

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης

Κ.Α. Οικονόμου

Καρδιολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας

Περίληψη Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου διεγείρεται ο άξονας ρενίνης αγγειοτασίνης. Στα πλαίσια της αντιμετώπισης του έχουν χορηγηθεί οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου που αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί στη μείωση της θνησιμότητας ιδιαίτερα σε ασθενείς ψηλού κινδύνου ή με καρδιακή ανεπάρκεια. Στη συνέχεια χορηγήθη-

καν μερικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II που μπόρεσαν να αποδείξουν ότι δεν υστερούν σε σχέση με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Έτσι η χορήγησή τους συστήνεται σε δυσανεξία στη λήψη των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου.

Καρδιολογία 2009, 2-3: 102-105.

Η οξεία φάση του Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (OEM) συνοδεύεται με σύμπλοκες νευροενδοκρινικές αλλαγές όπως είναι η έκλυση βαζοπρεσίνης, νορεπινεφρίνης, επινεφρίνης και η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης¹. Η ενεργοποίηση του τελευταίου είναι πιο έντονη στην περίπτωση που αναπτύσσεται καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), με τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II (ΑΤII) να τριπλασιάζονται περίπου στο OEM, ενώ όταν αναπτύσσεται ΚΑ αυτά οκταπλασιάζονται².

Με βάση τα πιο πάνω άρχισε η χρησιμοποίηση των **αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης** (αΜΕΑ) σε ασθενείς με OEM. Δυο τύποι μελετών έχουν γίνει, αυτές όπου υπήρχε πρόωμη χορήγηση του αΜΕΑ κατά κανόνα σε μη επιλεγμένα περιστατικά (CONSENSUS-2³, GISSI-3⁴, SMILE⁵, ISIS-4⁶ και CCS-1⁷), και αυτές όπου ο αΜΕΑ χορηγήθηκε μετά το πρώτο 48ωρο από το OEM σε επιλεγμένα περιστατικά είτε με χαμηλό κλάσμα εξώθησης είτε με κλινικά στοιχεία καρδιακής ανεπάρκειας (SAVE⁸, AIRE⁹ και TRACE¹⁰).

Στην CONSENSUS-2³ χορηγήθηκε εναλλαπρήλη έναντι placebo σε 3.044 και 3.046 ασθενείς αντίστοιχα. Η χορήγηση ήταν σε εμφράγματα με ανύψωση του ST ή με νέα παθολογικά κύματα Q ή με μυοκαρδιακά ένζυμα σε άτομα που είχαν οξύ θω-

ρακικό άλγος με χαρακτηριστές OEM. Προϋπόθεση για την εισαγωγή τους στη μελέτη ήταν το άλγος να είχε ξεκινήσει σε λιγότερο από 24 ώρες από την εισαγωγή τους. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας στις επόμενες 180 μέρες. Η χορήγηση της εναλλαπρήλης ήταν αρχικά ενδοφλέβια που ακολουθείτο από χορήγηση από το στόμα σε δοσολογίες προοδευτικά αυξανόμενες από 2,5 mg/12ωρο μέχρι 20mg/μέρα. Η μελέτη που διήρκεσε έξι μήνες δεν έδειξε βελτίωση στη θνησιμότητα.

Στην GISSI-3⁴ χορηγήθηκε λισινοπρίλη έναντι καθόλου θεραπείας σε μια ανοικτή μελέτη όπου συμμετείχαν 9.435 ασθενείς με λισινοπρίλη και συγκριθήκανε με 9.460 ασθενείς με OEM που δεν πήραν αΜΕΑ. Η αγωγή χορηγήθηκε σε ασθενείς με OEM που εκδηλώθηκε το τελευταίο 24ωρο και δεν είχαν σοβαρού βαθμού ΚΑ, αιμοδυναμική αστάθεια, νεφρική ανεπάρκεια ή στένωση νεφρικής αρτηρίας. Η λισινοπρίλη χορηγήθηκε με αυξανόμενη δοσολογία από 5 mg ως 10 mg την ημέρα. Οι ασθενείς που έλαβαν λισινοπρίλη είχαν λιγότερα ποσοστά θανάτων στους 6 μήνες παρακολούθησης έναντι των ασθενών που δεν έλαβαν με 6,3% έναντι 7,1% αντίστοιχα, αποτέλεσμα που ήταν στατιστικά σημαντικό με $p=0,03$.

Στη μελέτη SMILE⁵ χορηγήθηκε ζοφενοπρίλη

έναντι placebo σε διπλή τυφλή μελέτη. Σ' αυτήν συμπεριλήφθηκαν OEM στο πρόσθιο τοίχωμα που επήλθε στο τελευταίο 24ωρο και τα οποία δεν έλαβαν θρομβόλυση είτε λόγω καθυστερημένης προσέλευσης είτε λόγω αντενδείξεων. Εξαιρέθηκαν ασθενείς που ήταν σε καρδιογενές shock, είχαν αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, είχαν ιστορικό ΚΑ ή ήταν σε αγωγή με αΜΕΑ. Η ζοφενοπρίλη χορηγήθηκε σε αυξανόμενες δόσεις ξεκινώντας από 7,5 mg/12ωρο φθάνοντας στα 30 mg/12ωρο. Στις 6 βδομάδες η ομάδα της ζοφενοπρίλης είχε μικρότερα ποσοστά θανάτου ή σοβαρής συμφορητικής ΚΑ με 7,1% έναντι 10,6% και $p=0,018$.

Η ISIS-4⁶ μελέτησε 29.028 ασθενείς σε καπτοπρίλη έναντι 29.022 ασθενείς σε placebo. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από OEM με έναρξη των συμπτωμάτων στο τελευταίο 24ωρο και αποκλείστηκαν οι ασθενείς που είτε είχαν σαφή ένδειξη ή σαφή αντένδειξη για χορήγηση αΜΕΑ, νιτροδών και μαγνησίου. Η μελέτη ήταν διπλή τυφλή και η χορήγηση της καπτοπρίλης ξεκινούσε με μια δόση των 6,25 mg, μετά δυο ώρες ακολουθούσαν 12,5 mg, στη συνέχεια 25 mg μετά 10-12 ώρες και τέλος 50 mg/12ωρο. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 5 βδομάδες. Στο τέλος της παρακολούθησης η ομάδα της καπτοπρίλης είχε θνησιμότητα 7,19% έναντι 7,69% της ομάδας του placebo, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική με $2p=0,02$. Σε μελέτη των υποομάδων των ασθενών βρέθηκε ότι μεγαλύτερο όφελος είχαν οι ομάδες ψηλού κινδύνου όπως αυτές με ιστορικό παλιού εμφράγματος του μυοκαρδίου ή με κλινικά στοιχεία καρδιακής ανεπάρκειας κατά την οξεία φάση του OEM.

Σ' αυτό τον τύπο μελετών πρώιμης χορήγησης του αΜΕΑ περιλαμβάνεται και η CCS-1⁷ η οποία τυχαιοποίησε με διπλή τυφλή μέθοδο 6.814 ασθενείς σε καπτοπρίλη και 6.820 σε placebo. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με OEM στις τελευταίες 36 ώρες με ή χωρίς εμμένουσα ανάρπασση του ST και χωρίς σαφείς ενδείξεις ή σαφείς αντενδείξεις για χορήγηση αΜΕΑ. Η χορήγηση της καπτοπρίλης ξεκινούσε με μια δόση 6,25 mg, συνεχιζόταν με 12,5 mg μετά 2 ώρες και στη συνέχεια 12,5 mg/8ωρο. Στις 4 εβδομάδες παρακολούθησης η ομάδα της καπτοπρίλης είχε θνησιμότητα 9,05% έναντι 9,59% της ομάδας του placebo, διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Σ' αυτό τον τύπο μελετών η φαρμακευτική παρέμβαση ήταν μικρής χρονικής διάρκειας και υπήρχε μικρό κέρδος στη θνησιμότητα, πιο μεγάλο σε υποομάδες ψηλού κινδύνου όπως αυτές που εί-

χαν ιστορικό με παλιό εμφράγμα και ιδιαίτερα πρόσθιο ή με καρδιακή ανεπάρκεια κατά την οξεία φάση του OEM.

Πρώτη χρονικά μελέτη από το δεύτερο τύπο μελετών ήταν η SAVE⁸ όπου οι μελετητές παρατήρησαν ότι μετά από μελέτες σε αρουραίους βρέθηκε πως το OEM προκαλεί προοδευτικά διάταση της αριστερής κοιλίας, αναδιαμόρφωσή της και τέλος ΚΑ. Σκοπός της μελέτης ήταν να αποδείξει ότι η χορήγηση αΜΕΑ σε ασθενείς που επιβίωσαν ενός OEM και έχουν ΚΑ ή επηρεασμένη τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, θα ανέστρεφε την αναδιαμόρφωσή της μειώνοντας έτσι τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Συμπεριλήφθηκαν 1.115 ασθενείς στην ομάδα της καπτοπρίλης και 1.116 ασθενείς στην ομάδα του placebo σε μια διπλή τυφλή μελέτη. Ο πληθυσμός αποτελείτο από ασθενείς που επιβίωσαν τις πρώτες τρεις μέρες του OEM και είχαν κλάσμα εξώθησης 40% ή μικρότερο (μετρούμενο με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία). Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που είχαν σχετική αντένδειξη σε αΜΕΑ, αυτοί που είχαν ανάγκη αγωγής με αΜΕΑ για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής συμφορητικής ΚΑ, που είχαν κρεατινίνη πλάσματος $>2,5$ mg/dl ή συστηματική υπέρταση. Η χορήγηση της καπτοπρίλης ξεκινούσε από 12,5 mg (ή από 6,25 σε ασθενείς με πολύ χαμηλή και ασυμπτωματική αρτηριακή πίεση) και συνέχιζε με προοδευτική αύξηση στα 50 mg/8ωρο. Η αγωγή συνεχίστηκε σε όλη την περίοδο παρακολούθησης που ήταν κατά μέσο όρο 42 βδομάδες. Στο τέλος της παρακολούθησης η ομάδα της καπτοπρίλης είχε θνησιμότητα 20% έναντι 25% της ομάδας του placebo, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική με $p=0,019$.

Ακολούθησε η μελέτη AIRE⁹ που εξέτασε τη δράση της ραμιπρίλης έναντι placebo σε μια διπλή τυφλή μελέτη. Ο πληθυσμός της περιλάμβανε ασθενείς με OEM (με ή χωρίς κύμα Q) που είχαν κλινικά στοιχεία καρδιακής ανεπάρκειας, τα οποία μάλιστα μπορεί να ήταν και παροδικά στην οξεία φάση. Η χορήγηση της αγωγής ξεκινούσε μεταξύ της 3^{ης} και της 10^{ης} μέρας από το OEM (κατά μέσο όρο στις 5,4 μέρες), αρχίζοντας από τα 2,5 mg/12ωρο για 2 μέρες και στη συνέχεια με 5 mg/12ωρο. Άτομα τα οποία δεν ανέχονταν ψηλές δόσεις, η δοσολογία ξεκινούσε από τα 1,25 mg/12ωρο με προοδευτική αύξηση. Όλοι οι ασθενείς στη ραμιπρίλη έπαιρναν τουλάχιστο τη δοσολογία των 2,5 mg/12ωρο. Σε μέσο χρόνο παρακολούθησης των 15 μηνών η θνησιμότητα στην ομάδα της

ροαμπριλής ήταν 17% έναντι 23% της ομάδας του placebo, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική με $p=0,002$.

Παρατηρώντας ότι η χορήγηση αΜΕΑ στο OEM σε βραχυπρόθεσμη βάση μειώνει οριακά τη θνησιμότητα, με μεγαλύτερη επίδραση στα άτομα με ΚΑ, σχεδιάστηκε η TRACE¹⁰ με στόχο να μελετήσει την επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης αΜΕΑ σε ασθενείς με OEM και ΚΑ. Μελετήθηκαν 876 ασθενείς με τραντολαπριλ έναντι 873 ασθενών με placebo σε μια διπλή τυφλή μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από ασθενείς με OEM που μεταξύ της 2^{ης} ως 6^{ης} μέρας από την έναρξη των συμπτωμάτων είχαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αυτή είχε οριστεί με τιμές του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας $\leq 1,2$ (wall-motion score index) που αντιστοιχεί σύμφωνα με τους συγγραφείς σε κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$. Η χορήγηση της τραντολαπριλ ξεκίνησε με 1 mg/24ωρο για δυο μέρες, αυξήθηκε στα 2 mg/24ωρο για 4 βδομάδες για να φθάσει στη μέγιστη τιμή των 4 mg/24ωρο. Στο τέλος της παρακολούθησης, μετά ένα έτος, η ομάδα της τραντολαπριλ είχε θνησιμότητα 34,7% έναντι 42,3% της ομάδας του placebo, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική με $p=0,001$.

Οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) χρησιμοποιήθηκαν σε δυο μελέτες: την OPTIMAAL¹¹ όπου η λοσαρτάνη 50 mg/24ωρο συγκρίθηκε με την καπτοπριλ 50 mg/8ωρο και την VALIANT¹² όπου συγκρίθηκε η βαλσαρτάνη 160 mg/12ωρο με την καπτοπριλ 50 mg/8ωρο και με τον συνδυασμό των δυο φαρμάκων βαλσαρτάνη 80 mg/12ωρο με καπτοπριλ 50 mg/12ωρο. Η OPTIMAAL¹¹ περιλάμβανε ασθενείς με εμμένουσα ανόσπασση του ST (STEMI) και καρδιακή ανεπάρκεια ή πρόσθιο έμφραγμα ή με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ($<35\%$) και η έναρξη της αγωγής έγινε στις 3 πρώτες μέρες κατά μέσο όρο. Αυτή απέτυχε να δείξει στατιστικά σημαντική διαφορά στην συνολική θνησιμότητα ανάμεσα στα δυο φάρμακα. Η VALIANT¹² περιλάμβανε ασθενείς με STEMI και χωρίς εμμένουσα ανόσπασση του ST (NSTEMI) (66% και 32% αντίστοιχα) που είχαν επίσης και καρδιακή ανεπάρκεια ή κλάσμα εξώθησης $<35\%$ και η αγωγή ξεκίνησε σε 4,8 μέρες από το OEM. Σ' αυτήν η βαλσαρτάνη αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με την καπτοπριλ για μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ ο συνδυασμός των δυο φαρμάκων αύξησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς να βελτιώσει την επιβίωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με βάση τις πιο πάνω μελέτες η κατηγορία των αΜΕΑ στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τα STEMI έχει ένδειξη I με επίπεδο τεκμηρίωσης A για τους ασθενείς ψηλού κινδύνου (υπό τον όρο ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις στη χορήγησή τους) και Ια με επίπεδο τεκμηρίωσης A για όλους τους ασθενείς με STEMI χωρίς επιλογές¹³. Η ένδειξη τους στις Αμερικάνικες οδηγίες είναι I με επίπεδο τεκμηρίωσης A για τους ασθενείς με STEMI και κλάσμα εξώθησης $<40\%$ ή που είναι ψηλού κινδύνου καθώς και σ' αυτούς που έγινε επαναγγείωση ενώ στους ασθενείς με STEMI χωρίς να είναι ψηλού κινδύνου αλλά με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες Ια με επίπεδο τεκμηρίωσης B¹⁴. Τα ίδια επίπεδα ενδείξεων για τα NSTEMI και από τις δυο πλευρές του Ατλαντικού, δηλαδή I με επίπεδο τεκμηρίωσης A για τους ασθενείς με $KE <40\%$ ή ΚΑ, ή αρτηριακή υπέρταση, ή σακχαρώδη διαβήτη και Ια με επίπεδο τεκμηρίωσης B (Ευρωπαϊκές) και A (Αμερικάνικες) για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα με NSTEMI^{15,16}.

Οι ΑΥΑ στις Ευρωπαϊκές οδηγίες για τα STEMI¹³ έχουν ένδειξη I με επίπεδο τεκμηρίωσης B στις περιπτώσεις ασθενών ψηλού κινδύνου που δεν είναι ανεκτοί οι αΜΕΑ, ενώ η χορήγησή τους σε όλους ανεξάρτητα τους ασθενείς που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ έχουν ένδειξη Ια με επίπεδο τεκμηρίωσης C. Στις Αμερικάνικες οδηγίες έχουν ένδειξη I με επίπεδο τεκμηρίωσης A σε ασθενείς που έχουν καρδιακή ανεπάρκεια ή κλάσμα εξώθησης $<40\%$ και δεν ανέχονται τους αΜΕΑ. Ένδειξη I με επίπεδο τεκμηρίωσης B έχει και η χορήγησή τους σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ. Τέλος ο συνδυασμός τους με αΜΕΑ έχει ένδειξη Ιβ με επίπεδο τεκμηρίωσης B¹⁴. Όσον αφορά τα NSTEMI στις Ευρωπαϊκές οδηγίες έχουν ένδειξη I με επίπεδο τεκμηρίωσης B σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ και/ή έχουν καρδιακή ανεπάρκεια ή κλάσμα εξώθησης $<40\%$ ¹⁵. Στις Αμερικάνικες οδηγίες έχουν ένδειξη I με επίπεδο τεκμηρίωσης A σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ και έχουν καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης $<40\%$ και ένδειξη Ια με επίπεδο τεκμηρίωσης B σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ, ενώ ένδειξη Ιβ και επίπεδο τεκμηρίωσης B έχει ο συνδυασμός αΜΕΑ και ΑΥΑ¹⁶.

Με βάση τα όσα έχουν προαναφερθεί είναι σαφές ότι την κύρια ένδειξη στα OEM διατηρούν οι αΜΕΑ, με τους ΑΥΑ να αποτελούν εναλλακτική πρόταση σε περίπτωση αντενδείξεων των πρώτων.

ABSTRACT

Ikonomou K. Acute myocardial infarction and the renin angiotensin system. *Cardiologia* 2009, 2-3: 102-105.

In the acute myocardial infarction the rennin-angiotensin system is stimulated. In the treatment of myocardial infarction the inhibitors of converting enzyme were used and proved to be effective in reducing the mortality, mainly in high risk patients or with heart failure. Then some angiotensin receptor antagonists were used and managed to prove to be as effective as the inhibitors of the converting enzyme. So they are recommended in case of intolerance of converting enzyme inhibitors.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *McAlpine HM, Cobbe SM.* Neuroendocrine changes in acute myocardial infarction. *Am J Med* 1988, 84(3A): 61-6.
2. *Dargie HI, McAlpine HM, Morton JJ.* Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987, 9Suppl 2: S21-4.
3. *Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H.* Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992, 327: 678-84.
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994, 343: 1115-22.
5. *Ambrosioni E, Borgill C and Magnani B.* The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995, 332: 80-5.
6. Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995, 345: 669-85.
7. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995, 345: 686-87.
8. *Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992, 327: 669-77.
9. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993, 342: 821-28.
10. *Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al.* A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995, 333: 1670-6.
11. Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL steering committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002, 360: 752-60.
12. *Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez V, et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003, 349: 1893-906.
13. *Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008, 29: 2909-45.
14. *Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al.* 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation* 2008, 117: 296-329.
15. *Bassand J, Hamm CW, Ardissino D, et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007, 28(13): 1598-660.
16. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2007, 116: e148-e304.

Αλληλογραφία:

Κ. Οικονόμου
Πλατεία Βυζαντίου 3
582 00 Έδεσσα
kikonom@hol.gr

Corresponding author:

Κ. Ικονομου
square Vizantio 3
582 00 Edessa
Greece