

Ο επηρεασμός της μακροχρόνιας εξέλιξης των ασθενών μετά τη διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης [Bypass], από παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

Απ. Ευθυμιάδης, Ν. Λευκός, Φ. Σουγιουλτζόγλου, Ι. Παπαδόπουλος, Γ. Καζινάκης, Αγ. Μερτζεμέκης, Γ. Τσάπας

Καρδιολογική Μονάδα - Ιατρείο Μελέτης Διαταραχών Λιπιδίων της Β΄ Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου πάνω στη μακροχρόνια εξέλιξη των ασθενών, που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη [bypass]. **Υλικό και μέθοδοι:** Μελετήθηκαν συνολικά 117 άτομα και των δύο φύλων [A = 72, Γ = 45, μέσης ηλικίας $48,5 \pm 6,7$], τα οποία ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες. Ομάδα I: 20 υγιείς ενήλικες [A = 11, Γ = 9, μέσης ηλικίας $33,1 \pm 6,8$ ετών], οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Ομάδα II: περιελάμβανε 21 ασθενείς [A = 15, Γ = 6, μέσης ηλικίας $48,7 \pm 5,8$ ετών], οι οποίοι υποβλήθηκαν σε bypass, λόγω νόσου τριών αγγείων και δεν εμφάνισαν επιπλοκές τα δύο πρώτα μετεγχειρητικά χρόνια [ομαλή πορεία]. Ομάδα III: 37 ασθενείς [A = 21, Γ = 16, μέσης ηλικίας $55,6 \pm 5,8$ ετών], οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην καρδιολογική μονάδα της Κλινική μας για OEM κατά τη διάρκεια του 1ου ή 2ου μετεγχειρητικού έτους, μετά τη διενέργεια του bypass. Τέλος, την ομάδα IV αποτέλεσαν 39 ασθενείς [A = 25, Γ = 14, μέσης ηλικίας $56,9 \pm 11,5$ ετών], οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Κλινική μας για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM), χωρίς να έχει προηγηθεί bypass. Σε όλα τα άτομα, προσδιορίστηκαν οι παράγοντες κινδύνου στεφαι-

νιαίας νόσου (ΣΝ) [σάκχαρο αίματος, λιπίδια ορού], η λιποπρωτεΐνη (a), ενώ συγχρόνως γινόνταν προσδιορισμός των παραγόντων αιμόστασης-ινωδόλυσης [ινωδογόνου, AT-III, PAI-I και t-PA]. **Αποτελέσματα:** 1. Οι ασθενείς με προηγούμενο bypass αποτέλεσαν το 48% του ολικού αριθμού των ασθενών, που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική μας κατά τη διάρκεια ενός έτους για OEM. Στους ασθενείς αυτούς [ομάδα III], συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και τους ασθενείς της ομάδας II, [bypass με καλή εξέλιξη], διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της Lp (a), του ινωδογόνου, της LDL-χοληστερόλης (LDL-x), του t-PA, και μείωση της HDL-χοληστερόλης (HDL-x) και της AT-III. 2. Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις παραπάνω παραμέτρους στους ασθενείς με OEM, ανεξάρτητα αν προηγήθηκε bypass. **Συμπεράσματα:** Η συσσώρευση παραγόντων κινδύνου της ΣΝ και οι διαταραχές στους μηχανισμούς αιμόστασης-ινωδόλυσης καθορίζουν σημαντικά τη μετεγχειρητική εξέλιξη των ασθενών, που υπόκεινται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ανεξάρτητα της χορηγούμενης αντισηθιαγωγικής θεραπείας.

Ιπποκράτεια 1998, 2: 32-37.

Η μεγάλη συχνότητα της νοσηρότητας ή και θνητότητας από ισχαιμική νόσο της καρδιάς, ώθησαν τους ερευνητές σε πληρέστερο έλεγχο των παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρυνσης, με επέκταση των γνώσεων και σε άλλους μηχανισμούς, που πιθανόν να συμμετέχουν στις εξεργασίες της πολύπλοκης αυτής νόσου¹.

Η αιτιοπαθογένειά της βρέθηκε ότι είναι σύνθετη και πολύπλευρη. Σήμερα πιστεύουμε ότι

η αθηροσκλήρυνση είναι πολυπαραγοντική νόσος, για την ανάπτυξη της οποίας αλληλοεπιδρούν η βλάβη του ενδοθηλίου, από μηχανικά ή χημικά αίτια [υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα κ.ά.], με τα συστατικά του αίματος [λιποπρωτεΐνη (a), ινωδογόνο, αιμοπετάλια, ενεργοποιητές και αναστολείς του πλασμινογόνου, θρομβίνη και φυσιολογικοί αναστολείς της (αντιθρομβίνη III) κ.ά.]¹⁻⁹.

Επεμβατικές μέθοδοι, όπως η αγγειοπλαστική και το bypass, είναι σημαντικές και πολλές φορές σωτήριες σε ομάδα ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Η μακροχρόνια όμως μείωση ή και αποφυγή των επεισοδίων, κατά κύριο λόγο εξαρτάται από τη βελτίωση ή και μόνιμη διόρθωση των παραγόντων κινδύνου^{10,11}.

Πολυάριθμες κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι είναι δυνατή η υποστροφή της αθηρωματώδους εξεργασίας [διαπιστωμένη με στεφανιογραφικό - αγγειογραφικό έλεγχο] με την προϋπόθεση να έχουν διορθωθεί οι παράγοντες κινδύνου και περισσότερο η υπερλιπιδαιμία, που πιθανολογείται ότι συμμετέχει στο 30% στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης. Έτσι, φαρμακευτικά, μπορούμε να επηρεάσουμε ευνοϊκά την ισχαιμική νόσο της καρδιάς, με τη χορήγηση ασπιρίνης, β-αναστολέων, υπολιπιδαιμικών φαρμάκων ή και αντιπηκτικών¹¹⁻¹⁵.

Η **λιποπρωτεΐνη (a) [Lp (a)]** ανακαλύφθηκε το 1963 από τον Berg. Η δομή της είναι όμοια εκείνης της LDL, έχει όμως μία πρόσθετη αποπρωτεΐνη, την apo (a), η αλληλουχία των αμινοξέων της οποίας μοιάζει πολύ με την αντίστοιχη του πλασμινογόνου, με συνέπεια η **Lp (a)** να έχει αθηρογόνο και θρομβογόνο δράση. Συντίθεται πιθανώς στο ήπαρ και κληρονομείται κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα. Φυσιολογικές θεωρούνται τιμές <15 mg/dl, ενώ >30 mg/dl θεωρούνται σαφώς παθολογικές^{2-6,14}.

Το **ινωδογόνο** είναι μία διαλυτή γλυκοπρωτεΐνη, που παράγεται στο ήπαρ. Η μέση παραδεκτική τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι < 300 mg/dl. Θεωρείται ένας από τους σημαντικούς συντελεστές της φυσιολογικής αιμόστασης^{5,7,8}.

Η **αντιθρομβίνη III [Antithrombin III (AT-III)]**, είναι γλυκοπρωτεΐνη, αποτελεί τον ισχυρότερο ανασταλτή της θρομβίνης, του κυρίου δηλαδή ενζύμου της πήξης του αίματος. Παράγεται στο ήπαρ. Η φυσιολογική της τιμή κυμαίνεται από 80-120%^{9,15}.

Ο **ενεργοποιητής του πλασμινογόνου [t-Plasminogen Activator (t-PA)]** και ο **αναστολέας [Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)]** του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, συμμετέχουν, μέσω της πλασμίνης, στη λύση ή σταθεροποίηση του αιμορραγικού θρόμβου. Η φυσιολογική τιμή του t-PA είναι 1-12 ng/dl, ενώ του PAI-1 4-43 ng/dl^{9,15-17}.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 117 άτομα και των δύο φύλων [A = 72, Γ = 45, μέσης ηλικίας 48,5 ± 6,7 ετών], τα οποία ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες. Ομάδα I: 20 υγιείς ενήλικες [A = 11, Γ = 9, μέσης ηλικίας 33,1 ± 6,8 ετών], οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Ομάδα II: 21 ασθενείς [A = 15, Γ = 6, μέσης ηλικίας 48,7 ± 5,9 ετών], οι οποίοι είχαν υποστεί bypass και δεν εμφάνισαν επιπλοκές τα δύο πρώτα μετεγχειρητικά χρόνια (ομαλή εξέλιξη). Ομάδα III: 37 ασθενείς [A = 21, Γ = 16, μέσης ηλικίας 55,6 ± 5,8 ετών], οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην καρδιολογική μονάδα της Κλινικής μας για OEM κατά τη διάρκεια του 1ου ή 2ου μετεγχειρητικού έτους, μετά τη διενέργεια του bypass. Τέλος, ομάδα IV: 39 ασθενείς [A = 25, Γ = 14, μέσης ηλικίας 56,9 ± 8,5], οι οποίοι νοσηλεύτηκαν για OEM, χωρίς να έχει προηγηθεί bypass.

Πρωτόκολλο εργασίας

1. Λήψη ιστορικού
2. Λεπτομερής κλινική εξέταση
3. Ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες
4. ΗΚΓ/κή και εργαστηριακή εκτίμηση [δοκιμασία κόπωσης, Holter] των ασθενών με bypass, που είχαν καλή εξέλιξη.
5. Εργαστηριακή επιβεβαίωση του OEM [ΗΚΓ, CPK, SGOT, LDH, τροπονίνη T].
6. Αποκλείστηκαν άτομα που κατά τη διάρκεια της εργαστηριακής εξέτασης έπαιρναν αντιπηκτικά ή αντιαίμοπεταλιακά ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.
7. Όλα τα άτομα ήταν νορμοτασικά και ευγλυκαιμικά, χωρίς να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς το βάρος του σώματος.
8. Γινόταν λήψη φλεβικού αίματος για τον προσδιορισμό στον ορό των παραγόντων κινδύνου ΣΝ [σάκχαρο αίματος, λιπίδια ορού] της Lp (a), ενώ στο πλάσμα του ινωδογόνου, AT-III, t-PA και PAI-1.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της Lp (a) γινόταν στον ορό, με ανοσοκατακρήμνιση σε συνδυασμό με το αντίσωμα SPQ για Lp (a) και αντιδραστήρια του οίκου INSTAR Corporation, Stillwater, Minnesota, USA, της AT-III, στο πλάσμα με Latex-φωτομετρική μέθοδο και αντιδραστήρια του Γαλλικού οίκου Diagnostika Spago, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου [PAI-1] με ανοσοενζυμική μέθοδο (Eli-sa) και αντιδραστήρια του ιδίου οίκου, του ινωδογόνου με ενζυμική μέθοδο [μέθοδος Glauss] και αντιδραστήρια Fibriquik του οίκου Organon Technika Corporation, ενώ του σακχάρου και των λιπιδίων με αυτόματο αναλυτή ξηρής χημείας [Reflotron].

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας έγινε με το t κριτήριο (Student's t-).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Οι ασθενείς με προηγούμενο bypass [ομάδα III] αποτέλεσαν το 48% του ολικού αριθμού των ασθενών, που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική

μας κατά τη διάρκεια ενός έτους για OEM.

Στους ασθενείς αυτούς, σε σχέση με την ομάδα II [bypass με καλή εξέλιξη] και την ομάδα ελέγχου:

α) Οι τιμές της LDL-x κυμάνθηκαν σε υψηλότερα και της HDL-x σε χαμηλότερα, στατιστικώς σημαντικά, επίπεδα (Πίν. 1).

β) Οι τιμές της Lp (a) και του ινωδογόνου κυμάνθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα, στατιστικώς σημαντικά (Πίν. 2).

γ) Οι τιμές της AT-III κυμάνθηκαν σε χαμηλότερα, ενώ του PAI-1 και του t-PA σε υψηλότερα επίπεδα, στατιστικώς σημαντικά (Πίν. 3).

2. Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις παραπάνω παραμέτρους στους ασθενείς με OEM, ανεξάρτητα αν προηγήθηκε bypass (ομάδες III και IV) (Πίν. 1-3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αθηροσκλήρωση θεωρείται σήμερα χρόνια εξελικτική-πολυπαραγοντική εξεργασία, για την ανάπτυξη της οποίας συνεργάζονται πρωτεύοντες και δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 1. Οι τιμές της HDL και LDL-χοληστερόλης στις ομάδες που μελετήθηκαν

| Ομάδες | HDL-x mg/dl | LDL-x mg/dl |
|--------|-------------------------|---------------------------|
| I | 44,8 ± 5,3 p < 0,01 | 140,4 ± 28,1 p < 0,01 |
| II | 38,0 ± 7,5 p < 0,001 | 152,5 ± 30,4 p < 0,001 |
| III | 28,7 ± 5,8* NS | 206,6 ± 19,1* NS |
| IV | 29,7 ± 4,9* | 210,1 ± 25,7* |

*p < 0.001, αναφορικά με την ομάδα ελέγχου [ομάδα I]

Πίνακας 2. Οι τιμές της Lp (a) και του ινωδογόνου στις ομάδες που μελετήθηκαν

| | Lp (a) mg/dl | Ινωδογόνο mg/dl |
|-----------|-------------------------|---------------------------|
| Ομάδα I | 12,5 ± 1,2 p < 0,01 | 248,6 ± 38,9 p < 0,01 |
| Ομάδα II | 16,7 ± 1,6 p < 0,001 | 289,8 ± 37,8 p < 0,001 |
| Ομάδα III | 27,8 ± 2,1 p < 0,01 | 379,6 ± 68,4 p < 0,01 |
| Ομάδα IV | 22,1 ± 1,9* | 361,6 ± 58,7* |

*p < 0.001, αναφορικά με την ομάδα ελέγχου [ομάδα A]

Πίνακας 3. Οι τιμές των AT-III, PAI-1 και t-PA στις ομάδες που μελετήθηκαν

| | AT-III % [φ.τ. 80-120] | PAI-1 ng/dl [φ.τ. 4-43] | t-PA ng/dl [φ.τ. 1-12] |
|-----------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Ομάδα I | 99,60 ± 6,8 p < 0,01 | 18,6 ± 6,8 p < 0,001 | 6,9 ± 1,9 p < 0,001 |
| Ομάδα II | 86,62 ± 19,2 p < 0,001 | 47,1 ± 20,2 p < 0,001 | 19,4 ± 6,7 p < 0,01 |
| Ομάδα III | 52,4 ± 21,9 NS | 61,6 ± 18,3 NS | 22,6 ± 4,4 NS |
| Ομάδα IV | 49,8 ± 12,3* | 59,2 ± 16,3* | 20,1 ± 5,7* |

*p < 0.001, αναφορικά με την ομάδα ελέγχου [ομάδα A]

Αρχίζει, όπως είναι γνωστό, από την παιδική ηλικία και εξελίσσεται αθόρυβα, ώστε να εκδηλωθεί με κάποια από τις επιπλοκές της [ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο, αποφρακτική αγγειοπάθεια κάτω άκρων, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο] συνήθως μετά την 4η δεκαετία της ζωής. Λόγω της σοβαρότητας της κατάστασης [οι θάνατοι από τις επιπλοκές αποτελούν περίπου το 49% των παθολογικών θανάτων σε άτομα του Δυτικού Κόσμου], πολλές είναι οι μελέτες που επικεντρώθηκαν όχι μόνο στους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, αλλά και σε άλλους, όπως το ενδοθήλιο, τους παράγοντες πήξης και ινωδολύσης, τα αιμοπετάλια, με τελικό σκοπό την πρόληψη ή την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση των εκδηλώσεων της νόσου¹⁻⁹.

Σήμερα πιστεύεται ότι η αθηροσκλήρωση μπορεί να είναι αναστρέψιμη διαδικασία, με την προϋπόθεση βελτίωσης των παραγόντων κινδύνου, και ιδίως της υπερλιπιδαιμίας. Η ελάττωση των λιπιδίων μπορεί: α) να μειώσει τη συγκέντρωσή τους στο επίπεδο της αθηρωματώδους πλάκας, β) να επιβραδύνει την αύξηση του μεγέθους αυτής και γ) να την στεγανοποιήσει, ώστε να μη δημιουργούνται ρωγμές στην επιφάνειά της, με συνέπεια τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Πολλές είναι οι μελέτες που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μείωση του μεγέθους ή «υποστροφή» της αθηρωματικής εξεργασίας βελτιώνει κατά πολύ την κλινική εικόνα του αρρώστου^{1,12,13,18}.

Βέβαια το φαινόμενο της υποστροφής επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και το γεγονός ότι η αθηρωματώδης πλάκα είναι σύνθετη περιέχοντας λιπίδια, πρωτεΐνες, κολλαγόνο, συνδετικό ιστό, κύτταρα, εξηγεί τη διαφορετική απάντηση

στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Γενικά, όσο πιο πολύ εμβαθύνουμε στους μηχανισμούς της αθηροσκληρωτικής εξεργασίας, τόσο καλύτερα κατανοούνται οι πιθανότητες προφύλαξης ή θεραπευτικής παρέμβασης, που τελικά στοχεύουν στη διαφύλαξη του ασθενούς από πρόωρο θάνατο^{1,6-10,13}. Από την ανάλυση των δικών μας αποτελεσμάτων καταδεικνύεται ότι:

1. Στους ασθενείς της ομάδας III, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Κλινική για OEM στο 1ο ή 2ο έτος μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη [bypass], οι τιμές της LDL-x κυμάνθηκαν σε υψηλότερα ($206,6 \pm 19,1$ mg/dl) και της HDL-x σε χαμηλότερα ($28,7 \pm 5,8$ mg/dl) στατιστικώς σημαντικά επίπεδα ($p < 0,001$), σε σχέση με τις αντίστοιχες των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($140,4 \pm 28,1$ mg/dl και $44,8 \pm 5,3$ mg/dl), και των ατόμων της ομάδας II (με bypass και καλή εξέλιξη) $152,5 \pm 30,4$ mg/dl και $38,0 \pm 7,5$ mg/dl (Πίν. 1), στα οποία οι τιμές διέφεραν από τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου, με μικρή όμως στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,01$). Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές^{1,5,12,13,18}.

2. Από την ανάλυση του πίνακα 2 διαπιστώνεται ότι α) οι τιμές της Lp (a) στους ασθενείς της ομάδας II βρέθηκαν αυξημένες ($16,7 \pm 1,6$ mg/dl), σε σχέση με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου ($12,5 \pm 1,2$ mg/dl), ($p \pm 0,01$), ενώ στους ασθενείς της ομάδας III βρέθηκαν ιδιαίτερα αυξημένες ($27,8 \pm 2,1$ mg/dl) με στατιστική σημαντικότητα, έναντι των προηγούμενων ομάδων ($p < 0,001$) και μικρή σημαντικότητα ($p < 0,01$) έναντι των ασθενών της ομάδας IV, με OEM, χωρίς προηγούμενο bypass ($22,1 \pm 1,9$ mg/ml). Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα για τη σπουδαιότητα του προσδιορισμού της Lp (a) στους στεφανιαίους ασθενείς, ιδιαίτερα με bypass και κακή εξέλιξη, ανεξάρτητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης, προσδίδοντας προγνωστική σημασία, λόγω της ιδιότητάς της να έχει αθηρογόνο και θρομβογόνο δράση^{2-6,10,14,19,20}.

β) Οι τιμές του ινωδογόνου στους ασθενείς της ομάδας II, με bypass και καλή εξέλιξη, βρέθηκαν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα ($289,8 \pm 37,8$ mg/dl), αν και διέφεραν σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου ($248,6 \pm 38,9$ mg/dl) ($p \pm 0,01$), ενώ στους ασθενείς της ομάδας III ήταν πολύ αυξημένες ($379,6 \pm 68,4$ mg/dl), έναντι των ατόμων των προηγούμενων ομάδων ($p < 0,001$)

και των ασθενών της ομάδας IV ($361,6 \pm 58,7$ mg/dl) ($p < 0,01$). Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές^{5,7,8,10,11,19}.

Από την ανάλυση, τέλος, του πίνακα 3, καταδεικνύεται ότι: Στις ομάδες III και IV [OEM με bypass ή μή] παρατηρείται ελάττωση των τιμών της AT-III ($52,4 \pm 21,9\%$ και $49,8 \pm 12,3\%$) και αύξηση των τιμών του t-PA ($22,6 \pm 4,4$ ng/dl και $20,1 \pm 5,7$ ng/dl) και PAI-1 ($61,6 \pm 18,3$ και $59,2 \pm 16,3$ ng/dl), με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,001$) έναντι της ομάδας II ($89,62 \pm 19,2$, $19,4 \pm 6,7$ ng/dl και $61,6 \pm 18,3$ ng/dl αντίστοιχα) και των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($99,6 \pm 6,8\%$, $6,9 \pm 1,9$ ng/dl και $18,6 \pm 6,8$ ng/dl αντίστοιχα), γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι επικρατεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, με σύγχρονη διαταραχή του ινωδολυτικού μηχανισμού στους ασθενείς των ομάδων αυτών, ενώ δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις ίδιες παραμέτρους, ανεξάρτητα αν προηγήθηκε του OEM bypass. Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές^{9,15-17,21,22}.

Οι διαπιστώσεις από την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, σε συνάρτηση με κλινικές και στατιστικές μελέτες, μπορεί να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η Lp (a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, η συγκέντρωση της οποίας καθορίζεται κυρίως γενετικά, ενώ παράλληλα με τους άλλους γνωστούς παράγοντες, φαίνεται να προδιαγράφει μετεμφραγματικά τη χρόνια εξέλιξη των ασθενών ή τη διατήρηση του μετεγχειρητικού αποτελέσματος, σε περίπτωση διενέργειας bypass. Παράλληλα και η συγκέντρωση του ινωδογόνου στο πλάσμα, που όπως είναι γνωστό επηρεάζεται από γενετικούς και επίκτητους παράγοντες (δισλιπιδικοί, φαρμακευτικοί, κάπνισμα, κ.ά.), θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στην κατάστρωση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου κατά την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Τέλος, οι μεταβολές στους μηχανισμούς πηκτικότητας και ινωδολύσης (ελάττωση της AT-III και αύξηση του PAI-1) βρέθηκε να σχετίζονται άμεσα με το αποτέλεσμα της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και έτσι ο έλεγχος των παραγόντων αυτών προεγχειρητικά, μπορεί μελλοντικά, μαζί με την εκτίμηση και των παραπάνω παραγόντων κινδύνου, να παίξει σημαντικό ρόλο στην προδιαγραφή του χρόνιου μετεγχειρητικού αποτελέσματος και να καθορίσει σε σημαντικό βαθμό την αναγκαιότητα της χειρουργικής επέμβασης. Συγκρίνοντας τις τιμές της Lp (a) και του PAI-1, παρατηρούμε ανάλογη

αύξηση στους ασθενείς με OEM, γεγονός που θα μπορούσε να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι και ο PAI-1 αποτελεί έναν ισχυρό και πιθανώς ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της στεφανιαίας νόσου⁵⁻²².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

α) Η συσσώρευση παραγόντων κινδύνου της ΣΝ και οι διαταραχές στους μηχανισμούς αιμόστασης-ινωδύλωσης καθορίζουν σημαντικά τη μετεγχειρητική εξέλιξη των ασθενών που υπόκεινται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ανεξάρτητα της χορηγούμενης αντιστηθαγικής θεραπείας.

β) Η καλύτερη προεγχειρητική προετοιμασία (έλεγχος και αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου), καθώς και η μετεγχειρητική συνέχιση της θεραπείας (υγιεινοδιαιτητικής και φαρμακευτικής), που στοχεύει στην πιθανή διόρθωση των παραγόντων κινδύνου ΣΝ, νομίζουμε ότι θα μπορούσε να βελτιώσει μερικές από τις δυσμενείς μετεγχειρητικές εξελίξεις.

ABSTRACT

Efthmiadis Ap, Lefkos N, Sugiultzoglou F, Papadopoulos I, Kazinakis G, Mertzemekis Ag, Tsapas G. The influence of the CHD risk factors in the long lasting progress of the patients with bypass surgery. Hippokratia 1998, 2: 32-37.

Aim of the study is to stress the role of the effect of the CHD risk factors on the long-term prognosis of patients with experience on bypass surgery. **Methods:** 117 persons, middle aged, both sexes (M = 72, F = 45, mean age 48,5 ± 6,7), have been studied and divided in 4 groups. Group I: 20 healthy adults (M = 11, F = 9, mean age 33,1 ± 6,8 years) who consist the control group. Group II: 21 patients (M = 15, F = 6, mean age 48,7 ± 5,8 years) who were subjected to bypass surgery because of three vessel disease and they did not exhibit any complication two years after surgery (normal progress). Group III: 37 patients (M = 21, F = 16, mean age 55,6 ± 5,8 years) who were hospitalized in our cardiology department for AMI during the first or the second year after the by pass operation. Group IV: 39 patients (M = 25, F = 19, mean age 56,9 ± 11,5) who were hospitalized in our clinic for AMI, without by pass surgery. In all these patients the CHD risk factors blood glucose, serum lipids, and lipoprotein-a were defined. Also the haemostatic-fibrinolytic factors (fibrinogen, AT-III, PAI-1 and t-PA) were defined in all patients. **Re-**

sults: 1. Patients with bypass surgery consisted the 48% of the total number of patients who were hospitalized for AMI in our department during one years time. Significant increase of Lp(a), fibrinogen, LDL-x, PAI-1, t-PA and decrease of HDL-x and AT-III have been ascertained in patients of group III compared to those of control group and to those of group II (by pass surgery with normal progress). 2. Significant differences in the above parameters were not found out in patients with AMI regardless of by pass surgery. **Conclusions:** The accumulation of CHD risk factors and the disorders of haemostatic-fibrinolytic mechanisms define significantly the postoperative progress of the patients who experience the bypass surgery regardless of drug treatment for CHD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *European Atherosclerosis Society.* THE recognition and management of hyperlipidaemia in Adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988, 9: 571-600.
2. *Berg K.* A new serum type system in man. The Lp System. Acta Pathol Microbiol Scand 1983, 59: 369-82.
3. *Κολοβού Γ, Κόκκινος ΔΦ.* Λιποπρωτεΐνη (a) Νέος παράγοντας κινδύνου. Ελλ Καρδιολ Επιθ 1992, 33: 379-83.
4. *Alexander C, Liu and Richard M. Lawn.* Vascular interactions of lipoprotein (a). Current Review of Lipodology, 1995: 269-273.
5. *Ευθυμιάδης Απ, Λευκός Ν, Μπουντώνας Γ, Παπαχρήστου Αικ, Στυλιάδης ΙΓ, Λιάτσος Ι, Τσάπας Γ.* Διακύμανση των τιμών της λιποπρωτεΐνης α και των λοιπών λιποπρωτεϊνικών παραμέτρων σε νεαρά άτομα, σε σχέση με την κληρονομική επιβάρυνση στεφανιαίας νόσου. Ελλ Καρδιολ Επιθ 1994, 35: 181-185.
6. *Weisweiler P, et al.* Lp (a) and atherosclerosis. Artherosclerosis 1990, 10: 753a.
7. *Cook NS, Ubben D.* Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. TiPS 1990, 11: 444-51.
8. *Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB.* Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. JAMA 1987, 258: 1183-89.
9. *Nacham LR.* Thrombosis and Atherogenesis: Molecular connections. Blood 1992, 79(8): 1897-906.
10. *Voors A, et al.* Smoking and cardiac events after venous coronary bypass surgery: A 15 years follow-up study. Circulation 1996, 93: 42-7.
11. *Eritsland J.* Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. Am J Cardiol 1996, 77: 31-6.
12. *Barter PJ, Rye KA.* High density lipoproteins and coronary heart disease. Atherosclerosis 1996, 121: 1-12.
13. *Gotto AM, Hay J.* Cost of lipid-lowering statin drugs. Am J Cardiol 1996, 77: 225-8.
14. *Takahashi A, et al.* Inhibition of lipoprotein (a) and low density lipoprotein on growth of mitogen-stimulated

- human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 1996, 120: 93-100.
15. *Saxena U, Goldberg IJ.* Endothelial calls and atherosclerosis: Lipoprotein metabolism, matrix interactions and monocyte recruitment. *Current Opinion Lipidology* 1994, 5: 316-22.
 16. *Hamsten A, de Faire U, Waldius G, et al.* Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent AMI. *Lancet* 1987, 2: 3-9.
 17. *Munkvad S, Jespersen J, Gram J, Klufi G.* Interrelationship between coagulant activity and tissue-type plasminogen activator [t-PA] system in acute ischaemic heart disease. Possible role of the endothelium. *J Internal Med* 1990, 228: 361-6.
 18. *Masuzaki H, et al.* Regulation of very-low-Density lipoprotein receptor in hypertrophic rat heart. *Circulation Research* 1996, 78: 8-14.
 19. *Ευθυμιάδης Απ, Λευκός Ν, Αφροδίτης Κ, Στωλιάδης ΙΓ, Τσάπας Γ.* Τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α και του ινωδογόνου σε στεφανιαίους ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και μετά από Bypass. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 1995, 36: 315-20.
 20. *Daida H, et al.* Prevention of Restenosis after Percutaneous Transluminal Angioplasty by Reducing Lipoprotein (a) Levels with Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Am J Cardiol* 1994, 73: 1037-40.
 21. *Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL.* Binding of tissue plasminogen activator to cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1987, 80: 1712.
 22. *Francis RB, Kawanishi D, Baruch T, et al.* Impaired fibrinolysis in coronary artery disease. *Am Heart* 1988, 115: 776-80.
- Αλληλογραφία:*
 Απ. Ευθυμιάδης, Μορκεντάου 8
 546 22 - Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Αρ. Efthimiadis, 8, Morkentaou Str.
 546 22 - Thessaloniki-Greece