληλομόρφων του γονιδίου του παράγοντα VII με ε-

λαττωμένα επίπεδα του παράγοντα αυτού στο αίμα καθιστά τα συγκεκριμένα αλληλόμορφα ως πιθανούς προστατευτικούς παράγοντες έναντι του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έως τώρα το θέμα αυτό παραμένει ανοιχτό προς συζήτηση εξ' αιτίας των διαφορετικών αποτελεσμάτων, που έχουν προκύψει από δημοσιευμένες μελέτες. Το γεγονός αυτό δεν αποτελεί έκπληξη. Στην πραγματικότητα, είναι ο κανόνας για τους πολυμορφισμούς των υποψηφίων γονιδίων για ΣΝ. Διάφοροι λόγοι υπάρχουν για τις ασυμφωνίες αυτές. Η ΣΝ είναι μια σύνθετη νόσος, στην οποία εμπλέκονται πολλοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες και η οποία έχει πολλούς διαφορετικούς φαινοτύπους. Στην πράξη, η ετερογένεια των κριτηρίων επιλογής ασθενών και μαρτύρων καθώς και των κλινικών εκβάσεων (end-points) (π.χ. έμφραγμα, σταθερή ή ασταθής στηθάγχη, αρτηριοσκλήρωση των στεφανιαίων αποδεδειγμένη ή όχι αγγειογραφικά, εξέλιξη της νόσου), συχνά καθιστούν αδύνατη τη σύγκριση μεταξύ των διαφόρων μελετών. Η καταγεγραμμένη διαφορά στη συχνότητα των πολυμορφισμών του γονιδίου του παράγοντα VII μεταξύ των διαφορετικών εθνικών ομάδων αποτελεί μια ακόμη πιθανή ερμηνεία. Τέλος, η προγνωστική ισχύς των πολυμορφισμών σε ατομικό επίπεδο μπορεί επίσης να ποικίλει μεταξύ πληθυσμών σε αναλογία με τις διαφορές στο συνολικό επιπολασμό των κλασσικών παραγόντων κινδύνου και τις διαφορές στην αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και γονιδίων.

Μια πρώτη Ιταλική μελέτη 165 ατόμων με οικογενές έμφραγμα του μυοκαρδίου και 225 μαρτύρων έδειξε, ότι η ομοζυγωτία για το Q αλληλόμορφο συνδέεται με ισχυρή και στατιστικά σημαντική προστασία έναντι του εμφράγματος [λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) (OR) 0,08 με 95% όρια αξιοπιστίας (CI) από 0,01 έως 0,9] (Iacoviello και συν., 1998). Άλλες μελέτες σε ασθενείς στη βόρεια Ευρώπη απέτυχαν να ανακαλύψουν κάποια επίδραση του πολυμορφισμού R353Q στην επικινδυνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Doggen και συν., 1998; Lane και συν., 1996). Περαιτέρω, μια μελέτη στην Αυστραλία (Wang και συν., 1997) δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού R353Q και της αγγειογραφικά στοιχειοθετούμενης βαρύτητας της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Βέβαια, είναι βιολογικά πιθανό, ότι ο παράγοντας VII δεν επηρεάζει την ανά-

πτυξη της στεφανιαίας αρτηριοσκλήρωσης, αλλά μόνο τις θρομβωτικές επιπλοκές π.χ. το έμφραγμα. Μια πιο πρόσφατη μελέτη (Girelli και συν., 2000) διερεύνησε τρεις πολυμορφισμούς του γονιδίου του παράγοντα VII (A1A2, R353Q και IVS7) σε 444 Ιταλούς με στεφανιογραφική επιβεβαίωση ευρημάτων. Όταν έγινε σύγκριση μεταξύ ασθενών με ή χωρίς στεφανιαία νόσο, κανείς από τους πολυμορφισμούς δε συσχετιζόταν με τον αθηροσκληρωτικό φαινότυπο. Εκτός από αυτό, η μελέτη αυτή επικεντρώθηκε και σε ένα ειδικό ερώτημα, που είναι συχνό στην κλινική πράξη: Γιατί ορισμένοι ασθενείς δεν παθαίνουν έμφραγμα παρά την ύπαρξη στεφανιογραφικά επιβεβαιωμένης σοβαρής ΣΝ; Στην πραγματικότητα, στην ομάδα ασθενών με σοβαρή νόσο πολλών αγγείων, υπήρχαν πολλοί ετεροζυγώτες και ομοζυγώτες για τα αλληλόμορφα A2 και Q μεταξύ των ατόμων χωρίς έμφραγμα σε σύγκριση με αυτούς με έμφραγμα μυοκαρδίου. Ο προσαρμοσμένος OR για έμφραγμα μυοκαρδίου στους ασθενείς με γονότυπο A1A2 ή RQ ήταν 0,47 (95% CI, 0,27 έως 0,81) (Εικ. 18-3). Με άλλα λόγια, καθένα από αυτά τα δύο αλληλόμορφα συσχετιζόταν με περίπου 50% μείωση του κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου.

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη βρήκε ελαττωμένο κίνδυνο κατά τη διάρκεια του στεφανιαίου καθετηριασμού σε φορείς του αλληλομόρφου Q σε έ-



Σχήμα 18-3 Κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σοβαρή, πολυαγγειακή ΣΝ, διαστρωμένων ανάλογα με το γονότυπο του υποκινητή του παράγοντα VII. Η επίδραση είναι κλιμακούμενη: η ομοζυγωτία και η ετεροζυγωτία για το αλληλόμορφο A2 ελάττωσε τον κίνδυνο 71% και 53% αντίστοιχα. Λόγος πιθανοτήτων (95% όρια αξιοπιστίας) προσαρμοσμένος για φύλο, κάπνισμα κτλ by multiple logistic regression

να πληθυσμό 666 ασθενών με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη ΣΝ (Mrozikiewicz και συν., 2000). Στο σύνολό τους, τα έως τώρα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν, ότι τουλάχιστο για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με ΣΝ π.χ. με στεφανιογραφικά αποδεδειγμένη νόσο πολλών αγγείων και/ή ομοιογενές εθνικό υπόβαθρο, οι γονιδιακοί δείκτες του παράγοντα μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη του κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών. Βέβαια, θα πρέπει να τίθεται υπόψη και το γεγονός, ότι όλα τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα αφορούν σε μελέτες συσχετίσεων, οι οποίες περιορίζονται από το σχεδιασμό «ασθενής-μάρτυρας». Τα ανωτέρω αποτελέσματα χρειάζεται να επιβεβαιωθούν από προοπτικές μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Επί του παρόντος, κάθε πρακτική χρήση -των ανωτέρω- στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΝ, θα ήταν πρώιμη. Εντούτοις, είναι αξιοσημείωτο, ότι υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ενός πιθανού οφέλους από τη χορήγηση μικρής δόσης αντιπηκτικών από του στόματος σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακό επεισόδιο. Για παράδειγμα, η έρευνα Thrombosis Prevention Trial έδειξε, ότι η χαμηλή δόση βαρφαρίνης (μέσο INR 1,47) μείωσε ανεξάρτητα το ποσοστό των θανάτων λόγω ΣΝ σε άνδρες υψηλού κινδύνου (The Medical Research Council's General Practice Research Framework Investigators, 1998). Χαρακτηριστικά, τα σχετικά χαμηλά επίπεδα του παράγοντα VII, ως αποτέλεσμα της θεραπείας με μικρές δόσεις βαρφαρίνης, ουσιαστικά επικάλυπταν τα επίπεδα που σχετίζονται με τους προστατευτικούς γονότυπους του παράγοντα VII. Αυτή η φαρμακευτική προσέγγιση θα μπορούσε να περιοριστεί στους ασθενείς με μη προστατευτικούς γονότυπους (π.χ. A1A1 ή RR). Αυτοί με τους προστατευτικούς γονότυπους μπορούν να εξαιρεθούν λόγω της μικρής πιθανότητας οφέλους και λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Έτσι, σε ένα μελλοντικό φαρμακογενετικό σενάριο, ο γενετικός έλεγχος για δείκτες που αφορούν τον παράγοντα VII, θα μπορούσε να βοηθήσει να ταυτοποιηθούν ομάδες ασθενών με ΣΝ, οι οποίες θα έχουν πιθανό όφελος από την εφαρμογή διαφόρων θεραπειών.

ΟΙ ΤΡΟΠΟΝΪΝΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΪΩΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΚΤΪΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΌΓΝΩΣΗΣ

Allan S. Jaffe

Η χρήση των βιοχημικών εξετάσεων στην εκτίμηση της πιθανής βλάβης του μυοκαρδίου, είναι μέρος του διαγνωστικού εξοπλισμού εδώ και 50 χρόνια. Η ανάπτυξη των δεικτών τροπονίνης βελτίωσε σημαντικά τις ικανότητες σε αυτόν τον τομέα. Το παράδειγμα που χρησιμοποιήθηκε για χρόνια με λιγότερο ευαίσθητους και μικρότερης διάρκειας ζωής δείκτες, υφίσταται τώρα γρήγορη αλλαγή. Αν προσθέσουμε στο γεγονός αυτό και την αυξημένη εξειδίκευση των δεικτών τροπονίνης, προκύπτει μια επανάσταση στον τρόπο εκτίμησης των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Σύντομα, οι δείκτες τροπονίνης θα αντικαταστήσουν τα ισοένζυμα της κρεατινικής κινάσης, που περιέχουν δύο υποομάδες, την Μ και την Β (MB-CK), και θα αποτελέσουν τους δείκτες εκλογής για την εκτίμηση πιθανής καρδιακής βλάβης.

ΒΑΣΙΚΉ ΒΙΟΛΟΓΪΑ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΙΝΪΩΝ

Υπάρχουν τρεις καρδιακές τροπονίνες: τροπονίνες I (cTnI), T (cTnT) και C (cTnC). Η cTnC δεν έχει καρδιακή εξειδίκευση και οι cTnI και cTnT είναι τα τελικά προϊόντα μοναδικών γονιδίων ειδικών για την καρδιά και, επομένως, έχουν υψηλή καρδιακή εξειδίκευση.

ΘΉΜΑΤΑ ΕΞΕΙΔΪΚΕΥΣΗΣ

Η ιστική εξειδίκευση έχει αποδειχθεί επαρκώς για την cTnI η cTnI δεν ανευρίσκεται σε οποιονδήποτε ιστό παρά μόνο στο μυοκάρδιο, συμπεριλαμβανομένων και ιστών που εκτιμήθηκαν κατά τη νεογνική ανάπτυξη. Αυτή η τελευταία παρατήρηση εί-

ναι σημαντική, καθώς πρωτεΐνες που εκφράζονται κατά τη διάρκεια της νεογνικής ανάπτυξης συχνά επανεκφράζονται ως απάντηση σε ιστική βλάβη. Όταν δοκιμάζονται σοβαρά κατεστραμμένοι σκελετικοί μύες με ειδικά αντισώματα της cTnI, δεν ανευρίσκεται αυτή η καρδιακή μορφή τροπονίνης. Αυτά τα στοιχεία στηρίζουν τις κλινικές μελέτες που απέτυχαν να βρουν cTnI στο αίμα ασθενών με σοβαρή οξεία ή χρόνια βλάβη σκελετικών μυών, όταν δεν συνυπάρχει καρδιακή νόσος.

Η cTnT είναι πιο περίπλοκη. Η καρδιακή ισομορφή εκφράζεται στους σκελετικούς μύες κατά τη διάρκεια της νεογνικής ανάπτυξης και επανεκφράζεται όταν υπάρχει ιστική βλάβη. Κατά τύχη, οι ισομορφίες που επανεκφράζονται δεν ανιχνεύονται με τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στις σύγχρονες κλινικές τεχνικές (Ricchinti και συν., 1998).

ΘΉΜΑΤΑ ΕΥΑΙΣΘΗΣΪΑΣ

Οι τροπονίνες υπάρχουν σε δύο δεξαμενές. Υπάρχει μία δεξαμενή που απελευθερώνεται πρώιμα και ονομάστηκε «κυτοσολική», η οποία συνεισφέρει περίπου 5% της cTnT και 3% της cTnI. Αυτό είναι χονδρικά ισοδύναμο με την ποσότητα της MB-CK στο κυτταροδιάλυμα. Το κύριο κλάσμα της πρωτεΐνης συντίθεται στη συσταλτική συσκευή. Οι συνολικές ποσότητες τροπονίνης είναι από δεκατρείς έως δεκαπέντε φορές μεγαλύτερες από την ποσότητα της MB-CK.

Η μορφή της τροπονίνης που απελευθερώνεται σχετίζεται με αυτές τις δεξαμενές. Η πρώιμη απελευθέρωση συμβαίνει την ίδια στιγμή με την MB-CK από την πρώιμα απελευθερωμένη δεξαμενή.

Παρά το γεγονός ότι αυτή η δεξαμενή είναι ισοδύναμη με τη δεξαμενή για την MB-CK, έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα επίπεδα και μεγαλύτερα ποσοστά κέρδους από την αλλαγή – και, επομένως, μεγαλύτερα επίπεδα ευαισθησίας. Άρα, οι δείκτες της τροπονίνης είναι πιο ευαίσθητοι για τη διάγνωση της καρδιακής βλάβης.

Η δεξαμενή της τροπονίνης που συντίθεται στη συσταλτική συσκευή, απελευθερώνεται πιο αργά. Επομένως, τα υψηλά επίπεδα τροπονίνης μετά από καρδιακή βλάβη, παραμένουν για πολύ καιρό, παρά τη γρήγορη κάθαρση, λόγω της συνεχούς απελευθέρωσης, καθώς αναγεννάται η περιοχή που έχει υποστεί τη βλάβη. Τα υψηλά επίπεδα τροπονίνης παραμένουν τουλάχιστον για 6 έως 8 ημέρες και συχνά πολύ περισσότερο. Δεν φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ της παραμονής των υψηλών τιμών τροπονίνης και του μεγέθους του εμφράγματος, του τύπου του εμφράγματος (Q ή non-Q) ή του τύπου της θεραπείας.

Ο συνδυασμός τη μεγάλης ευαισθησίας και των παρατεταμένων αυξήσεων, εξηγεί γιατί οι αυξήσεις των τροπονινών μπορούν να ανιχνευθούν με μεγαλύτερη επιτυχία, όχι μόνο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, αλλά και σε ασθενείς που έχουν υποστεί διάφορες άλλες προσβολές.

ΘΈΜΑΤΑ ΑΝΑΛΎΣΕΩΝ (ΤΕΧΝΙΚΏΝ)

Για την cTnT, η αρχική ανάλυση χρησιμοποίησε ένα αντίσωμα στη θέση που ονομάζεται tagged, το οποίο είχε κάποια – μικρού βαθμού – διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τους σκελετικούς μύες. Αυτό οδήγησε σε ψευδώς θετικές αυξήσεις. Μια νέα ανάλυση με πιο ειδικά αντισώματα ελάττωσε τον αριθμό των αυξήσεων που παρατηρήθηκαν.

Πρόσφατα, προέκυψε το θέμα των προβλημάτων των αναλύσεων για την cTnI. Αρκετή ποσότητα τροπονίνης απελευθερώνεται από το μυοκάρδιο με τη μορφή συμπλόκων (ή συμπλεγμάτων). Άρα, η διάταξη των αντισωμάτων και η ικανότητά τους να ανιχνεύσουν αυτά τα σύμπλοκα και επιπλέον την ελεύθερη cTnI, είναι καθοριστικής σημασίας. Ορισμένες διατάξεις αντισωμάτων δεν ανιχνεύουν όλες τις μορφές, οδηγώντας σε διάφορα αποτελέσματα. Επιπλέον, δεν είναι σαφές, αν οι επίτοποι που ανιχνεύονται από ορισμένα από αυτά τα αντισώματα, μπορούν να διασπαστούν στο αίμα ή στο μυοκάρδιο. Ετερότοπα αντισώμα-

τα (αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών, που χρησιμοποιούνται για να γίνουν τα μονοκλωνικά αντισώματα με τα οποία γίνεται η ανίχνευση) έχουν αναφερθεί και θέματα τεχνικής σχετικά με τις ίνες ινώδους οδηγούν σε ανησυχίες για τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα των αναλύσεων.

Για να οριστεί η κλίμακα των αναφορών χρησιμοποιήθηκαν αρκετές τιμές. Η ανάλυση της cTnT ξεκίνησε χρησιμοποιώντας το όριο της ανίχνευσης ως μη φυσιολογικό και παρέμεινε σε αυτήν την τιμή, παρά την ανάπτυξη περισσότερο ευαίσθητων μεθόδων. Η ανάλυση της cTnI, χρησιμοποίησε το αρχικό όριο της ανιχνευσιμότητας – μια υποτιθέμενη φυσιολογική κλίμακα – ή τιμές που σχετίζονται με τις αυξήσεις της MB-CK. Στην πραγματικότητα, όταν δεν υπάρχει καρδιακή βλάβη, οι τιμές της τροπονίνης θα έπρεπε να μην ανιχνεύονται με τις περισσότερες κλινικές αναλύσεις. Άρα, οποιαδήποτε ανύψωση δεν είναι φυσιολογική σε αυτήν την περίπτωση. Χρησιμοποιώντας αυτό το κριτήριο μπορεί να βρει κανείς ανωμαλίες, που είναι δύσκολο να ερμηνευτούν σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας υψηλότερες τιμές μπορεί να ελαττωθεί η ευαισθησία.

Αναλύσεις point-of-care είναι διαθέσιμες και για την cTnT και για την cTnI, αν οι χρόνοι αντιστροφής του εργαστηρίου είναι ακατάλληλοι.

ΧΡΉΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΏΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΉ ΠΡΆΞΗ (ΔΕΞ ΠΊΝΑΚΑ 19-1) Οξεία ισχαιμική καρδιοπάθεια

Παλιότερα, οι αυξήσεις των βιολογικών δεικτών θεωρούνταν, από ορισμένους, συνώνυμες με ισχαιμικό μηχανισμό ή βλάβη. Αυτό προφανώς δεν ισχύει. Ένα σημαντικό θέμα που τίθεται σε αυτήν την περίπτωση είναι, αν ένας ασθενής που παρουσιάζει ισχαιμικά συμπτώματα, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές και αυξήσεις της τροπονίνης, αλλά όχι της MB-CK, θα θεωρηθεί ότι έχει εμφραγμα ή ασταθή στηθάγχη με κάποιο βαθμό νέκρωσης. Επειδή ο μηχανισμός της βλάβης είναι παρόμοιος, είναι πιθανό ότι, με το πέρασμα του χρόνου, όλοι αυτοί οι ασθενείς θα θεωρείται ότι έχουν κάποιο βαθμού καρδιακή βλάβη, λόγω ισχαιμίας. Στη συνέχεια μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλινικές πληροφορίες για να εξακριβωθεί η πρόγνωση.

Πίνακας
19-1

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ένδειξη	Σχόλιο
Για να προσδιοριστεί αν υπάρχει καρδιακή βλάβη όταν υπάρχει ταυτόχρονη βλάβη των σκελετικών μυών (π.χ. μετεγχειρητικά μετά από τραυματισμό, στους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση)	Εκμεταλλεύεται τη βελτιωμένη ευαισθησία των μετρήσεων τροπονίνης
Για να διαγνωστεί το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	Θα πρέπει να είναι πιο ακριβές, είναι πιο ευαίσθητο, ιδιαίτερα πολύτιμο αργά μετά το επεισόδιο
Για να οριστεί μια ομάδα κινδύνου με έμφραγμα μυοκαρδίου	Αυξήσεις στο πρώτο δείγμα προαναγγέλλουν μία κακή νοσοκομειακή και μακροχρόνια πρόγνωση
Για να οριστεί μια ομάδα κινδύνου με ασταθή στηθάγχη	Αυξήσεις κατά την εισαγωγή ή κατά τη διάρκεια των 8-12 ωρών, προσδιορίζουν μία ομάδα υψηλού κινδύνου
Για να διαγνωσθεί το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς που παρουσιάζονται με θωρακικό (προκάρδιο / άλγος) και μη διαγνωστικό ΗΚΓ	Σαφώς αποτελεσματική το μείζον θέμα είναι η κατάλληλη τιμή αναφοράς. Με χαμηλά όρια, οι δείκτες έχουν υψηλή ακρίβεια γρήγορα, αλλά παρατηρούνται πολλές αυξήσεις που είναι δύσκολο να ερμηνευτούν
Ασθενείς μετά από καρδιομετατροπή ή εκτομή (εξαίρεση), με περικαρδίτιδα ή καρδιακό τραυματισμό (μώλωπα)	Οποιαδήποτε καρδιακή βλάβη θα προκαλέσει αυξήσεις
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Οι αυξήσεις μπορεί να μην οφείλονται στην στεφανιαία νόσο
Υπέρταση	Οι αυξήσεις μπορεί να μην οφείλονται στην στεφανιαία νόσο
Μυοκαρδίτιδα	Εξέταση εκλογής αν η νόσος είναι ενεργός
Νεφρική ανεπάρκεια	Οι αυξήσεις είναι καρδιακής αιτιολογίας ορισμένες είναι πιθανώς δευτερεύουσες του μη φυσιολογικού μεταβολισμού λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας
Ακραία (υπερβολική) άσκηση	Ανάμικτα στοιχεία

ΟΞΥ ΈΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Με τις τεχνικές για τις τροπονίνες που διαθέτουμε επί του παρόντος, οι τιμές της τροπονίνης ξεπερνάνε το ανώτερο όριο της φυσιολογικής διακύμανσης, περίπου στον ίδιο χρόνο με τις τιμές της MB-CK (ξεκινώντας από 4 έως 6 ώρες). Όλοι οι ασθενείς έχουν αυξήσεις μετά από 8 έως 12 ώρες. Τα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η cTnT, ενώ είναι ελαφρώς βαρύτερη από την cTnI (μοριακά βάρη 33500 και 23500 αντίστοιχα), απελευθερώνεται λίγο νωρίτερα. Οι τιμές φθάνουν στο υψηλότερο σημείο τους περίπου σε 24 ώρες και για τη cTnT, έχει περιγραφεί ένα δεύτερο σημείο αιχμής (peak) σε ορισμένους ασθενείς (Katus HA και συν., 1991). Οι αυξήσεις παραμένουν στους περισσότερους ασθενείς για τουλάχιστον 6 έως 8 ημέρες και μπορεί να υπάρχουν μέχρι και 2 έως 3 εβδομάδες.

Αυτό επιτρέπει να γίνεται η επανομαζόμενη αναδρομική διάγνωση (retrospective diagnosis) του οξέος εμφράγματος. Οι τροπονίνες αντικαθιστούν τα ισοένζυμα LD γι' αυτόν τον σκοπό.

Με την επαναδιοχέτευση, η έξοδος της τροπονίνης στο πλάσμα επιταχύνεται. Φαίνεται ότι η παραμονή των αυξήσεων δεν επηρεάζεται.

Οι τιμές που βρίσκονται κάτω από την καμπύλη της τροπονίνης σχετίζονται με μέτρα όπως το κλάσμα εξώθησης. Δεδομένων των διαταραχών που προκαλούνται από τις διαφορετικές θεραπείες (επαναδιοχέτευση έναντι της έλλειψης), η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν τιμές αιχμής για την εκτίμηση του μεγέθους του εμφράγματος –όπως με τη MB-CK– είναι υποκειμενική, στην καλύτερη περίπτωση.

Οι πρώιμες αυξήσεις των επιπέδων της τροπονίνης έχουν προγνωστική σημασία σε ασθενείς με

οξύ έμφραγμα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με το γεγονός ότι οι αυξήσεις της τροπονίνης χρειάζονται χρόνο για να εμφανιστούν και οι ασθενείς που παρουσιάζονται αργά επωφελούνται λιγότερο από την οξεία επιθετική παρέμβαση. Ωστόσο, ήταν δύσκολο να αποδοθεί ολοκληρωτικά μόνο σε αυτό το φαινόμενο ο διπλασιασμός, σχεδόν, της θνητότητας (Ohman EM και συν., 1996).

Αυτοί οι ασθενείς φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο με το χρόνο. Η θνητότητα και η αναλογία επεισοδίων μετά από οξύ έμφραγμα είναι διαφορετική μεταξύ των ασθενών που είχαν αρχικές αυξήσεις της τροπονίνης και αυτών που δεν εκδήλωσαν αυξήσεις (Stubbs P. και συν., 1996).

Οι δείκτες τροπονίνης είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε σύνθετες κλινικές καταστάσεις, όπου οι αυξήσεις της MB-CK μπορεί να οφείλονται σε βλάβη των σκελετικών μυών. Έτσι, οι αυξήσεις βελτιώνουν τη δυνατότητα της διάγνωσης της περιεχειρητικής καρδιακής βλάβης σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση (Guest TM, 1995). Στην τελευταία ομάδα, η ένδειξη καρδιακής βλάβης είναι απόκρυφη και βραχυπρόθεσμα αναγγέλλει μία κακή πρόγνωση.

Ασταθής στηθάγχη

Επί του παρόντος, είναι σαφές ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ασταθή στηθάγχη, αλλά χωρίς αυξημένη MB-CK, έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, είτε κατά την εισαγωγή, είτε κατά τις πρώτες 8 έως 12 ώρες της νοσηλείας. Μερικές από αυτές τις αυξήσεις αντανακλούν σε γεγονότα που συνέβησαν μέρες πριν την εισαγωγή, αλλά, κυρίως, αντανακλούν στην αυξημένη ευαισθησία των τροπονινών. Χονδρικά, 30% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη εκδηλώνονται με αυτόν τον τρόπο. Οι αυξήσεις της τροπονίνης προαναγγέλλουν τον αυξημένο κίνδυνο για επόμενα επεισόδια, συμπεριλαμβανομένης και της θνητότητας (Antman EM και συν., 1996, Galvani M, 1997, Hamm CW και συν., 1992). Γενικά, όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της τροπονίνης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος (Antman EM και συν., 1996).

Τα άτομα είναι πιο επιρρεπή στο να έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, αν έχουν ασταθή στηθάγχη και αλλαγή του διαστήματος ST. Η αλλαγή του ST-διαστήματος, θεωρήθηκε ότι είναι ένας «τοποτηρητής» για την αυξημένη προπνηκτική

δραστηριότητα. Επιπλέον, αυτή η συσχέτιση υποστηρίζεται από ανατομικές ενδείξεις και από μία ενισχυμένη απάντηση σε παράγοντες όπως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και η abciximab.

Η εξέταση των ασθενών με θωρακικό άλγος για έμφραγμα του μυοκαρδίου

Αυτό είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα, γιατί τα ποσοστά των επεισοδίων σε ασθενείς με μη καρδιακό θωρακικό πόνο είναι τόσο χαμηλά, που ακόμη και η αύξηση των τροπονινών σε ένα μικρό υποσύνολο, μπορεί να προαναγγείλει κάτι σοβαρό βραχυπρόθεσμα. Ωστόσο, η ανίχνευση των ασθενών που κινδυνεύουν για επόμενα επεισόδια, μπορεί να επιτευχθεί εύκολα, χρησιμοποιώντας τους δείκτες τροπονίνης. Ο Hamm και οι συνεργάτες του εκτίμησαν περισσότερους από 700 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με θωρακικό άλγος, χωρίς να έχουν ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) αλλαγές (Hamm και συν., 1997). Οι τιμές πάνω από το επίπεδο ανιχνευσιμότητας (ένα ευαίσθητο κριτήριο) θεωρήθηκαν μη φυσιολογικές. Όλοι οι ασθενείς που είχαν κίνδυνο εμφάνισης επόμενων επεισοδίων, ανιχνεύθηκαν με τις αυξήσεις της τροπονίνης (Hamm και συν., 1997). Επιπρόσθετα, χρησιμοποιώντας αυτό το ευαίσθητο όριο, οι αυξήσεις της τροπονίνης ήταν συγκρίσιμες με τους πρώιμους δείκτες της καρδιακής βλάβης (π.χ. μυοσφαιρίνη και ισομορφές της MB-CK) και μπορούσαν να συμπεριλάβουν ή να αποκλείσουν την καρδιακή βλάβη μέσα σε 6 ώρες. Το πρόβλημα με αυτή τη στρατηγική είναι ότι υπάρχουν άτομα με ελάχιστες αυξήσεις, για τις οποίες η διαλογή είναι δύσκολη, επειδή δεν υπάρχει μία κατανοητή παθοφυσιολογία της καρδιακής βλάβης. Για να βρεθούν οι κατάλληλες οριακές τιμές για χρήση στην καθημερινή πράξη, χρειάζεται περαιτέρω διευκρίνηση.

Άλλες ΑΥΞΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΩΝ

Εξαιτίας της μεγάλης ευαισθησίας των τροπονινών και της παραμονής των αυξήσεων για μεγάλο διάστημα μετά τα επεισόδια, ανιχνεύεται ένας μεγάλος αριθμός μικρών αυξήσεων. Ορισμένες από αυτές, οφείλονται σε προβλήματα της τεχνικής,

Οι τροπονίνες στη διάγνωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και στην εκτίμηση της πρόγνωσης

τα οποία θα βελτιωθούν με τις νεότερες επαναλήψεις των δοκιμών. Ωστόσο, δεδομένης της αυξημένης ευαισθησίας των τροπονινών, είναι πιθανό, ότι ένας σημαντικός αριθμός ατόμων θα έχει καρδιακή βλάβη πιο εύκολα ανιχνεύσιμη από ποτέ άλλοτε και θα πρέπει να μεριμνηθεί, ώστε να μην αποκλειστούν τέτοια άτομα από την κλινική εκτίμηση και/ή φροντίδα.

Η μη ισχαιμική καρδιακή βλάβη θα έπρεπε να οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα

Τόσο οι διαδικασίες της καρδιομετατροπής όσο και της καρδιακής κατάλυσης αυξάνουν μέτρια τις τιμές της τροπονίνης. Παρόμοια, οι ασθενείς με σοβαρή περικαρδίτιδα, τοξικές αντιδράσεις σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. 5 –Φλουορο-ουρακίλη) και καρδιακό τραυματισμό –καθώς και ασθενείς μετά από επέμβαση καρδιάς– θα έχουν όλοι αυξημένα επίπεδα τροπονίνης.

Υποκλινική λανθάνουσα στεφανιαία νόσος

Η έλλειψη ευαισθησίας της στεφανιογραφίας στην ανίχνευση στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια. Έτσι, είναι κατανοητό ότι ορισμένοι ασθενείς που παρουσιάζονται κλινικά σαν να έχουν ισχαιμική βλάβη, θα μπορούσαν να έχουν τέτοια βλάβη παρά τη φυσιολογική στεφανιογραφία. Επιπλέον, επειδή οι τροπονίνες είναι πιο ευαίσθητες, οι αυξήσεις της τροπονίνης, που αποδείχθηκαν με τα ευρήματα της νέκρωσης σε αυτοψία, μπορούν να εμφανιστούν χωρίς αλλαγές στο ΗΚΓ, νέα τοπική δυσλειτουργία ή αυξήσεις άλλων βιολογικών δεικτών. Άρα, ο αποκλεισμός της ισχαιμικής αιτιολογίας των αυξήσεων της τροπονίνης, που στηρίζεται στη φυσιολογική στεφανιογραφία, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με κάποια σύνεση

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα τροπονινών κατά την οξεία αντιρρόπηση και, ορισμένες φορές, κατά τη διάρκεια της χρόνιας αντιρρόπησης.

Οι αυξήσεις μπορεί να αντιπροσωπεύουν επεισόδια που σχετίζονται με ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο. Αφ' ετέρου, υπάρχουν πληροφορίες που υποδεικνύουν ότι η αυξημένη πίεση του τοιχώματος των αγγείων και το ευπαθές υπενδοκάρδιο θα μπορούσαν να ευθύνονται για την καρδιακή βλάβη σε αυτούς τους ασθενείς. [Επειδή η στεφανιαία διαταραχές δεν διαγιγνώσκονται σε τέτοιους ασθενείς, διατυπώθηκε η ιδέα ότι οι αυξήσεις των τροπονινών μπορεί να είναι εσφαλμένες.]

Σοβαρή υπέρταση

Αυτή είναι μια άλλη περίπτωση στην οποία παρατηρήθηκαν αυξήσεις των τροπονινών. Είναι γνωστό ότι το υπενδοκάρδιο είναι ευπαθές για ισχαιμική βλάβη, ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Δεδομένων των υψηλών ενδοκοιλιακών πιέσεων, της αυξημένης πίεσης του τοιχώματος και της ελαττωμένης αιματικής ροής ανά γραμμάριο του μυοκαρδίου προς το υπενδοκάρδιο, οι μεγάλες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσαν να βλάψουν το υπενδοκάρδιο. Η παθοφυσιολογική σημασία αυτών των αυξήσεων πρέπει να προσδιοριστεί, αλλά και πάλι, οι αυξήσεις μπορεί να μη είναι ψευδώς θετικές.

Μυοκαρδίτις

Η μυοκαρδίτις ήταν εξαιρετικά δύσκολο να διαγνωσθεί τα προηγούμενα χρόνια λόγω της αδυναμίας ανίχνευσης της νέκρωσης, η οποία μπορούσε να λείπει από τη βιοψία. Όταν οι αυξήσεις της cTnT χρησιμοποιούνται για να ανιχνευθεί η νέκρωση και η ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιείται για να ανεβρεθούν μη φυσιολογικές δεξαμενές λεμφοκυττάρων, τότε τεκμηριώνεται μεγαλύτερη συχνότητα λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας (Lauer B και συν., 1997).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Αρχικά, υπήρχε η σκέψη ότι οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, έχουν ψευδείς αυξήσεις των τροπονινών και ιδιαίτερα της cTnT. Πρόσφατα, ανοσοϊστοχημικά στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι αυτές οι αυξήσεις είναι πιθανώς καρδιακής αιτιολογίας.

Αυτό συμφωνεί με τη μεγάλη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και τις γνωστές επιδράσεις του μη φυσιολογικού περιβάλλοντος μεταβολισμού της νεφρικής ανεπάρκειας στη μετακίνηση των πρωτεϊνών των μυών.

Υπερβολική άσκηση

Τα στοιχεία μετά από υπερβολική άσκηση έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των τροπονινών μετά από μαραθώνιους δρόμους, αλλά αναφέρθηκαν κάποιες αυξήσεις σε ορισμένες μελέτες με υπέρ-άσκηση (τρίαθλο). Οι αυξήσεις αναφέρονται συνήθως σε συνδυασμό με τοπικές διαταραχές στην κινητικότητα του τοιχώματος, υποδεικνύοντας καρδιακή αιτιολογία. Υπάρχουν μόνο λίγα παραδείγματα για το πώς οι αυξήσεις των δεικτών τροπονίνης μπορεί να είναι θετικές, παρά ψευδώς θετικές. Οι καρδιοτοξίνες που δεν είχαν εκτιμηθεί παλαιότερα, οι παροδικές ιογενείς λοιμώξεις, ο τραυματισμός της καρδιάς και άλλα παρόμοια, μπορούν όλα να ανιχνευθούν

με τις αυξήσεις των τροπονινών. Θεωρώντας αυτές τις αυξήσεις ψευδώς θετικές, χάνεται η ευκαιρία να οριστεί μια νέα παθοφυσιολογία για να κατανοήσουμε τη σημασία τους.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΈς ΚΑΤΕΥΘΎΝΣΕΙς

Έχουν αναπτυχθεί νέες, πιο ευαίσθητες αναλήψεις των τεχνικών τροπονίνης. Αυτές οι δοκιμές ανιχνεύουν ακόμα και ελάχιστες αυξήσεις των τροπονινών. Επίσης με αυτές τις τεχνικές, τα φυσιολογικά άτομα έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα cTnT και cTnI. Ωστόσο, οι αυξήσεις που είναι σαφώς κάτω από το όριο ανίχνευσης των παρόντων δοκιμών, είναι συνήθεις σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αδριαμυκίνη και σε ορισμένους ασθενείς που έχουν όγκους. Άρα, είναι πιθανό ότι με πιο ευαίσθητες τεχνικές, θα έχουμε την ικανότητα, με το πέρασμα του χρόνου, να αρχίσουμε να κατανοούμε τις λεπτές χρόνιες νοσηρές καταστάσεις, που μπορεί να βλάπτουν το μυοκάρδιο με αργούς ρυθμούς.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

James E. Muller

Ανεκδοτικές αναφορές, ότι η σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM), έχουν δημιουργήσει ανησυχίες στο γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα στους καρδιοπαθείς και τους συντρόφους τους σχετικά με την ασφάλεια της σεξουαλικής δραστηριότητας (Trimble, 1970; Nalbangtil και συν., 1976). Αυτές οι ανησυχίες αυξήθηκαν το 1998 με την είσοδο της σιλντεναφίλης (Viagra) και άλλων ουσιών για τη θεραπεία της ανδρικής δυσλειτουργίας.

Ο φόβος ότι η σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακό επεισόδιο, θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην αποτυχία πολλών ασθενών να ανακτήσουν τις σεξουαλικές σχέσεις τους μετά από EM (Hellerstein και Friedman, 1970). Στο παρελθόν οι κλινικοί είχαν λίγα στοιχεία, με τα οποία θα μπορούσαν να καθησυχάσουν τους ασθενείς. Ήταν αναγκασμένοι να βασίζονται στο επιχείρημα της «φυσιολογικής αντιστοιχίας», σύμφωνα με το οποίο βεβαίως τους ασθενείς, ότι η σεξουαλική δραστηριότητα ήταν ασφαλής, αν μπορούσαν να ανέβουν τις σκάλες δύο ορόφων (Tardif, 1989). Ευτυχώς υπάρχουν καινούρια δεδομένα, τα οποία ποσοτικοποιούν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους κινδύνους της σεξουαλικής δραστηριότητας στο γενικό πληθυσμό και στους καρδιοπαθείς (Muller και συν., 1996). Επιπρόσθετα, είναι διαθέσιμα νέα στοιχεία που υποστηρίζουν την ασφάλεια της θεραπείας με σιλντεναφίλη (Moralew και συν., 1998; Zusman και συν., 1999; Kloner, 2000; Olsson και συν., 2000).

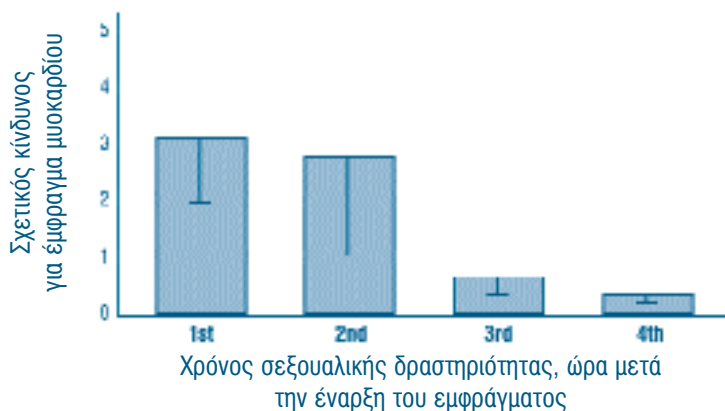
ΣΤΟΙΧΕΪΑ ΑΠΉΟ ΜΕΛΈΤΗ ΜΕΤΆ ΤΟ ΈΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΪΟΥ

Το National Heart, Lung and Blood Institute χρηματοδότησε μια πολυκεντρική μελέτη, στην οποία ε-

λήφθη το ιστορικό πάνω από 1700 ασθενών με EM, εντός μικρού χρονικού διαστήματος μετά το επεισόδιο, ώστε να αναγνωρισθούν πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες. Η μέθοδος case-crossover, μια καινούρια επιδημιολογική τεχνική, αναπτύχθηκε γι' αυτή τη μελέτη με σκοπό να ανιχνεύσει την ύπαρξη πιθανών εκλυτικών παραγόντων πριν το επεισόδιο. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για την ποσοτικοποίηση του κινδύνου δυνητικών εκλυτικών παραγόντων όπως η βαριά άσκηση, ο θυμός και (που έχει σημασία για την παρούσα συζήτηση) η σεξουαλική δραστηριότητα (Muller και συν., 1996).

Μεταξύ των ατόμων που έδωσαν συνέντευξη ήταν 858 ασθενείς, οι οποίοι υπήρξαν σεξουαλικά δραστήριοι το χρόνο πριν το EM. Μόνο το 3% από αυτούς ανέφερε σεξουαλική δραστηριότητα 2 ώρες πριν το EM, την περίοδο που έχει βρεθεί γενικά, ότι αντιστοιχεί σε εκλυτικά γεγονότα. Όταν εξαλείφθηκε η πιθανότητα ύπαρξης συμπτωμάτων και μη σημαντικών γεγονότων, η σεξουαλική δραστηριότητα βρέθηκε να αφορά μόνο στο 0,9% όλων των περιπτώσεων. Ο σχετικός κίνδυνος του EM εντός 2 ωρών μετά τη σεξουαλική πράξη ήταν 2,5 (95% CI, -όρια αξιοπιστίας-, 1,7 έως 3,7) (Εικ. 20-1).

Τα στοιχεία που αφορούν του ασθενείς με γνωστό καρδιακό νόσημα πριν το EM είναι ιδιαίτερης αξίας για μελέτη. Στους ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης ο σχετικός κίνδυνος ήταν 2,1 (95% CI, 0,8 έως 5,8), ενώ σε αυτούς με ιστορικό EM ήταν 2,9 (95% CI, 1,3 έως 6,5). Έτσι, ο σχετικός κίνδυνος της πρόκλησης EM μετά από σεξουαλική δραστηριότητα δεν ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με καρδιοπάθειες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Βρέθηκε ακόμη, ότι η τακτική άσκηση συνέβαλε στην προστασία από την εκλυτική δράση της σεξουαλικής δραστηριότητας, με τον ίδιο τρόπο ό-



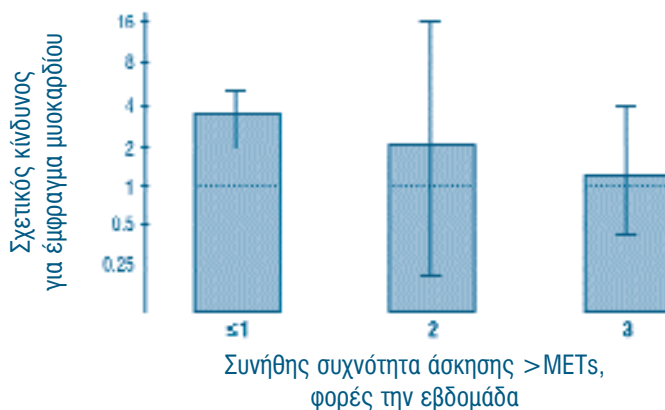
Σχήμα 20-1 Χρόνος επαγωγής του εμφράγματος μυοκαρδίου (EM) μετά τη σεξουαλική δραστηριότητα. Κάθε μία από τις τέσσερις ωριαίες περιόδους πριν από την έναρξη του EM έχει προσδιοριστεί ως ανεξάρτητη περίοδος κινδύνου και η σεξουαλική δραστηριότητα σε κάθε ώρα συγκρίθηκε με τα διαστήματα ελέγχου. Μόνο οι δύο ώρες αμέσως πριν το EM συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο, δείχνοντας ως περίοδο επαγωγής μικρότερη των δύο ωρών. Οι γραμμές λάθους δείχνουν τα 95% όρια αξιοπιστίας. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν το βασικό κίνδυνο (baseline risk)

πως και για άλλους παράγοντες. Ο κίνδυνος ελαττωνόταν από το 3,0 στο 1,9 και 1,2 στους ασθενείς οι οποίοι ασκούσαν [>6 METs (μεταβολικό ισοδύναμο της κατανάλωσης O_2), μία ή καμία φορά την εβδομάδα, δύο και τρεις ή περισσότερες φορές αντίστοιχα ($p_{\text{μεταβολής}} = .01$) (Εικ. 20-2)

ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥΣ ΑΠΌ ΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΉ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ Στην Κοινότητα

Ενώ ο σχετικός κίνδυνος 2 μπορεί να αποτελέσει τη βάση για τη δήλωση επαγρύπνησης ότι «η σε-

ξουαλική δραστηριότητα διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφράγματος», είναι πιο ωφέλιμο για την κοινότητα να δοθεί έμφαση στην ελάχιστη αύξηση του απόλυτου κινδύνου που προκαλεί η σεξουαλική δραστηριότητα. Στοιχεία από τη Framingham Heart Study δείχνουν, ότι ένας μη διαβητικός μη καπνιστής άνδρας έχει ωριαίο κίνδυνο για εμφράγμα του μυοκαρδίου της τάξης της μίας πιθανότητας στο εκατομμύριο (Anderson και συν., 1991). Αν αυτό το άτομο εμπλακεί σε σεξουαλική δραστηριότητα, ο κίνδυνος διπλασιάζεται στις δύο πιθανότητες στο εκατομμύριο και μετά από 2 ώρες επιστρέφει στην αρχική τιμή. Αυτό το χαμηλό επίπεδο του απόλυτου κινδύνου δείχνει, ότι ο φόβος για EM δε θα πρέπει να αποτελεί εμπόδιο



Σχήμα 20-2 Τροποποίηση από την άσκηση, του κινδύνου πυροδότησης EM μετά από σεξουαλική δραστηριότητα. Οι γραμμές λάθους δείχνουν τα 95% όρια αξιοπιστίας. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν το βασικό κίνδυνο (baseline risk). MET, μεταβολικά ισοδύναμο της κατανάλωσης οξυγόνου, $p_{\text{μεταβολής}} = .01$

στην απόφαση ενός υγιούς ατόμου να προχωρήσει σε σεξουαλική πράξη.

Σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο

Παρόμοιες θεωρήσεις μπορούν να εφαρμοστούν στους περισσότερους ασθενείς με καρδιακή νόσο. Μετά το ΕΜ, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε κάποιου είδους δοκιμασία κόπωσης, ώστε να αναγνωρισθεί σε ποιους η άσκηση προκαλεί σημαντική καρδιακή ισχαιμία ή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να απέχουν από τη σεξουαλική πράξη έως ότου ξεκινήσουν κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Στους ασθενείς που περνούν με επιτυχία τη δοκιμασία κόπωσης, και στους συντρόφους τους, θα πρέπει να διευκρινίζεται, ότι η σεξουαλική δραστηριότητα αυξάνει πολύ λίγο τον απόλυτο κίνδυνο. Ο βασικός ωριαίος κίνδυνος να πάθει ένα τέτοιο άτομο έμφραγμα είναι περίπου 10 πιθανότητες στο εκατομμύριο (Moss και Benhorin, 1990). Η σεξουαλική δραστηριότητα στους ασθενείς με στηθάγχη, η οποία σχετίζεται με σχετικό κίνδυνο 2,1, θα αυξήσει τον κίνδυνο στις 21 πιθανότητες στο εκατομμύριο και μόνο για τις επόμενες 2 ώρες.

Οι κίνδυνοι που αναφέρθηκαν παραπάνω αφορούν μόνο το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, για το οποίο υπάρχουν και τα πιο ακριβή στοιχεία. Εκτός αυτού, τα άτομα διατρέχουν κίνδυνο και για αιφνίδιο θάνατο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Δεν υπάρχουν, όμως, στοιχεία που να δείχνουν εκλεκτική πυροδότηση για τέτοια γεγονότα και η εμφάνισή τους στον πληθυσμό είναι λιγότερο συχνή από το μη θανατηφόρο ΕΜ. Γι' αυτό το λόγο ο κίνδυνος κάθε σοβαρού καρδιαγγειακού επεισοδίου (μη θανατηφόρο ΕΜ, θάνατος και αγγειακό εγκεφαλικό) είναι πιθανό, να είναι λιγότερος από το διπλάσιο του μη θανατηφόρου εμφράγματος, δηλαδή ένας αρκετά χαμηλός απόλυτος κίνδυνος.

Αυτά τα δεδομένα διαμορφώνουν και τη βάση των συμβουλών του γιατρού, η οποία σε γενικές γραμμές θα πρέπει να είναι η ακόλουθη: αν και η σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να πυροδοτήσει ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο, ο κίνδυνος είναι τόσο μικρός, που δε θα πρέπει να αποτελεί εμπόδιο για τους περισσότερους ασθενείς.

Ο ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΌΣ ΚΊΝΔΥΝΟΣ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΪΑ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΉΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΪΑΣ

Η είσοδος της σιλντεναφίλης το 1998 ως μια αποτελεσματική θεραπεία για τη στυτική δυσλειτουργία οδήγησε σε σημαντική ανησυχία σχετικά με το βαθμό του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο και εμπλεκόταν σε σεξουαλική δραστηριότητα. Ο Αμερικανικός οργανισμός διαχείρισης τροφίμων και φαρμάκων (FDA) δημιούργησε μια ιστοσελίδα για την καταγραφή των αυτοβούλων αναφορών καρδιαγγειακών επεισοδίων από ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με σιλντεναφίλη. Πάνω από 100 θάνατοι αναφέρθηκαν από τα εκατομμύρια των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο. Αυτές οι αναφορές οδήγησαν σε πολυάριθμες μελέτες, οι οποίες, γενικώς, απέτυχαν να στοιχειοθετήσουν αυξημένο κίνδυνο λόγω χρήσης σιλντεναφίλης, παρά μόνο όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με νιτρώδη (Moralew και συν., 1998; Kloner, 2000; Olsson και συν., 2000).

Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η σεξουαλική δραστηριότητα από μόνη της σχετίζεται με μια μικρή αύξηση του απόλυτου κινδύνου για ΕΜ. Θα περίμενε κανείς, ότι η σιλντεναφίλη είναι έμμεσα υπεύθυνη για ένα μικρό αριθμό επεισοδίων κάνοντας εφικτή τη σεξουαλική δραστηριότητα. Μια μικτή επιτροπή από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία εξέδωσε μια ομόφωνη οδηγία σχετικά με τη χρήση της σιλντεναφίλης από καρδιοπαθείς (Cheitlin και συν., 1999). Η επιτροπή τόνισε, ότι η σιλντεναφίλη αντενδείκνυται απόλυτα στους ασθενείς που λαμβάνουν νιτρώδη ή άλλους δότες ΝΟ, γιατί μπορεί να προκληθεί σοβαρή υπόταση. Σημειώθηκε επίσης, ότι η δοκιμασία κόπωσης, ώστε να προσδιοριστεί αν ο ασθενής μπορεί να ανεχθεί περίπου 6 METs, είναι χρήσιμη για να δοθούν κατευθυντήριες γραμμές στους ασθενείς με γνωστή καρδιακή νόσο.

ΣΥΣΤΆΣΕΙΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΪΑ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΉΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΪΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΪΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΉ ΝΌΣΟ

Ένα συνέδριο έλαβε χώρα, με σκοπό οι ειδικοί στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στις σεξουαλικές δυ-

σλειτουργίες να καταλήξουν ομόφωνα σε συγκεκριμένες συστάσεις (DeBuck και συν., 2000). Οι συστάσεις αυτές είναι οι ακόλουθες:

- Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (π.χ. αυτοί με ελεγχόμενη υπέρταση ή σταθερή στηθάγχη), η θεραπεία για σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να αρχίσει άμεσα χωρίς περαιτέρω έλεγχο
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. αυτοί με μη ελεγχόμενη υπέρταση, ασταθή στηθάγχη ή πρόσφατο έμφραγμα), χρειάζεται ειδική καρδιακή θεραπεία πριν την έναρξη της θεραπείας της σεξουαλικής δυσλειτουργίας
- Σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (π.χ. αυτοί με τάξης II συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με περισσότερους από δύο παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο) χρειάζεται περαιτέρω καρδιακός έλεγχος πριν την έναρξη θεραπείας για σεξουαλική δυσλειτουργία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και η σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να πυροδοτήσει ένα σοβαρό καρδιαγγειακό επεισόδιο, ο απόλυτος κίνδυνος είναι χαμηλός, ακόμη και για καρδιοπαθείς, με την προϋπόθεση ότι μπορούν να κάνουν με επιτυχία τη δοκιμασία κόπωσης. Η διάθεση της σιλντεναφίλης και άλλων αποτελεσματικών θεραπειών για τη σεξουαλική δυσλειτουργία, είναι πιθανό να αυξήσει την ικανότητα των καρδιοπαθών, πολλοί από τους οποίους έχουν διαταραχές στύσης, να εμπλακούν σε σεξουαλική δραστηριότητα. Ενώ η χρήση της σιλντεναφίλης θα πρέπει να αποφεύγεται στους ασθενείς που λαμβάνουν νιτρώδη, οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλειά της έχουν κατά πολύ ελαττωθεί μετά από τα νέα δεδομένα επιστημονικών μελετών.

Η ΠΟΡΕΪΑ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΪΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΪΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΉ ΑΝΕΠΆΡΚΕΙΑ

Peter A. Mc Cullough

Για τους σκοπούς αυτού του κεφαλαίου, η χρόνια νεφρική νόσος (CRD) αναφέρετε σε ασθενείς με υπολογισμένη κάθαρση κρεατίνης (CrCl) <1,0 mL/s (<60 mL/min), με διορθωμένη CrCl <0,75 mL/s (<45 mL/min) για 72 Kg και όχι σε οποιαδήποτε μορφή νεφρικής θεραπείας αποκατάστασης. Αυτός ο πληθυσμός αποτελείται γενικά από άνδρες με αρχική κρεατίνη ορού (Cr) >124 μmol/L (>1,4 mg/dL) και γυναίκες με Cr >150 μmol/L (>1,7 mg/dL). Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESRD) αναφέρεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής αποκατάστασης, η οποία στην πλειοψηφία των μελετών που παραθέτονται, είναι η αιμοκάθαρση. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αναφέρεται τόσο στην ανάρταση του ST-διαστήματος, όσο και στις περιπτώσεις χωρίς ανάρταση του ST-διαστήματος εκτός αν διευκρινίζεται διαφορετικά.

Η ΝΕΦΡΙΚΉ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΪΑ Ως ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΌς ΠΑΡΆΓΟΝΤΑΣ ΣΤΟ ΈΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΪΟΥ

Τις προηγούμενες δεκαετίες είχε επιτευχθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά τη διάγνωση και τη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), στο γενικό πληθυσμό. Αυτή η πρόοδος περιλαμβάνει την πρώιμη απάντηση του παραϊατρικού προσωπικού και την επιδείνωση, τις μονάδες εμφραγμάτων και την φαρμακοθεραπεία που περιλαμβάνει τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, τα αντιθρομβωτικά, τους β-αποκλειστές, τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ) και ενδοφλέβιους θρομβολυτικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια, η πρώιμη αγγειοπλαστική για ΟΕΜ με ανάρταση του ST- διαστήματος έχει γίνει αποδεκτή

ως ένας τρόπος θεραπείας. Αυτή η πρόοδος ωστόσο δεν έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με CRD ή ESRD, κυρίως γιατί τέτοιοι ασθενείς εξαιρούνται συνήθως από τυχαιοποιημένες με θεραπεία έρευνες. Αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς από μονάδες εμφραγμάτων, αναγνώρισαν ότι η νεφρική δυσλειτουργία είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για τη μακροχρόνια θνητότητα, όταν έχουν γίνει ρυθμίσεις για άλλους κλινικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και οι συνοσηρότητες (Mc Cullough και συν., 2000). Επιπρόσθετα, αναδρομικές σε μελέτες σε ασθενείς με ΟΕΜ, βρέθηκε με συνέπεια ότι η νεφρική δυσλειτουργία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης του θανάτου. Ο αντίκτυπος ήταν μεγαλύτερος στη θνητότητα παρά στα αρχικά δημογραφικά στοιχεία ή στις θεραπείες που έλαβαν. (Hannpen και συν., 2000) Οι ασθενείς με ESRD έχουν τη μεγαλύτερη θνητότητα μετά από το ΟΕΜ σε οποιοδήποτε μεγάλο πληθυσμό με χρόνια νόσο (Εικόνα 21-1) (Herzoy και συν., 2000). Τέθηκε ως δεδομένο ότι υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες αιτιών που οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν φτωχή καρδιαγγειακή έκβαση σε διάφορες κατευθύνσεις: (1) πρόσθετες συνοσηρότητες που συνδυάζονται με CRD και ESRD ειδικά ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιακή ανεπάρκεια (2) μηδενισμός των θεραπειών (3) τοξικότητα των θεραπειών και (4) ειδικοί βιολογικοί και παθοφυσιολογικοί παράγοντες της νεφρικής δυσλειτουργίας που προκαλούν την επιδείνωση των πορειών.

ΑΙΤΪΕς ΓΙΑ ΚΑΚΉ ΈΚΒΑΣΗ ΣΤΟΥς ΑΣΘΕΝΕΪς ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΉ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΪΑ

Σε μια μελέτη (Beattre και συν., 2001), οι συνο-

σηρότητες των ασθενών με OEM με ανάσπαση του ST -διαστήματος και CRD [μέση Cr, 239 $\mu\text{mol/L}$ (2,7 mg/dL)] περιλάμβαναν τη μεγαλύτερη ηλικία (μέση, 70,2 έτη), το σακχαρώδη διαβήτη (38,1%) και το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (23,2%). Στην ίδια μελέτη, εκείνοι με ESRD είχαν παρόμοια ποσοστά συνοσηρότητας, που περιλάμβαναν την ηλικία (μέση 64,9 έτη), το σακχαρώδη διαβήτη (40,4%) και το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (31,7%). Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει επίσης ότι στις ομάδες με CRD και με ESRD σημειώθηκαν χαμηλότερα ποσοστά χρήσης ενδοφλέβιας (reperfusion) θεραπείας (θρομβόλυση ή βασική αγγειοπλαστική) και β-αποκλειστών, που αποδεικνύει, ότι η ελαττωμένη χρήση γνωστών θεραπειών, συνεισφέρει σε κάποιο βαθμό, στη φτωχή έκβαση. Είναι πιθανό οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια αργότερα για τη νόσο τους, να έχουν περισσότερες αντενδείξεις ή να έχουν άλλη εικόνα για την κατάσταση τους, παρακινώντας τους κλινικούς να χρησιμοποιούν λιγότερες θεραπείες.

Στοιχεία σχετικά με την τοξικότητα των θεραπειών του OEM, που οφείλονται στη νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν αναφερθεί σε πολλές μελέτες, κυρίως λόγω του γεγονότος, ότι οι ασθενείς με CRD αποκλείστηκαν από αυτές τις έρευνες. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

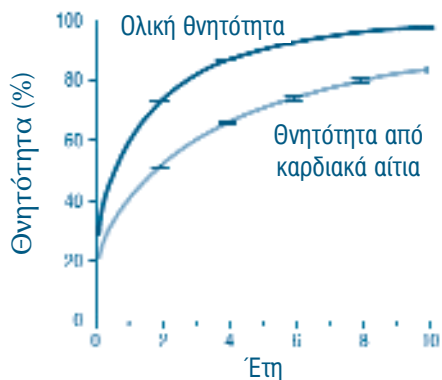
γία έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, όταν λαμβάνουν ασπιρίνη, κλασματοποιημένη ηπαρίνη, θρομβολυτικά, ανταγωνιστές των IIb/IIIa γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων και θιεινοπυριδινικούς αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η ουραιμία προκαλεί δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, με ένα μηχανισμό που είναι ανεξάρτητος από και –γι’ αυτό το λόγο– πρόσθετος στον ανταγωνισμό των αιμοπεταλίων η την αντιθρόμβωση που προκαλείται φαρμακολογικά. (Wergert και Schajer, 1998). Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η καλύτερη μέτρηση του κινδύνου αιμορραγίας είναι με το χρόνο πήξεως (Weigert και Schajer, 1998). Ωστόσο είναι απίθανο οι επιπλοκές της αιμορραγίας να εξηγούν τις μεγάλες διαφορές, που παρατηρούνται μεταξύ των ασθενών με CRD και ESRD και OEM και εκείνους τους ασθενείς με OEM και διατηρημένη νεφρική λειτουργία.

Άλλος ένας ειδικός κίνδυνος των ασθενών με CRD είναι η νεφροπάθεια που προκαλείται από τις ακτινοσκοπικές ουσίες. Ο Mc Cullough και οι συνεργάτες του, απέδειξαν τους κινδύνους της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτεί κάθαρση, σε ασθενείς με CRD οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) (Εικόνα 21-2) (Mc Cullough και συν., 1997). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που ανέπτυξαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί κάθαρση μετά από PCI, παρουσίασαν ένα ποσοστό θνητότητας στο νοσοκομείο που έφθανε το 35,7% και είχαν διετή επιβίωση σε ποσοστό μόνο 18,8%. Γι’ αυτό το λόγο, μπορεί να προεξοφληθεί ότι οι κίνδυνοι της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ενδεχομένως υπερτερούν του οφέλους της στεφανιογραφίας και της PCI σε ασθενείς με OEM όταν η $\text{CrCl} < 0,5 \text{ mL/s}$ ($< 30 \text{ mL/min}$).

Η τελευταία εξήγηση για την κακή πορεία των ασθενών με OEM και CRD ή ESRD, είναι ότι υπάρχουν ειδικές βιολογικές διαδικασίες που προάγουν την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης, της θρόμβωσης, της καρδιακής ανεπάρκειας, των μηχανικών επιπλοκών, των αρρυθμιών και του θανάτου. Οι λόγοι πιθανοτήτων για τις επιπλοκές του OEM, αποδείχθηκε ότι είναι σημαντικά υψηλότεροι σε ασθενείς με CRD και ESRD συγκριτικά με εκείνους που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. (Πίνακας 21-1) (Beallre., 2001).

Οι μελέτες των βασικών επιστημών υπέδειξαν ισχυρούς μηχανισμούς για την επιταχυνόμενη α-

Έκβαση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια



Νο σε κίνδυνο 34,189 6753 2284 834 304 105

Σχήμα 21-1 Αθροιστική θνητότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου από το V.S Renal Data System.