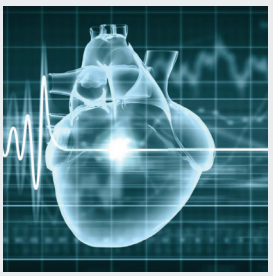
ΤΕΥΧΟΣ 1 - ΤΟΜΟΣ 4
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2018



Σύγχρονη ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ
CURRENT cardiology

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
ΕΚΔΟΣΗ

HALF SCIENCE EDITION

ISSUE 1 - VOLUME 4
JANUARY - JUNE 2018
www.currentcardiology.gr

Α Ρ Θ Ρ Α Α Ν Α Σ Κ Ο Π Η Σ Η Σ

Η υπολιπιδαιμική θεραπεία το 2018
Ι. Κουτάγιαρ, Ι. Σκούμας, Χ. Βλαχόπουλος, Δ. Τούσουλης

Διαχείριση ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή μετά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
Χ. Κ. Αντωνίου, Π. Δηλαβέρης, Κ. Γκατζούλης, Δ. Τούσουλης

Ατμοσφαιρική ρύπανση και καρδιαγγειακές νόσοι
Β. Χ. Μυστακίδη, Π. Φουντουλάκης, Θ. Ζησιμόπουλος, Ε. Οικονόμου, Δ. Τούσουλης

Ο ρόλος της κολχικίνης στα σύνδρομα του περικαρδίου
Β. Χ. Μυστακίδη, Γ. Λάζαρος, Ε. Οικονόμου, Γ. Βογιατζή, Α. Λάζαρου, Δ. Τούσουλης

C A S E R E P O R T

Περίπτωση συμπιεστικής περικαρδίτιδας
Π. Τόλης, Κ. Αζναουρίδης, Γ. Βογιατζή, Ε. Τσιάμης, Δ. Τούσουλης

Θ Ε Μ Α Τ Α Ε Ι Δ Ι Κ Ο Τ Η Τ Α Σ Κ Α Ρ Δ Ι Ο Λ Ο Γ Ι Α Σ

Θέματα πολλαπλής επιλογής – Θέματα ανάπτυξης (Δεκέμβριος 2017 – Φεβρουάριος 2018 – Απρίλιος 2018)

R E V I E W A R T I C L E S

Dyslipidemia management update
Koutagiar I; Skoumas I; Vlachopoulos C; Tousoulis D

Management of Atrial Fibrillation in patients with myocardial infraction
Antoniou CK; Dilaveris P; Gatzoulis KA; Tousoulis D

Air pollution and cardiovascular diseases
Mystakidi VC; Fountoulakis P; Zisimopoulos T; Oikonomou E; Tousoulis D

Pericardial syndromes: The role of colchicines
Mystakidi VC; Lazaros G; Oikonomou E; Vogiatzi G; Lazarou E; Tousoulis D

C A S E R E P O R T

Constrictive pericarditis
Tolis P; Aznaouridis K; Vogiatzi G; Tsiamis E; Tousoulis D

C A R D I O L O G Y Q U I Z

Multiple Choice Questions – Essay Test Questions (December 2017 – February 2018 – April 2018)

ΕΚΔΙΔΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ

ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ
«ΚΑΡΔΙΑ»

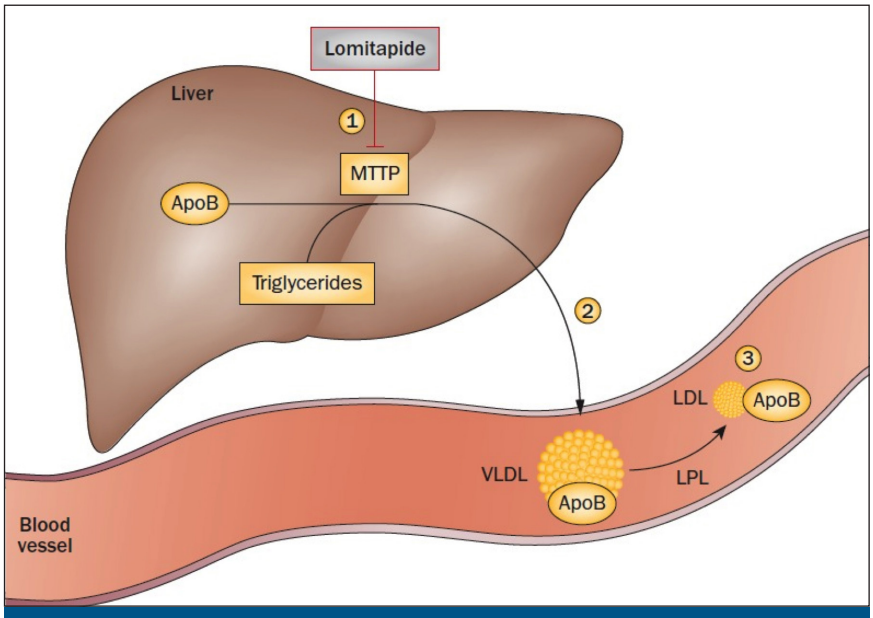
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Άδειας 794/94
PRESS (ΕΚΔΟΤΩΝ) POST
ΕΛΤΑ Hellenic Post
ΑΓ. ΙΩΑΝΝΟΥ 4, 153 42 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΝΤΥΠΟΥ 013970
ISBN 2241-4347

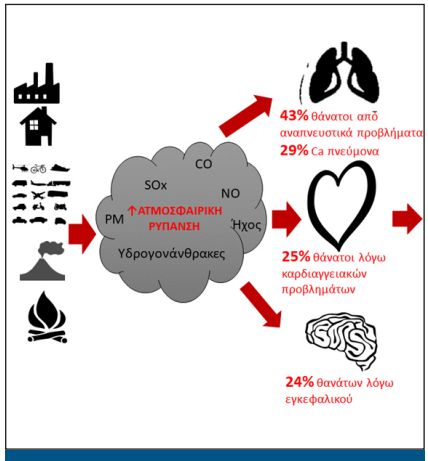
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Η υπολιπιδαιμική θεραπεία το 2018



9-21

Ατμοσφαιρική ρύπανση και καρδιαγγειακές νόσοι



34-42

ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ **7**

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η υπολιπιδαιμική θεραπεία το 2018 ..... **9**

Διαχείριση ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή μετά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου **22**

Ατμοσφαιρική ρύπανση και καρδιαγγειακές νόσοι **34**

Ο ρόλος της κολχικίνης στα σύνδρομα του περικαρδίου **43**

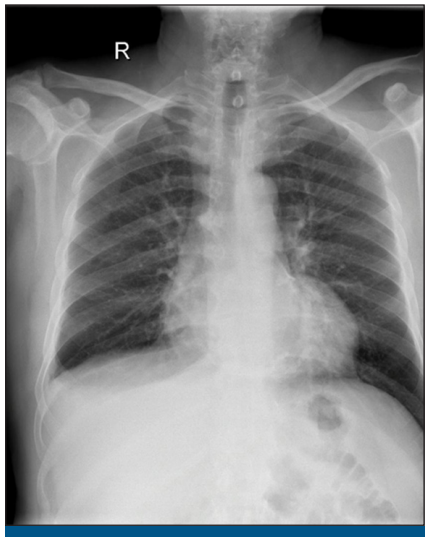
CASE REPORT

Περίπτωση συμπιεστικής περικαρδίτιδας **52**

ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

Θέματα πολλαπλής επιλογής - Θέματα ανάπτυξης (Δεκέμβριος 2017, Φεβρουάριος, Απρίλιος 2018) **56**

Περίπτωση συμπιεστικής περικαρδίτιδας



52-55

Ελπί(δο)ς Καρδιολογική Διημερίδα

Καρδιολογικά Διλήμματα: Θέσεις & Αντιπαραθέσεις

21-22
Σεπτεμβρίου 2018
Αθήνα,
Divani Caravel

Δωρεάν Εγγραφή

Χορήγηση πιστοποιητικού παρακολούθησης
με μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME - CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Διοργάνωση:

Ε.ΜΕ.ΚΑ.Π.
Εταιρεία Μελέτης Καρδιαγγειακών Παθήσεων

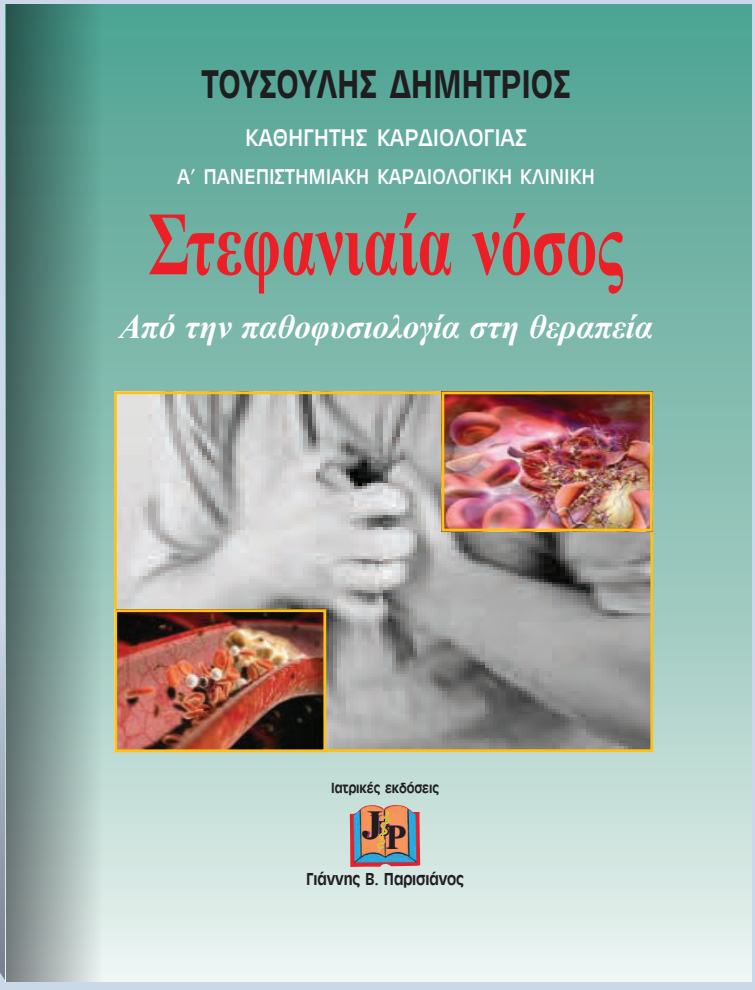
Καρδιολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Η Ελπίς»
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Η Ελπίς

Οργάνωση - Γραμματεία:
TheMASTERMINDGroup
Organizing your success
Μαραθωνομάχων 26, 151 24 Μαρούσι Τηλ.: 210 6827405, 210 6839690 - 1 Fax: 210 6827409
E-mail: cgastounioti@tmg.gr Web site: www.tmg.gr

ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
Καθηγητής Καρδιολογίας
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Στεφανιαία νόσος

Από την παθοφυσιολογία στη θεραπεία



Καθώς η πρόοδος της καρδιολογίας την τελευταία δεκαετία έχει αλλάξει ριζικά τον τρόπο κατανόησης και αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου, στο βιβλίο αυτό παρουσιάζονται τα νεότερα δεδομένα που αφορούν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία καθώς και οι εξελίξεις στον τομέα της διάγνωσης, θεραπείας και επεμβατικής αντιμετώπισης, τόσο της σταθερής στεφανιαίας νόσου όσο και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.
Το βιβλίο είναι έγχρωμο, 387 σελίδων, δομημένο με σαφή και εύληπτο τρόπο, με πλούσιο φωτογραφικό υλικό, πίνακες, σχήματα και πίνακα κυρίων όρων ώστε να καλύπτει τις γνωστικές απαιτήσεις των φοιτητών ιατρικής, των ειδικευόμενων και των καρδιολόγων στον τομέα της στεφανιαίας νόσου.

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΓΙΑΝΝΗΣ Β. ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ
Μικράς Ασίας 76, 115 27, Γουδί, Τηλ.: 210 7475275, Fax: 210 7777999

Ιδιοκτήτης:
Ίδρυμα
Καρδιαγγειακής Έρευνας
και Επιμόρφωσης
«Καρδιά»

ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ & ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ
«ΚΑΡΔΙΑ»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης:
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ
MD, PhD, FESC, FACC, Ά Πανεπιστ. Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Μέλη
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ
Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ
Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΧΡΥΣΟΧΟΟΥ
Επιμελήτρια Α΄, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο»
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ
Επιστημονικός Συνεργάτης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:
Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή: α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy), β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη: «Για το περιοδικό **ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**». Το κείμενο που αποστέλλεται πρέπει να αποτελείται από τα εξής στοιχεία: α) Σελίδα τίτλου (περιλαμβάνει τον τίτλο και στοιχεία των συγγραφέων: ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail), β) Κείμενο, γ) Βιβλιογραφία, δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα), ε) Υπότιτλοι των εικόνων. Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.
Σημείωση: Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση, δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ αποστείλετε το υλικό προς δημοσίευση στην παρακάτω διεύθυνση:
ΠΡΟΣ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ
Ευάγγελος Οικονόμου
Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590
Email: boikono@hotmail.com

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΚΔΟΣΗΣ
DOCTORS media
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 330, 153 41 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
Τηλ.: 210-6538508, e-mail: info@doctorsmedia.gr
www.doctorsmedia.gr

ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Η ιατρική εν γένει, και η καρδιολογία ειδικά, αποτελεί μια ταχέως εξελισσόμενη επιστήμη, γεγονός που αποδίδεται στη σημασία των επιτευγμάτων της για την ανθρωπότητα και στην προσέλκυση σημαντικής επιστημονικής και οικονομικής δραστηριότητας. Στην αλματώδη εξέλιξη της ιατρικής γνώσης και επιστήμης κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν συμβάλει, όχι μόνο οι τεχνολογικές και βιολογικές εξελίξεις, αλλά και οι σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της πληροφορίας που επέτρεψαν την ευρεία και άμεση διάχυση των επιστημονικών επιτευγμάτων στην ιατρική κοινότητα, κυρίως μέσω του διαδικτύου (1). Σημαντικός, επίσης, είναι ο ρόλος της ανάπτυξης του ηλεκτρονικού ιστότοπου της ιατρικής εθνικής βιβλιοθήκης των Ηνωμένων Πολιτειών (γνωστής ως "PubMed"), όπου φαίνεται ότι από το 1986 υπάρχει μια σημαντική αύξηση των δημοσιεύσεων με ρυθμό 4% ανά έτος, έτσι ώστε σήμερα οι δημοσιεύσεις έχουν ξεπεραστεί τα 24 εκατομμύρια (3).

Η καρδιολογική κοινότητα στην Ελλάδα με οδηγό την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική έχει επάξια ακολουθήσει τις ραγδαίες επιστημονικές εξελίξεις στο χώρο της καρδιολογίας, ώστε όχι μόνο δεν υστερεί σε κλινικό επίπεδο αλλά είναι σε θέση να ανταγωνίζεται σε αριθμό και ποιότητα δημοσιεύσεων ακόμα και μεγάλα ερευνητικά κέντρα και πανεπιστήμια των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής και της Ευρώπης. Διαχρονικά μία σειρά από πειραματικές, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί, οργανωθεί, πραγματοποιηθεί και δημοσιευτεί από την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική με σημαντική ερευνητική και κλινική σημασία.

Ως αποτέλεσμα της εντατικής αυτής ερευνητικής προσπάθειας, το πρώτο εξάμηνο του 2018 οι δημοσιεύσεις της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής στα πλέον έγκριτα επιστημονικά περιοδικά έχουν ξεπεράσει τις 95 σε αριθμό γεγονός που κατατάσσει την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική πρώτη σε ερευνητικό και συγγραφικό έργο στην Ελλάδα και τουλάχιστον ισότιμη ερευνητικά με τα πλέον έγκριτα πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα διεθνώς.

Η σημαντική επιστημονική παρουσία της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής έχει αναγνωριστεί διεθνώς και προς τούτο έγινε και ειδικό αφιέρωμα στο κορυφαίο καρδιολογικό περιοδικό «European Heart Journal» με αφορμή τα 60 χρόνια λειτουργίας της Καρδιολογικής κλινικής και του διεθνούς συνεδρίου CardioAthena που οργανώνεται από την κλινική (2).(1)

Καθώς, όμως, ο ρυθμός των εξελίξεων συχνά ξεπερνάει την ικανότητα των καρδιολόγων να τις παρακολουθήσουν, από τη θέση ευθύνης του προέδρου του Ιδρύματος Καρδιαγγειακής Έρευνας και Επιμόρφωσης (ΚΑΡΔΙΑ) και του Διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, νιώθω την υποχρέωση για την περιοδική έκδοση της «Σύγχρονης Καρδιολογίας» μίας καρδιολογικής επιθεώρησης υπό την αιγίδα της κλινικής που έχει διεθνώς αναγνωριστεί για το επιστημονικό της έργο.

Σκοπός, λοιπόν, της «Σύγχρονης Καρδιολογίας» είναι η δημοσίευση έγκριτων μελετών κλινικής σημασίας από τον ελληνικό κυρίως χώρο, που αφορούν στο καρδιαγγειακό σύστημα. Επίσης, στο πλαίσιο της πληρέστερης ενημέρωσης των καρδιολόγων (αλλά και ιατρών λοιπών ειδικοτήτων) σε ενδιαφέροντα θέματα, θα δημοσιεύονται άρθρα ανασκόπησης, παρουσιάσεις ενδιαφερόντων περιστατικών και σύντομες αναφορές που θα περιγράφουν την εφαρμογή και χρήση νέων τεχνικών στον καρδιαγγειακό χώρο. Τέλος, ευπρόσδεκτα είναι άρθρα που σχετίζονται με τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, τις προκλήσεις στην εκπαίδευση των νέων καρδιολόγων και την κλινική εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών.

Σε αυτό το τεύχος, η «Σύγχρονη Καρδιολογία» φιλοξενεί πέντε ενδιαφέροντα Άρθρα με κλινικό προσανατολισμό. Ειδικότερα αναλύονται οι νεότερες κατευθύνσεις και θεραπευτικές επιλογές σε περιπτώσεις ανθεκτικής ή οικογενούς δυσλιπιδαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα χορηγούμενα με ενέσιμη μορφή υποδορίως μία ή δύο φορές ημερησίως έχουν επαναπροσδιορίσει τους στόχους της θεραπείας. Η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί νόσο με παγκόσμια επίπτωση και με επιπολασμό που ξεπερνάει το 10% στους ηλικιωμένους. Η βέλτιστη λοιπόν αντιμετώπιση της νόσου και των επιπλοκών της είναι απαραίτητη καθώς διαφορετικά μπορεί να συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η αναλυτική περιγραφή των κλινικών κατευθύνσεων για την αντιμετώπιση της κάθε περίπτωσης ασθενούς αναλύεται σε ένα ενδιαφέρον άρθρο ανασκόπησης.

Ο σημαντικός ρόλος των περιβαλλοντικών επιδράσεων στα καρδιαγγειακά νοσήματα γίνεται όλο και πιο φανερός τα τελευταία χρόνια και αυτά ακριβώς τα δεδομένα παραθέτουμε σε άρθρο ανασκόπησης με σκοπό τη περεταίρω εξοικείωση των κλινικών καρδιολόγων με τις συστάσεις που πρέπει να δίνουν ειδικά σε υψηλού κινδύνου ασθενείς για κατά το δυνατό τροποποίηση των επιβλαβών περιβαλλοντικών επιδράσεων.

Οι νόσοι του περικαρδίου μέχρι πρόσφατα αποτελούσαν ένα πεδίο στο οποίο οι καρδιολόγοι δεν απέδιδαν την απαραίτητη προσοχή. Ακόμη και σήμερα σε πολλές περιπτώσεις η αντιμετώπιση των νόσων του περικαρδίου δε βασίζεται σε κλινικές μελέτες αλλά στην κλινική εμπειρία. Τον ακριβή ρόλο της κολχικίνης στα νοσήματα του περικαρδίου αποσαφηνίζει το τελευταίο άρθρο ανασκόπησης που περιέχεται σε αυτό το τεύχος. Η αντιμετώπιση δε της συμπιεστικής περικαρδίτιδας περιγράφεται μέσα από μία κλινική περίπτωση. Η συμπιεστική περικαρδίτιδα αποτελεί εκδήλωση των νόσων του περικαρδίου που συχνά είναι δύσκολο να διαγνωστεί. Η αντιμετώπισή του δε (συνήθως χειρουργική) θέλει προσοχή για την επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος.

Τα θέματα των προηγούμενων εξετάσεων ειδικότητας καρδιολογίας πιστεύουμε ότι θα αποτελέσουν ένα υλικό γνώσης και προβληματισμού για τους νέους κυρίως καρδιολόγους.

Τόσο το προσωπικό μου ειλικρινές ενδιαφέρον, αλλά και όλων των μελών της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής για την έρευνα και την επιστήμη, αλλά και για τη δια βίου εκπαίδευση και ενημέρωση των Ελλήνων καρδιολόγων, μας οδήγησαν στην έκδοση της «Σύγχρονης Καρδιολογίας» που φιλοδοξούμε στο μέλλον, μέσα από συνεχή βελτίωση και προσπάθεια, να αποτελέσει το περιοδικό αναφοράς των Καρδιολόγων στη Ελλάδα.

Δημήτριος Τούσουλης
MD, PhD, FESC, FACC, Καθ.Καρδιολογίας Ά Πανεπιστ. Καρδιολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Βιβλιογραφία
1. Tousoulis D, Stefanadis C. How can we assess scientific quality? Citation index only for original research and/or for authorship in the guidelines? Hellenic J Cardiol 2014;55:353-354.
2. Tousoulis D. CardioAthena Meeting 2018, Greece. Eur Heart J 2018;39:2123-2125.
3. Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. Database (Oxford) 2011; 2011:baq036.

Η υπολιπιδαιμική θεραπεία **το 2018**

Ιωσήφ Κουτάγιαρ[1], Ιωάννης Σκούμας[1], Χαράλαμπος Βλαχόπουλος[1], Δημήτριος Τούσουλης[1]
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

Dyslipidemia management update

I. Koutagiar[1], I. Skoumas[1], C. Vlachopoulos[1], D. Tousoulis[1]
1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Η συσχέτιση υπερχοληστερολαιμίας και επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου είναι καλά τεκμηριωμένη. Η μείωση των επιπέδων της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (LDL-C) και η αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (HDL-C) απετέλεσαν τα τελευταία χρόνια τους κύριους θεραπευτικούς στόχους για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πράξη στα πλαίσια πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα τελευταία χρόνια διάφορες νέες κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων χορηγούνται σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στη συνηθισμένη υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνες, εζετιμίμπη, δεσμευτικά των χολικών οξέων, φιμπράτες, Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα), όπως τα αντισώματα έναντι της προπρωτεϊνης κονβερτάσης σουμπτιλισίνη/κεξίνη τύπου 9 (PCSK9), το αντιαγγελιοφόρο ολιγονουκλεοτίδιο που αδρανοποιεί την έκφραση του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης Β-100 (Apo B-100) και αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς μικροσωματίων τριγλυκεριδίων (MTP).

Abstract

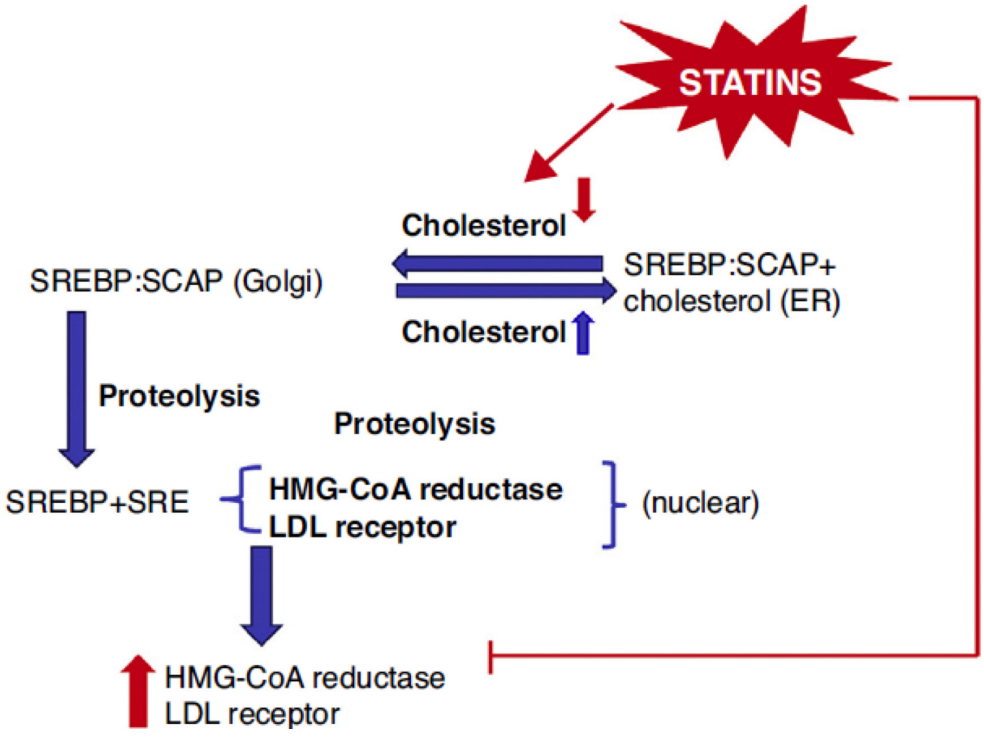
Association of hypercholesterolemia and cardiovascular disease incidence is well established. Reducing low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and raising high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) have been the therapeutic targets to reduce cardiovascular risk. Hypolipidemic medications have been used to provide both primary and secondary prevention of future cardiovascular events for many years by several mechanisms of action. Recently, several new classes of hypolipidemic drugs have been administered for patients with hypercholesterolemia that are not well controlled by conventional therapy (ezetimibe, bile-acid sequestrants, and statins), such as proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) antibodies, apolipoprotein A-100 (Apo B- 100) antisense oligonucleotide, and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitors.

Αλληλογραφών συγγραφέας: Ιωάννης Σκούμας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα 11527, Ελλάδα. Τηλέφωνο: +30 693 219 2060; Φαξ: +30 213 2089521; e-mail: skoumasj@yahoo.gr

Corresponding author: Ioannis Skoumas, 1st Cardiology Department, Athens Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokration Hospital, Vasilissis Sofias 108, Athens 11527, Greece. Tel: +30 693 219 2060; fax: +30 213 2089521; e-mail: skoumasj@yahoo.gr

Εισαγωγή

Η συσχέτιση υπερχοληστερολαιμίας και αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD) είναι καλά εδραιωμένη. Η μείωση των επιπέδων τηςχαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (LDL-C) και η αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (HDL-C) απετέλεσαν τα τελευταία χρόνια τους κύριους θεραπευτικούς στόχους για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.Βέβαια η φαρμακευτική αύξηση της HDLτην περασμένη δεκαετία με την αναστολή της CETP(1,2) απέτυχε και ακολούθως η ιατρική κοινότητα στράφηκε κυρίως στη μείωση της LDL-Cπου αποτελεί τον κύριο στόχο τηςυπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. Επιπλέον, σαν δευτερεύων στόχος θεωρείται η non-HDLπου περιλαμβάνει και τα τριγλυκερίδια όταν αυτά είναι άνω των 200 mg/dl. Η χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, τα οποία είτε μειώνουν τη σύνθεση είτε μειώνουν την



Εικόνα 1: Μηχανισμός έκφρασης του υποδοχέα LDL επαγόμενου από στατίνη. Οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα ενδοκυττάριας χοληστερόλης, με αποτέλεσμα την απελευθερώση του παράγονταSREBP και την προαγωγή της δέσμευσής του με το SRE της HMG-CoA αναγωγάσης και του υποδοχέα LDL, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση της HMG-CoA αναγωγάσης και του υποδοχέα LDL.SREBP: πρωτεΐνη που δεσμεύει το στοιχείο απόκρισης των στερολών; HMG-CoA αναγωγάση, 3-υδροξυ-3-μεθυλυγλουταρυλο-συνένζυμο Α αναγωγάση; LDL-C, LDL-χοληστερόλη; SRE:ρυθμιστικό στοιχείο δέσμευσης στερόλης

απορρόφηση και την επαναρρόφηση προωθώντας την απέκκριση της χοληστερόλης έχει καθιερωθεί στα πλαίσια πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Την τελευταία πενταετία διάφορες νέες κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων έχουν ελεγχθεί ως προς την αποτελεσματικότητά τους και έχει εγκριθεί η χορήγησή τους σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στη συνηθισμένη υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνες, εζετιμίμπη, δεσμευτικά των χολικών οξέων, φιμπράτες, Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα).

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν τα αντισώματα έναντι της προπρωτεΐνης κονβερτάσης σουμπτιλισίνη/κεξίνη τύπου 9 (PCSK9), το αντιαγγελιοφόρο ολιγονουκλεοτίδιο που αδρανοποιεί την έκφραση του γονιδίουτης απολιποπρωτεΐνης Β-100 (Apo B-100) και αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς μικροσωματίων τριγλυκεριδίων (MTP). Κλινικές μελέτες αποκάλυψαν ότι η προσθήκη αντισωμάτων κατά της PCSK9 στην προϋπάρχουσα θεραπεία με στατίνες μπορούν να μειώσουν περαιτέρω τα επίπεδα της LDL-C κατά 60%. Διάφορα φάρμακα για την αύξηση της HDL έχουν επίσης δοκιμαστεί, χωρίς ελπιδοφόρα αποτελέσματα.

Θεραπευτική σημασία υπολιπιδαιμικής αγωγής

Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL-C στο πλάσμα αυξάνονται κατά τη διάρκεια της ζωής τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Αν και δεν υπάρχουν καθιερωμένες φυσιολογικές τιμές για τη χοληστερόλη, οι αυξημένες τιμές ολικής χοληστερόλης και LDL-C έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας καρδιακής νόσου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της περιφερικής αρτηριοπάθειας. Η συσχέτιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας με τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα μετά από προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι μάλλον οριακά σημαντική στην καλύτερη περίπτωση.

Αναφορικά με την πρωτογενή πρόληψη, η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης σε υγιείς άνδρες μέσης ηλικίας χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισής καρδιαγγειακών συμβαμάτων αναλογικά με τη μείωση της LDL-C, αλλά όχι και την ολική θνησιμότητα. Ωστόσο, σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι οι υπολιπιδαιμικές παρεμβάσεις μειώνουν τον κίνδυνο τόσο για ένα δεύτερο σύμβαμα όσο και τη θνησιμότητα. Τέλος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της σημασίας της μείωσης των επιπέδων τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (3).

Παρ' όλο που η υγιεινοδιαιτητική αγωγή έχει δειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα LDL-C κατά 20-30% και αναστρέφει την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου (4) πολλές φορές δεν επαρκεί για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων των επιπέδων LDL-C. Μετααναλύσεις έχουν στοιχειοθετήσει τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος ως απόρροια του περιορισμού των επιπέδων LDL-Cπου επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Πίνακας 1: Κατά προσέγγιδη μείωση των επιπέδων LDL-C από τις διαφορετικές δόσεις στατινών

% LDL Reduction	Simvastatin	Atorvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
27	10mg	-	20mg	20mg	40mg	-	-
34	20mg	10mg	40mg	40mg	80mg	-	1mg
41	40mg	20mg	80mg	80mg	-	-	2mg
48	80mg	40mg	-	-	-	10mg	4mg
54	-	80mg	-	-	-	20mg	-
60	-	-	-	-	-	40mg	-

Σήμερα στην φαρμακευτική φαρέτρα των υπολιπιδαικών σκευασμάτων υπάρχουν οι στατίνες, η εζετιμίμπη, οι παράγοντες δέσμευσης των χολικών οξέων, οι φιμπράτες, τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα αντισώματα κατά της PCSK9, καθώς και συνδυασμοί των ανωτέρω φαρμακευτικών παραγόντων.

Στατίνες

Είναι τα φάρμακα που κυκλοφόρησαν το 1987 και έφεραν επανάσταση στην αντιμετώπιση της αθηρωματικής και της καρδιαγγειακής νόσου. Οιστατίνεςαναστέλλουν την ηπατική σύνθεση της χοληστερόλης μέσω σύνδεσης με το ένζυμο 3-υδροξυ-3μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμοΑ (HMG-CoA) αναγωγάση και συνακόλουθη αναστολή της μετατροπής του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, η οποία καθορίζει και το ρυθμό παραγωγής της χοληστερόλης. (5)Οι διαθέσιμες στατίνες είναι οι: ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, λοβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη και σιμβαστατίνη. Ως μονοθεραπεία οι στατίνες είναι τα πλέον αποτελεσματικά υπολιπιδαιμικά φάρμακα και από τα πλέον καλώς ανεκτά.

Οι στατίνεςμειώνουν επίσης μετρίως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξάνουν την HDL. Με τη μείωση των επιπέδων της ηπατικής χοληστερόλης, οι στατίνες αυξάνουν την έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα της LDL (LDLreceptor – LDL-R) (6)και ενισχύουν το μεταβολικό ρυθμό της LDL-Cμειώνοντας τα κυκλοφορούντα επίπεδα της. Η ανωτέρω δράση των στατινών πραγματοποιείται μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα SREBP2 (της πρωτεΐνης που δεσμεύει το στοιχείο απόκρισης των στερολών) ο οποίος ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν την HMG-CoA αναγωγάση και τους LDL-R. (7)

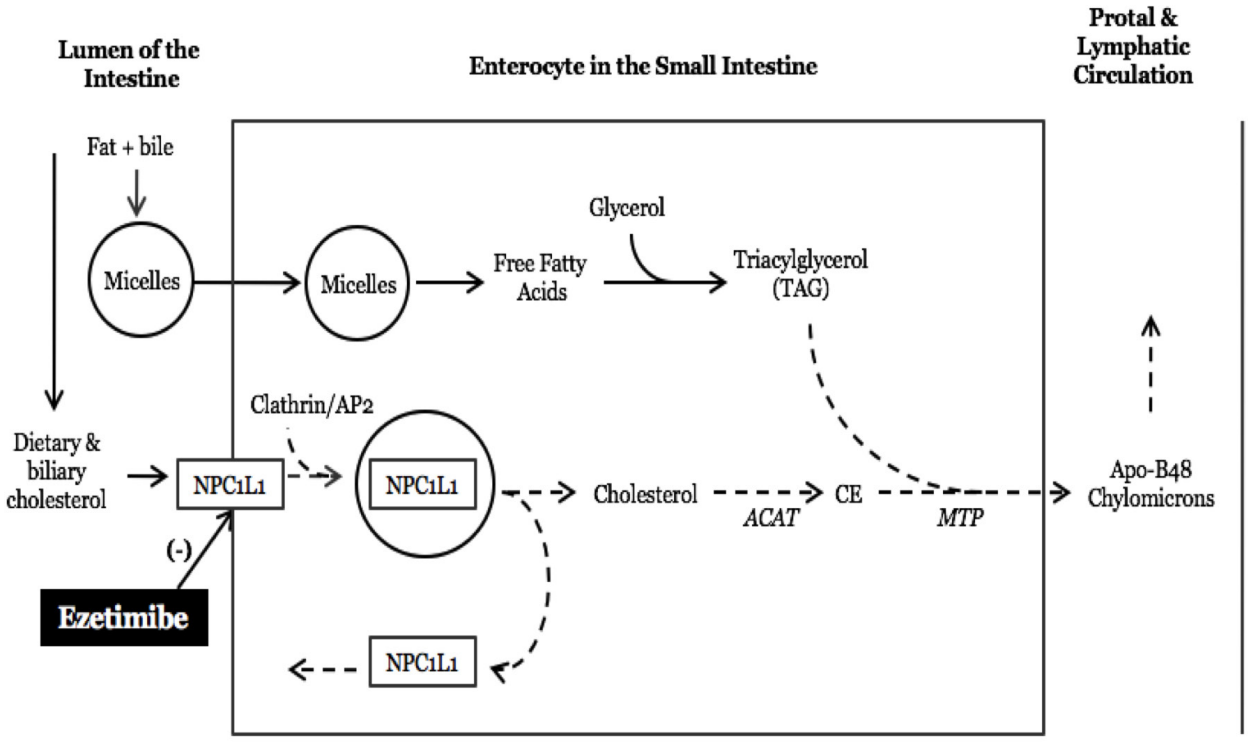
Όταν τα επιπεδα χοληστερόλης είναι εντός φυσιολογικών ορίων, οSREBP2 δημιουργεί σύμπλεγμα με την ευαίσθητη στα επίπεδα χοληστερόλης πρωτεΐνη ενεργοποίησης-διάσπασης του SREBP (SCAP) και μια άλλη πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου με την ονομασία επαγόμενο από την ινσουλίνη γονίδιο-1 (Insig-1). Όταν τα αποθέματα χοληστερόλης εξαντληθούν, η SCAP συμμεταφέρεται με τη SREBP2 στο δίκτυο Golgi όπου διασπάται από πρωτεάσες επιτρέποντάς της να μεταφερθεί στον κυτταρικό πυρήνα και δεσμεύεται με το ρυθμιστικό στοιχείο απόκριης των στερολών(SRE) των γονιδίων της αναγωγάσης HMG-CoA και του LDL-R (εικόνα 1)

Οι στατίνες μειώνουν τηLDL-Cαπό 30 έως και 55%, ενώ διπλασιασμός της δοσολογίας επιφέρει μείωση της LDL-Cκατά 6% εως 7% μόνο. Αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη. Η μείωση των επιπέδων της LDL-Cθεωρείται ο κύριος παράγοντας μείωσης των στεφανιαίων συμβαμάτων (8-10) Ιδιαίτερα σημαντικές είναι και οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως η μείωση της φλεγμονής στην αθηρωματική πλάκα, η ευόδωση της απόπτωσης που οδηγεί σε μειωμένη υπερπλασία και επαναστένωση, η αναστολή του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των ανοσοκυττάρων, καθώς και η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. (11,12)

Αναστολείς της εντερικής απορρόφησης χοληστερόλης

Η εζετιμίμπη αναστέλλει την πρωτεΐνη εντερικήςαπορρόφησης της χοληστερόλη και φυτοστερόλης (Niemann-PickC1-Like 1, NPC1L1) η οποία εκφράζεται στα κύτταρα της νήστιδας(13,14), αναστέλλοντας αποτελεσματικά την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης από τις τροφές και από τη χολή.(Εικόνα 2) Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης έως91%. (15) Ως μονοθεραπεία μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της LDL-C του πλάσματος στην ίδια έκταση με τις λιγότερο ισχυρές στατίνες ενώ σε συνδυασμό με στατίνη μειώνει τα επίπεδα LDL-Cκατά 25% περισσότερο σε σχέση με τη μονοθεραπεία με στατίνη. (16)

Η εζετιμίμπη έχει λάβει έγκρισηαπό το 2002 και στις πρόσφατες ευρωπαικές κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης των δυσλιπιδαιμιών (17) συνιστάται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες,ή σε συνδυασμό με στατίνες σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου επί μη επίτευξη του στόχου LDL-C μόνο με στατίνες. (18)



Εικόνα 2: Μηχανισμός δράσης της εζετιμίμπης.NPC1L1: Niemann-PickC1-like 1 πρωτεΐνη, MTP: πρωτεΐνη μεταφοράς μικροσωματίων τριγλυκεριδίων, ACAT: ακετυλο-συνένζυμο Α χοληστερολ-ακετυλτρανσφεράση

Παράγοντες δέσμευσης των χολικών οξέων

Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες και ειδικότερα η κολεστιπόλη, η χολεστυραμίνη και η κολεσεβελάμη ήταν οι κύριοι παράγοντες μείωσης της χοληστερόλης πριν από την εισαγωγή των στατινών. Έχουν τις ίδιες κλινικές ενδείξεις με την εζετιμίμπη και μπορούν να μειώσουν τη LDL-C έως και 30%. Μετά από χορήγηση από το στόμα,οι αρνητικά φορτισμένες ρητίνες παραμένουν στο γαστρεντερικό σωλήνα και δεσμεύονται στα θετικά φορτισμένα χολικά οξέα της χολής για να σχηματίσουν αδιάλυτα και μη απορροφήσιμα σύμπλοκα και να απεκκριθούν με τα κόπρανα.Οι ρητίνες συμμετέχουν στη ρύθμιση των LDL-Rοδηγώντας σε αυξημένο μεταβολισμό της LDL-C και την απομάκρυνση των υπολειμμάτων VLDL με τον ίδιο μηχανισμό που το επιτυγχάνουν η εζετιμίμπη και οι στατίνες. Επίσης, είναι τα μόνα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν στην εγκύμοσύνη. (19)

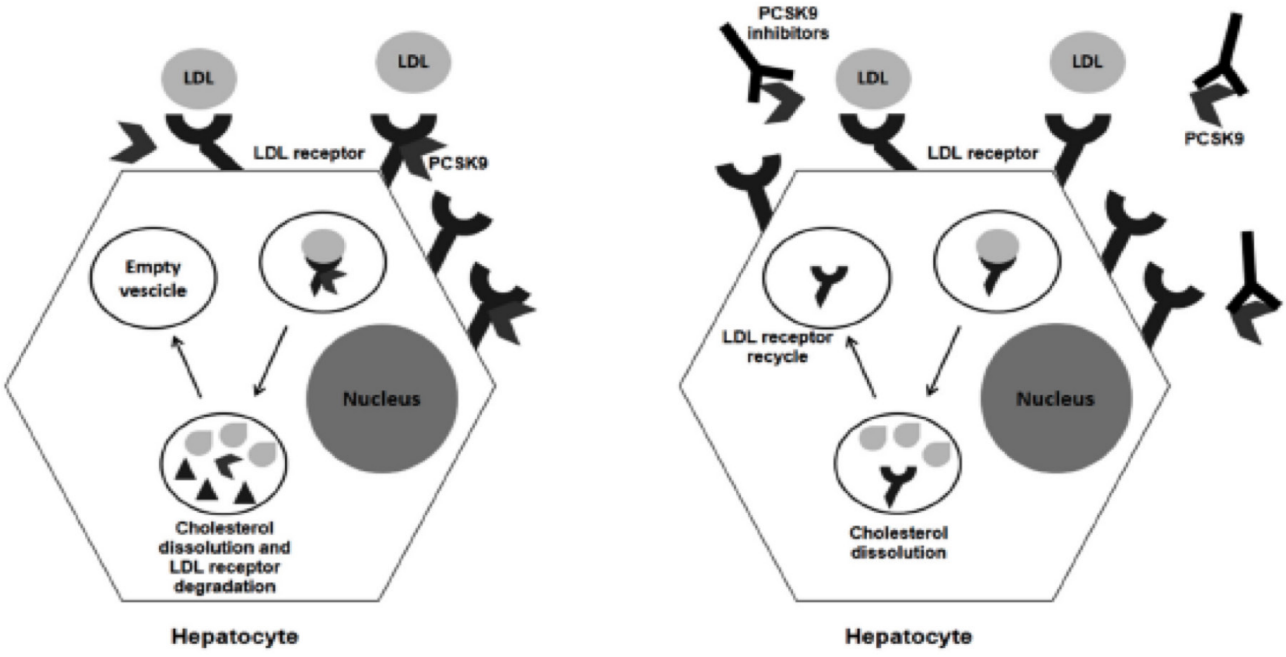
Δοσολογία κολεστιπόλης: 5 g 1-2 φορές την ημέρα πού μπορεί να αυξηθεί, αν είναι απαραίτητο σε διάστημα 1-2 μηνών μέχρι 30 g ημερησίως σε μία ή δύο διαιρεμένες δόσεις.

Δοσολογία χολεστυραμίνης: Από το στόμα: Αρχικώς 4 gr 3 φορές την ημέρα πριν από τα γεύματα διαλυμένα σε νερό ή χυμό φρούτων. Δόση συντήρησης: 4-6 g/6-8 ώρες. Παιδιά: η δόση δεν είναι καθορισμένη. Εναρξη με χαμηλές δόσεις και αύξηση αναλόγως με την κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση. Συνήθης δόση συντήρησης 16 g/24ωρο.

Δοσολογία κολεσεβελάμης: Ως μονοθεραπεία 3.75g/ημέρα σε 1-2 δόσεις. Μέγιστο 4.375g/ημέρα. Σε συνδυασμό με στατίνη 2.5-3.75g/ημέρα σε 1-2 δόσεις.

Φιμπράτες

Οι φιμπράτες και ειδικότερα η βεζαφριβάτη, η γεμφιβροζίλη, η κλοφιβράτη και η φαινοφιβράτη είναι αγωνιστές της α- ισομορφήστων ενεργοποιημένων υποδοχέων πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPAR-α). Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα οδηγεί σε πολλές τροποποιήσεις του προφίλ λιπιδίων του πλάσματος. (20)¨ Ειδικότερα η χρήση των φιμπρατών προκαλεί: (1) Επαγωγή της λιπόλυσης της λιποπρωτεΐνης μέσω ενεργοποίησης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και αναστολής της apoC-III, (2) αύξηση της ηπατικής πρόσληψης λιπαρών οξέων και μείωση της ηπατικής παραγωγής τριγλυκεριδίων(3), σχηματισμό σωματιδίων LDL με υψηλότερη συγγένεια για τον υποδοχέα τους, οδηγώντας έτσι σε υψηλότερο



Εικόνα 3: Μηχανισμός δράσης PCSK9 αναστολέων. LDL: LDL-χοληστερόλη, PCSK9: προπρωτεϊνη κονβερτάση σουμπτιλισίνη/κεξίνη τύπου 9.

ρυθμό απομάκρυνσης σωματιδίων LDL (4) μείωση της ανταλλαγής του εστέρα χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μεταξύ VLDL και HDL, οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα πλάσματος πλούσιων σε τριγλυκερίδιαλιποπρωτεϊνών και (5) αύξηση της παραγωγής των apoA-I και apoA-II στο ήπαρ, προκαλώντας έτσι υψηλότερη παραγωγή HDL καιαύξησητης αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. (21,22)Ωστόσο, λόγω της αποτυχίας βελτίωσης της κλινικής έκβασης τόσο σε μελέτες πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης, καθώς και λόγω προβλημάτων ασφάλειας της κατηγορίας αυτών φαρμάκων, ο ρόλος τους παραμένει περιορισμένος. Χορηγούνται σε συνδυασμό με στατίνες σε επιλεγμένους ασθενείς με διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο και δυσλιπιδαιμία . που παρά την χορήγηση στατινών παραμένει η HDL-C< 34 mg/dl και τα τριγλυκερίδια > 204 mg/dl.(23-27)

Δοσολογία βεζαφιβράτης: Από το στόμα 400-600 mg ημερησίως σε ίσες δόσεις μετά τα γεύματα

Δοσολογία γεμφιβροζίλης: Συνήθης δόση 1200 mg σε δύο δόσεις μισή ώρα πριν από το πρωινό και βραδυνό φαγητό.

Δοσολογία κλοφιβράτης: Συνήθης δόση 500 mg 2-4 φορές ημερησίως.

Δοσολογία φαινοφιβράτης: Από το στόμα: Αρχικώς 300 mg ημερησίως σε τρεις ίσες δόσεις. Δόση συντήρησης 100 mg δύο φορές την ημέρα όταν τα λιπίδια υποχωρήσουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Ωμέγα-3 πολυακόρεσταλιπαράοξέα (PUFA)

Ο μηχανισμός δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων [εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (DHA)]σχετικά με τη μείωση τωνεπιπέδων τριγλυκεριδίων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι τα PUFAs μειώνουν την ηπατική παραγωγή τηςVLDL και ευοδώνουντην κάθαρση των τριγλυκεριδίων. (28,29) Τα ωμέγα-3 PUFA μειώνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας κατά 20-50% εάν χορηγούνται στις συνιστώμενες δόσεις. Έχουν εγκριθεί επί του παρόντος για ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία σε δοσολογία 2,5-4grσε διαιρεμένες δόσεις ημερησίως.

Συνδυασμοί υπολιπιδαιμικών φαρμάκων

Ένας πολύ καλός και αποτελεσματικός συνδυασμός είναι αυτός της στατίνης με εζετιμίμπη που κυκλοφορεί και σε ένα σκεύασμα. Η στατίνη μειώνει την ενδοκυττάρια ηπατική κυρίως παραγωγή

χοληστερόλης, αλλά αυξάνει ελαφρώς την εντερική απορρόφησή της λόγω των ομοιοστατικών μηχανισμών του οργανισμού για την διατήρηση των αναγκαίων επιπέδων χοληστερόλης. Η εζετιμίμπη μειώνει δραστικά την απορρόφηση χοληστερόλης από το λεπτό έντερο με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας παραγωγής της. Η συνδυασμένη χορήγηση των δύο αυτών υπολιπιδαιμικών παραγόντων επιτυγχάνει την ταυτόχρονη μείωση της ηπατικής παραγωγής και της εντερικής απορρόφησης της χοληστερόλης με αποτέλεσμα τη μείωση έως και 70-75% της LDL-C του πλάσματος. Καθοριστικής σημασίας για την καθιέρωση του συνδυασμού στατίνης εζετιμίμπης υπήρξαν τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT. (30)Τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-ITεπιβεβαίωσαν το μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συνδυασμού εζετιμίμπης – σιμβαστατίνης, καθώς και ότι η μείωση της LDL-C σε πολύ χαμηλά επίπεδα με τη χορήγηση του συνδυασμού μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ακόμη περισσότερο..

Ένας άλλος συνδυασμός που χρησιμοποιείται στην καθημέρα κλινική πράξη είναι αυτός της στατίνης με φιμπράτη. Η φιμπράτη προστιθέμενη στη στατίνη δεν έδειξε να μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε ανάλυση υποομάδων έδειξε μια σχετική μείωση του κινδύνουπέραν της αποδιδόμενης στις στατίνες κατά 17% στα άτομα με TGL>200 mg/dlκαι HDL< 34 mg/dl. (31)

Τέλος, σε περιπτώσεις μη ρύθμισης των επιπέδων LDL-Cεντός των επιθυμητών ορίων παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης και εζετιμίμπης οι ευρωπαικές κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης των δυσλιπιδαιμιών (17) συνιστούν την προσθήκη παραγόντων δέσμευσης των χολικών οξέων.

PCSK9 αντισώματα

Οι υποδοχείςLDL(LDL-R) των ηπατοκυττάρων δεσμεύουν τα κυκλοφορούντα μόριαLDL πλάσματος και ταενδοκυττώνουν στο ήπαρ όπου και μεταβολίζονται. Όταν αποχωρίζονται από το σύμπλεγμα με τη LDL στο ήπατοκύτταρο, οι υποδοχείς LDL είτε επιστρέφουν στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου να προσλάβουν εκ νέου κυκλοφορούντα μόρια LDL-Cή συμπλέκονται με την PCSK9. HPCSK9 δεσμεύεται στους υποδοχείς LDLκαι το σύμπλεγμα μεταφέρεται στα λυσοσώματα όπου και καταστρέφεται, με αποτέλεσμα την αποδόμηση του υποδοχέα LDL,την έλλειψη αυτών και το μειωμένο μεταβολισμό της LDL-C που οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο πλάσμα. (33) (Εικόνα 3) HPCSK9 ανακαλύφθηκε το 2003 σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.(34,35)

Βασισμένες σε μελέτες που ανέδειξαν ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου της PCSK9 συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα LDL-C και χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, (36) οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην ανάπτυξη ενός αναστολέα της PCSK9 με σκοπό τη μείωση της LDL-C. Οι ερευνητικές προσπάθειες εντοπίζονται στα διάφορα στάδια ωρίμανσης και αλληλεπίδρασης της PCSK9 με τους LDL-R. (πίνακας2)

Έχουν αναπτυθεί τρία αντισώματα, εκ των οποίων το Evolocumab και το alirocumab είναι "πλήρως" ανθρωποποιημένα αντι-PCSK9 αντισώματα, ενώ το Bococizumabμ είναι εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα. Αυτά τα τρία μονοκλωνικά αντισώματα βρίσκονται σήμερα κάτω από έρευνα σε εκτεταμένα κλινικά προγράμματα και δοκιμές, με την ονομασία PROFICIO, ODYSSEY και SPIRE.

Πίνακας 2: Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες κατά της PCSK9

Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες που στοχεύουν στη προπρωτεΐνη κονβερτάση σουμπτιλισίνη/κεξίνη τύπου 9 (PCSK9)
Α. Εξουδετέρωση της PCSK9 πλάσματος με αντι-PCSK9 αντισώματα
Β. Αναστολή της μεταφοράς του mRNAτης PCSK9 των ηπατοκυττάρων
Γ. Παρέμβαση στην έκκριση της PCSK9 από τα ηπατοκύτταρα
Δ. Αναχαίτιση της αλληλεπίδρασης PCSK9 και LDL-R

HSPIREδιεκόπη πρώιμα το Νοέμβριο του 2016 γιατί διεπιστώθη μειωμένη αποτελεσματικότητα του bococizumabστη μείωση των επιπέδων LDL-Cλόγω πιθανής ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου.(37)

Αρκετές μελέτες του προγράμματος PROFICIO το οποίο περιλαμβάνει μελέτες με το μονοκλωνικό αντίσωμα evolocumab, έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου με μέση μείωση LDL-C έως 57%, καθώς και το προφίλ ασφάλειάς του σε διάφορους πληθυσμούς (38-40), ακόμη και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν διαταραχές του LDL-R, όπως οι ασθενείς με ετερόζυγο αλλά καιομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) με τη προϋπόθεση ότι στους τελευταίους υπάρχει κάποια υπολειπόμενη έκφραση LDL-R (41,42). HGLAGOV υπήρξε η πρώτη μελέτη υποστροφής της εξέλιξης της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας μετά από χορήγηση evolocumab, όπως αξιολογήθηκε με διαδοχικές απεικονίσεις με ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα. (43)

Επιπλέον, τα τελευταία διαθέσιμα αποτελέσματα από τη FOURIER μια μεγάλης κλίμακας μελέτη έκβασης σε 27.564 ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο υπό θεραπεία με μεγάλες δόσεις στατινών, έδειξαν ότι με την προσθήκη του evolocumab η μέση συγκέντρωση LDL-C στο πλάσμα μειώθηκε στα30 mg / dL. Επιπλέον, στη ίδια μελέτη, σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης 2,2 ετών, το evolocumab προστιθέμενο στη θεραπεία με μεγάλες δόσεις στατινών προκάλεσε μείωση του ποσοστού του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου ήτοι του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης και της επαναγγείωσης των στεφανιαίων (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ή χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη) επιπλέον 15% σε σύγκριση με τη θεραπεία με μεγάλες δόσεις στατινών στην οποία προσετέθει εικονικό φάρμακο.(44)

Ένα άλλο μεγάλο πρόγραμμα είναι οι μελέτες ODYSSEY για το alirocumab. Όπως και για το evolocumab, πολλά δεδομένααπό αυτό το πρόγραμμα έχουν ήδη δημοσιευθεί, παρουσιάζοντας την ισχύ και την ασφάλεια αυτής της προσέγγισης μειώνοντας

τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα LDL-C έως και 47% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (38,39,45) Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης ODYSSEY Outcomes μετά από χορήγηση του alirocumab σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύμβαμα και δυσκολία στη ρύθμιση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης παρά τη λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης στατινών.

Η μέση παρακολούθηση των περίπου 19 000 συμμετεχόντων ήταν περί τα 2,8 έτη.Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 58 έτη, η μέση τιμή LDL χοληστερόλης ήταν 87 mg / dL και στις δύο ομάδες. Συνολικά, 1955 ασθενείς παρουσίασαν πρωτογενές τελικό σημείο και 726 ασθενείς πέθαναν.

Οι ασθενείς που έλαβαν υποδορίως alirocumab 75 ή 150 mg κάθε 15 ημέρες παρουσίασαν μείωση κατά 15% του χρόνου μέχρι την εμφάνιση θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού επεισοδίου, ή επανανοσηλείας για ασταθή στηθάγχη σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Η ολική θνητότητα ήταν 3.5% στην ομάδα της alirocumab και 4.1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου που μεταφράζεται σε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 15% (hazard ratio [HR], 0.85; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0.3 - 0.98; nominal P value = .026 σύμφωνα με ιεραρχική ανάλυση).Υπήρξε μια μη στατιστικά σημαντική τάση μείωσης του καρδιαγγειακού θανάτου υπέρ της ομάδας του alirocumab (2.5% vs 2.9%; HR, 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.05, log-rank P =.15). Οι post hoc υποαναλύσεις έδειξαν ότι το όφελος ήταν μεγαλύτερο για τους ασθενείς με αρχική τιμή LDL χοληστερόλης τουλάχιστον 100 mg/dL, στους οποίους η σχετική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων προσδιορίστηκε έως 24% (3.4% μείωση απόλυτου κίνδύνου) και της ολικής θνησιμότητας έως 29% (1.7% μείωση απόλυτου κινδύνου). Ο κίνδυνος μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν χαμηλότερος στην ομάδα του φαρμάκου (6.6% vs 7.6%; HR, 0.86; 95% CI, 0.77 - 0.96), όπως και ισχαιμικού επεισοδίου (1.2% vs 1.6%; HR, 0.73; 95% CI, 0.57 - 0.93), και ασταθούς στηθάγχης (0.4% vs 0.6%; HR, 0.61; 95% CI, 0.41 - 0.92). Τα ολικά καταληκτικά σημεία ήταν περισσότερα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9.5% στην alirocumab vs 11.1% στην εικονική θεραπεία HR, 0.85; 95% CI, 0.78 - 0.93; log rank P = .0003).Οι μελέτες FOURIER και ODYSSEY Outcomes φαίνεται να αναδεικνύουν σταθερά πέρα από τα οφέλη συμβάντων, καιμια δράση στην αύξηση της επιβίωσης. από τους PCSK9 αναστολείς.

Μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια που προέκυψε από ορισμένα πρόσφατα δεδομένα που διερευνούν την επίδραση των αναστολέων PCSK9 στην καρδιαγγειακή έκβαση, ήταν ο πιθανός υψηλότερος ρυθμός νευρογνωστικών ανεπιθύμητων ενεργειών. (40) Ωστόσομια πιο πρόσφατη ανάλυση φαίνεται να μην επιβεβαιώνει αυτή τη συσχέτιση. Σε δύο υποαναλύσεις της μελέτης FOURIER παρά τις ελαφρώς περισσότερες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του evolocumab, επιβεβαιώθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας με αντισώματα κατά της PCSK9 (46), χωρίς ιδιαίτερη διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με τη γνωστική εξασθένηση (μελέτη EBBINGHAUSS) (47) και την επίπτωση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη. (48)

Επιπλέον, τα ευεργετικά αποτελέσματα της μείωσης των λιπιδίων με την προσθήκη evolocumab σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με στατίνη μέτριας ή υψηλής έντασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δεν είχαν προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. (49)

Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών, η χορήγηση PCSK9 αναστολέων θα πρέπει να εφαρμόζεται σε :

-Ασθενείς με κλινική αθηροσκληρωτικήκαρδιαγγειακή νόσομε τιμή LDL-C ορού άνω των 140 mg/dl παρά τη χορήγηση μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εζετιμίμπη.

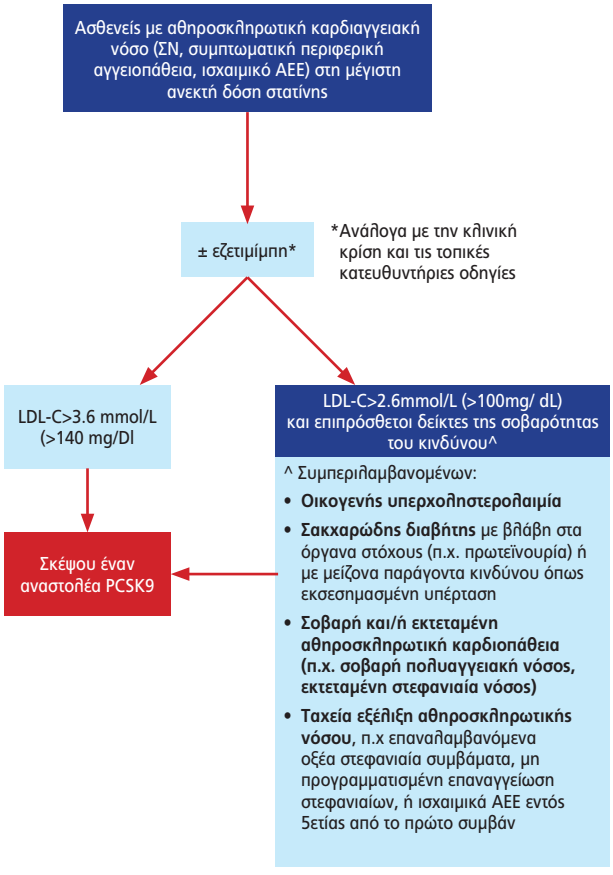
-Ασθενείς με κλινική αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσομε τιμή LDL-C άνω των 100 mg/dl και επιπρόσθετους δείκτες σοβαρότητας κινδύνου όπως οικογενής υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης με βλάβη στα όργανα στόχους ή με μείζονα παράγοντα κινδύνου όπως εκσεσημασμένη υπέρταση, σοβαρή και/ή εκτεταμένη αθηροσκληρωτική καρδιοπάθεια, υποτροπιάζουσα ταχέως εξελισσόμενη αθηροσκληρωτική νόσος, παρά τη χορήγηση μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εζετιμίμπη.

-Ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς κλινικά διαγνωσμένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς επιπρόσθετους δείκτες σοβαρότητας κινδύνου και τιμή LDL-C ορού άνω των 180 mg/dlπαρά τη μέγιστη ανεκτή θεραπεία με στατίνη συν εζετιμίμπη

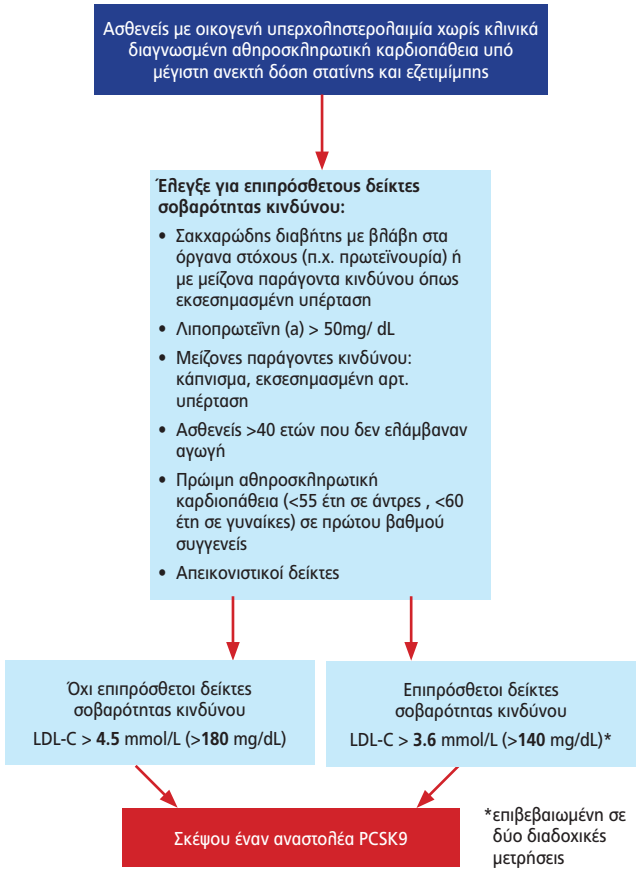
-Ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς κλινικά διαγνωσμένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, με επιπρόσθετους δείκτες σοβαρότητας κινδύνου όπως σακχαρώδης διαβήτης με βλάβη στα όργανα στόχους ή με μείζονα παράγοντα κινδύνου όπως εκσεσημασμένη υπέρταση, λιποπρωτεΐνη (a) > 50 mg/dl, κάπνισμα , εκσεσημασμένη αρτ. υπέρταση, ηλικία >40 έτη, πρώιμη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος (<55 έτη σε άνδρες και <60 έτη σε γυναίκες) συγγενή πρώτου βαθμού, και απεικονιστικοί δείκτες υψηλού κινδύνου σε αξονική στεφανιογραφία (πίνακας 3), και τιμή LDL-C ορού άνω των 140 mg/dl παρά τη μέγιστη ανεκτή θεραπεία με στατίνη και εζετιμίμπη (50)

Πίνακας 3: Απεικονιστικοί δείκτες υψηλού κινδύνου σε αξονική στεφανιογραφία

Παγκόσμιοι δείκτες υψηλού κινδύνου για αξονική στεφανιογραφία:
• Νόσος στελέχους
• Νόσος εγγύς LAD
• Νόσος 3-αγγείων
Εστιακοί δείκτες υψηλού κινδύνου για αξονική στεφανιογραφία:
• Σοβαρότητα της στένωσης: >50% απόφραξη του αυλού
• Σύνθεση βλαβών: Μικτή ή μη-ασβεστοποιημένη (δείκτης πρώιμης, ασταθούς αθηροσκλήρωση)



Εικόνα 4: Αλγόριθμος κλινικής απόφασης για τη χρήση αναστολέα PCSK9 σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και με σταθερά αυξημένα επίπεδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL-C) παρά τη θεραπεία με μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης με ή χωρίς εζετιμίμπη. Σημείωση: Η εκσεσημασμένη αρτ. υπέρταση ορίζεται ως ΑΠ ≥160 / 100 mmHg, σύμφωνα με τις οδηγίες ESH / ESC του 2013.(51) Συνιστάται η προσθήκη εζετιμίμπης σύμφωνα με την κλινική κρίση και την τοπική καθοδήγηση. ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, PCSK9: προπρωτεϊνη κονβερτάση σουμπτιλισίνη/κεξίνη τύπου 9.



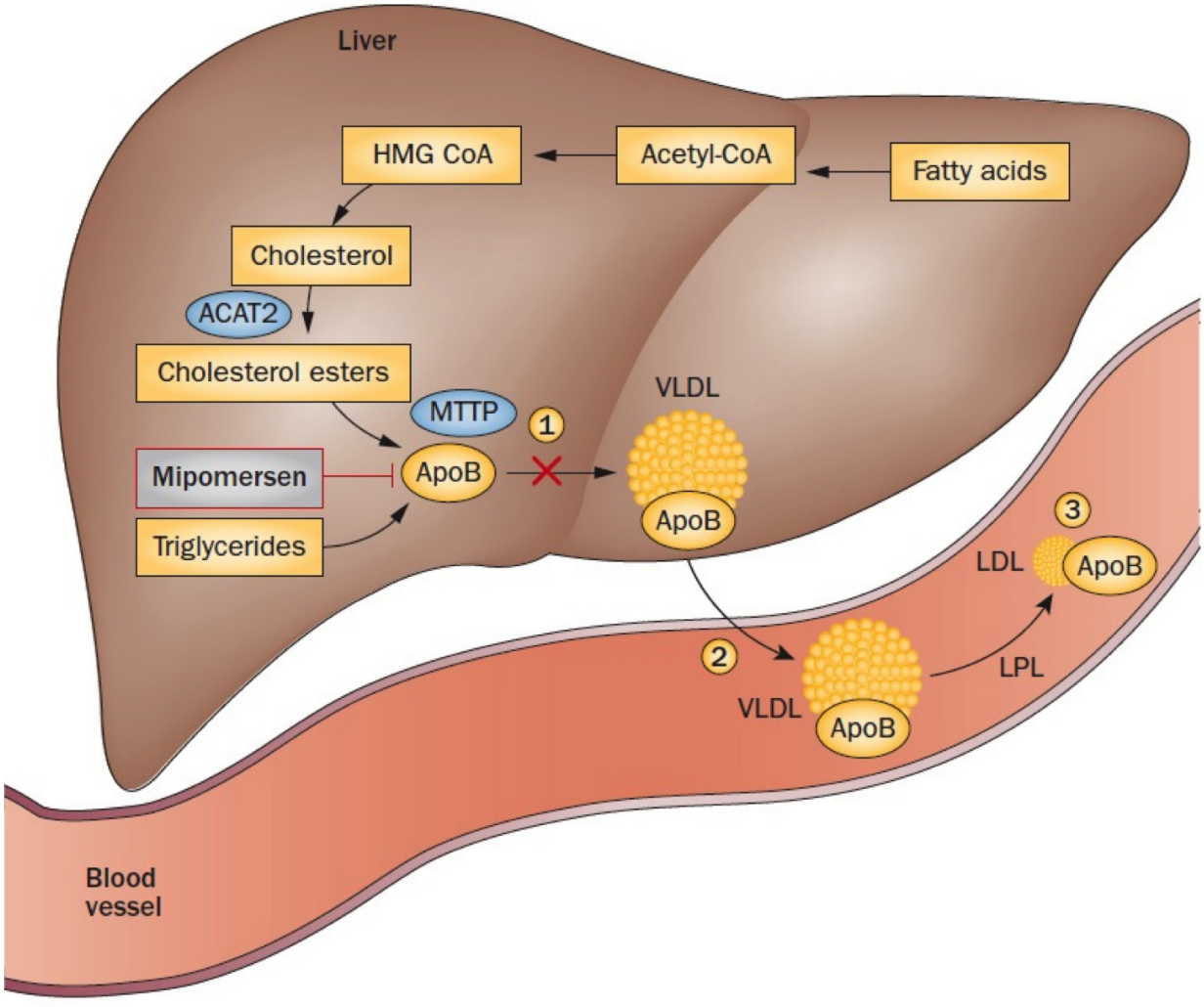
Εικόνα 5: Αλγόριθμος κλινικής απόφασης για τη χρήση αναστολέα PCSK9 σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς κλινικά διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο και με σημαντικά αυξημένα επίπεδα LDL-C παρά τη μέγιστα ανεκτή θεραπεία με στατίνη και εζετιμίμπη. Σημείωση: Η εκσεσημασμένη υπέρταση ορίζεται από την αρτηριακή πίεση ≥ 160 / 100 mmHg, σύμφωνα με τις οδηγίες ESH / ESC του 2013 για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης. (51)PCSK9: προπρωτεϊνη κονβερτάση σουμπτιλισίνη/ κεξίνη τύπου 9, LDL-C:LDL-χοληστερόλη

Στις εικόνες 4 και 5 περιγράφονται συνοπτικά οι ισχύουσες ενδείξεις χορήγησης των PCSK9 αντισωμάτων.

Εκτός από τα αντισώματα PCSK9, σε αρκετές άλλες μελέτες δοκιμάζονται νέες κατηγορίες παραγόντων που στοχεύουν την PCSK9, συμπεριλαμβανομένων των αδνεκτινών, μονόκλωνων μικρών παρεμβαλλόμενων RNA μορίων (smallinterferingRNA or siRNA),εμβολίων και αντιαγγελιοφόρων ολιγονουκλεοτιδίων.

Άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες

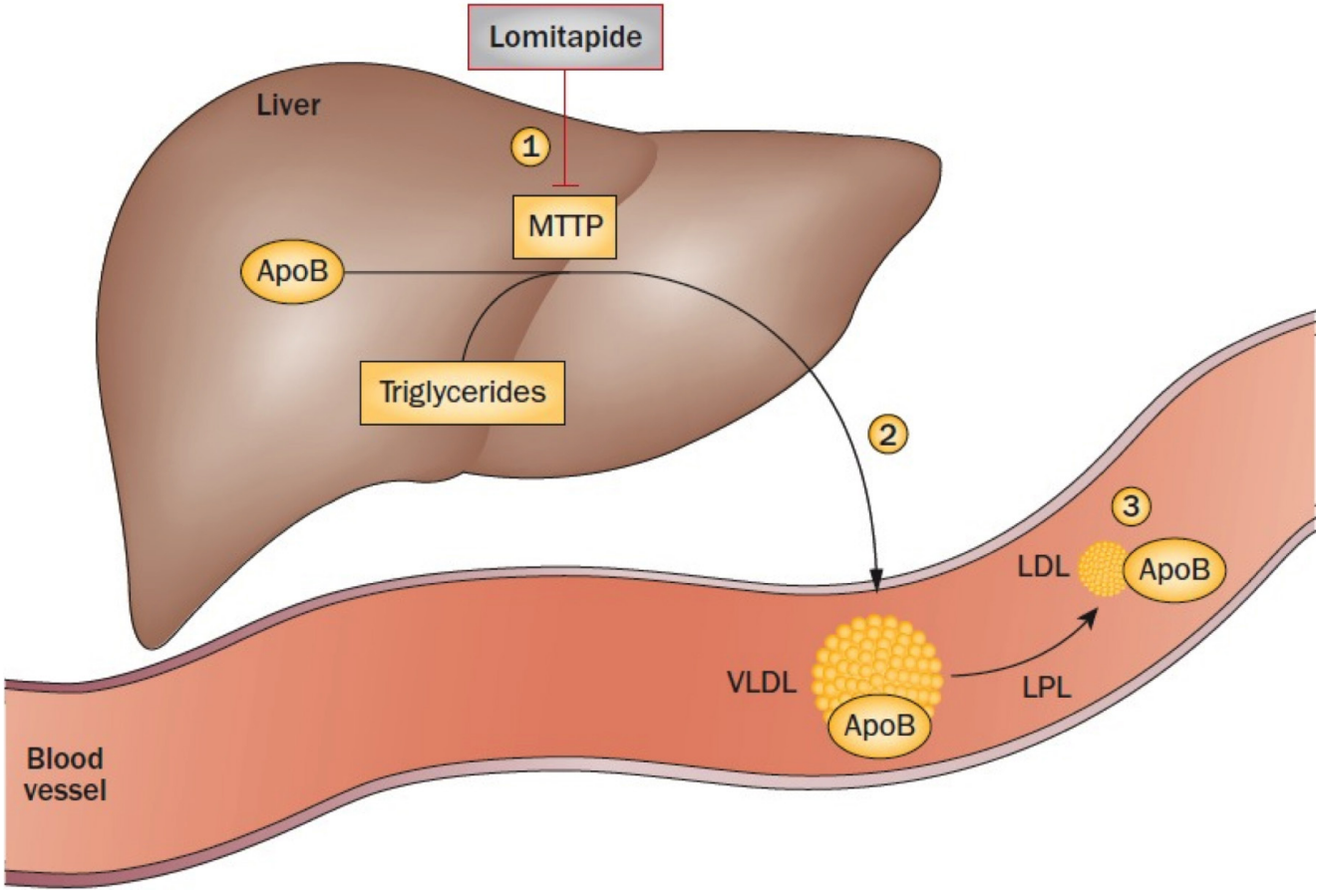
Το Mipomersen είναι ένα Apo-B 100 δεύτερης γενιάς αντιαγγελιοφόρο ολιγονουκλεοτίδιο 20 βάσεων το οποίο χορηγούμενο άπαξ εβδομαδιαίως υποδόρια (200 mg) συνδέεται με το mRNAτης Apo-B100. Αυτό το σύμπλεγμα μπορεί να αναγνωρίζεται και να διασπάται από τη RNase H με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή του RNAστόχου και τη μη παραγωγή της Apo-B 100 και συνα-



Εικόνα 6: Mipomersen-μηχανισμός δράσης. Το αντιαγγελιοφόρο ολιγονουκλεοτίδιο δεσμεύεται με το mRNA της ApoB και αναστέλλει τη μετάφραση και σύνθεση της ApoB (1). Ως εκ τούτου, η έκκριση της VLDL από τα ηπατοκύτταρα (2) μειώνεται, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής LDL-C (3) και συνεπώς των επιπέδων LDL-C ορού. ApoB: απολιποπρωτεΐνη Β-100, CoA: συνένζυμο Α, HMG: 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλοσυνάνζυμο Α αναγωγάση, LDL-C: LDL-χοληστερόλη, LPL: λιποπρωτεϊνική λιπάση, MTTP:πρωτεΐνη μεταφοράς μικροσωματίων τριγλυκεριδίων,VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, ACAT: ακετυλο-συνένζυμο Α χοληστερολ-ακετυλτρανσφεράση.

κόλουθα των λιποπρωτεϊνών που την περιέχουν [LDL-C, VLDL, Lp(a)].Τοφάρμακο δρα μόνο μόνο στο ήπαρ και όχι στο έντερο με αποτέλεμα τα χυλομικρά που περιέχουν apo-B 48 να παράγονται. Το φάρμακο πήρε έγκριση από την EMAτο 2011 και από το FDAτο 2013 για την ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και για τη σοβαρή ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. (52)

Η πρωτεΐνη μεταφοράς μικροσωματίων τριγλυκεριδίων (Microsomal triglyceride transfer protein- MTP) διευκολύνει τη σύνδεση των τριγλυκεριδίων με την Apo B-100 στο ήπαρ και με την Apo-B 40 στο έντερο, παίζοντας ένα σημαντικό ρόλο στη σύνθεση της VLDL και των χυλομικρών αντίστοιχα. Το Lomitapide σύνδεεται με τη MTP και αναστέλλει τη λειτουργίατης, μειώνοντας έτσι τη σύνθεση και τα επίπεδα στο πλάσμα τόσο των χυλομικρών όσο και της VLDL, και κατά συνέπεια ελαττώνει τα επίπεδα nsLDL-Cέως



Εικόνα 7: Lomitapide-μηχανισμός δράσης. Η lomitapide αναστέλλει τη δράση της MTTP (1), αναστέλλοντας έτσι τη σύνδεση των τριγλυκεριδίων στην ApoB και τον σχηματισμό σωματιδίων VLDL. Συνεπώς, η έκκριση της VLDL από τα ηπατοκύτταρα (2) μειώνεται, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής σωματιδίων LDL-C (3) και τη μείωση των επιπέδων LDL-C στο αίμα. ApoB: απολιπο-πρωτεΐνη Β-100, LDL-C: LDL-χοληστερόλη, LPL: λιποπρωτεϊνική λιπάση, MTTP:πρωτεΐνη μεταφοράς μικροσωματίων τριγλυκεριδίων, VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας.

51% . (53) Το φάρμακο πήρε έγκριση τον 12/2012 για ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Χορηγείται από το στόμα σε δοσολογία 5mgημερησίως με άδειο στομάχι για 2 εβδομάδες, ακολούθως 10mg ημερησίως και ανά 4 εβδομάδες διπλασιάζεται η δόση μέχρι τα 60 mgημερησίως.

Συμπεράσματα

Αν και οι στατίνες έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για να μειωθούν τα επίπεδα της LDL-C, μειώνοντας έτσι τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε ορισμένους ασθενείς, τα επίπεδα LDL-C παραμένουν υψηλά παρότι λαμβάνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνων +/- εζετιμίμπη. Πρόσφαταεγκρίθηκε μια νέα κατηγορία φαρμάκων: οι αναστολείς της PCSK9 για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συμβατικήυπολιπιδαιμική αγωγή.

Κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι δύο αναστολείς της PCSK9 (alirocumabκαι evolocumab)που εγκρίθηκαν πρόσφατα επιτυγχάνουν μείωση της LDL-C κατά 60% σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν στατίνες.Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των φαρμάκων δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τρέχουσες κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν νέους παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης γιατηνμείωση των επιπέδων LDL-C μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS, dal-OUTCOMES Investigators.Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome.N Engl J Med. 2012 Nov 29; 367(22):2089-99.
2. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B, ILLUMINATE Investigators.Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events.N Engl J Med. 2007 Nov 22; 357(21):2109-22.
3. Durrington PN: Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. Atherosclerosis 1998, 141(Suppl. 1):S57-S62.
4. Ornish D et al.: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA 1998, 280:2001-2007.
5. Buhaescu I, Izzedine H: Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. Clin. Biochem. 2007, 40:575-584.
6. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986, 232:34-47.
7. Brown MS, Goldstein JL: The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. Cell 1997, 89:331-340.
8. Brouilette SW et al.: Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. Lancet 2007, 369:107-114.
9. Baigent C et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010, 376:1670-1681.
10. LaRosa JC, He J, Vupputuri S: Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999, 282:2340-2346.
11. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V: Basic science review: statin therapy—part I: the pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. Vasc. Endovasc. Surg. 2010, 44:241-251.
12. Sadowitz B et al.: Statin therapy—part II: clinical considerations for cardiovascular disease. Vasc. Endovasc. Surg. 2010,44:421-433.
13. Ge L et al.: The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. Cell Metab. 2008, 7:508-519.
14. Simon JS et al.: Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. Genomics 2005, 86:648-656.
15. Repa JJ, Turley SD, Quan G, Dietschy JM.Delineation of molecular changes in intrahepatic cholesterol metabolism resulting from diminished cholesterol absorption.J Lipid Res. 2005 Apr;46(4):779-89.
16. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group.Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial.Circulation. 2003 May 20;107(19):2409-15.
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT;ESC Scientific Document Group.2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
18. Stone NJ et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation 2014, 129(25 Suppl. 2):S1-S45.
19. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, RocchiniAP, Hayman LL, Daniels SR. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities inchildren and adolescents: a scientific statement from the American Heart AssociationAtherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council ofCardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing.Circulation 2007, 115:1948-1967.
20. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC.Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism.Circulation. 1998 Nov 10;98(19):2088-93.
21. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al.Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.N Engl J Med. 1987 Nov 12;317(20):1237-45.
22. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J.Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.N Engl J Med. 1999 Aug 5;341(6):410-8.
23. Elam M, Lovato LC, Ginsberg H.Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective.Curr Opin Lipidol. 2011 Feb;22(1):55-61.
24. Choi HD, Shin WG.Safety and efficacy of statin treatment alone and in combination with fibrates in patients with dyslipidemia: a meta-analysis.Curr Med Res Opin. 2014 Jan;30(1):1-10.

25. Bloomfield HE.The Role of Fibrates in a Statin World. Arch Intern Med. 2006;166(7):715-716.
26. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP.Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. BMJ. 2014 Jul 18;349:g4379.
27. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP.Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus.N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
28. Madsen L et al.: Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid affect mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in relation to substrate preference. Lipids 1999, 34:951-963.
29. Davidson MH: Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. Am. J. Cardiol. 2006, 98:27i-33i.
30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators.Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
31. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B.Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis.Atherosclerosis. 2011 Aug;217(2):492-8.
32. Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A, Krauss RM.Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk.Circulation. 2015 Oct 27;132(17):1648-66.
33. Huang S et al.: Mechanism of LDL binding and release probed by structure-based mutagenesis of the LDL receptor. J. Lipid Res. 2010, 51:297-308.
34. Abifadel M et al.: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat. Genet. 2003, 34:154-156.
35. Seidah NG et al.: The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003, 100:928-933.
36. Cohen JC et al.: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 2006, 354:1264-1272.
37. Ridker, P.M.; Tardif, J.C.; Amarenco, P.; Duggan,W.; Glynn, R.J.; Jukema, J.W.; Kastelein, J.J.P.; Kim, A.M.;Koenig, W.; Nissen, S.; et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab.N. Engl. J. Med. 2017, 376, 1517–1526.
38. Cimmino, G., Loffredo, F., Arena, G., Golino, P. Evolving concepts in LDL-lowering strategies: Are we there?J. Clin. Exp. Cardiol. 2016, 7.
39. Chaudhary, R., Garg, J., Shah, N., Sumner, A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. World J.Cardiol. 2017, 9, 76–91.
40. Lipinski, M.J., Benedetto, U., Escarcega, R.O., Biondi-Zoccai, G., Lhermusier, T., Baker, N.C., Torguson, R., Brewer, H.B., Jr., Waksman, R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine proteaseinhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: A networkmeta-analysis. Eur. Heart J. 2016, 37, 536–545.
41. Raal, F.J., Stein, E.A., Dufour, R., Turner, T., Civeira, F., Burgess, L., Langslet, G., Scott, R.,Olsson, A.G., Sullivan, D., et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familialhypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015,385, 331–340.
42. Raal, F.J., Honarpour, N., Blom, D.J., Hovingh, G.K., Xu, F., Scott, R., Wasserman, S.M., Stein, E.A.,Investigators, T. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia(tesla Part B): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015, 385, 341–350.
43. Nicholls, S.J., Puri, R., Anderson, T., Ballantyne, C.M., Cho, L., Kastelein, J.J., Koenig, W., Somaratne, R.,Kassahun, H., Yang, J., et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treatedpatients: The glagov randomized clinical trial. JAMA 2016, 316, 2373–2384.
44. Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Honarpour, N., Wiviott, S.D., Murphy, S.A., Kuder, J.F., Wang, H.,Liu, T., Wasserman, S.M., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease.N. Engl. J. Med. 2017, 376, 1713–1722.
45. Toth, P.P., Worthy, G., Gandra, S.R., Sattar, N., Bray, S., Cheng, L.I.,Bridges, I., Worth, G.M., Dent, R.,Forbes, C.A., et al. Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and othertherapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia. J. Am. Heart Assoc. 2017, 6.
46. Giugliano, R.P., Pedersen, T.R., Park, J.G., De Ferrari, G.M., Gaciong, Z.A., Ceska, R., Toth, K.,Gouni-Berthold, I., Lopez-Miranda, J., Schiele, F., et al. Clinical efficacy and safety of achieving very lowLDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: A prespecified secondary analysis ofthe fourier trial. Lancet 2017, 390, 1962–1971.
47. Giugliano, R.P., Mach, F., Zavitz, K., Kurtz, C., Im, K., Kanevsky, E., Schneider, J., Wang, H., Keech, A., Pedersen, T.R., et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N. Engl. J. Med. 2017, 377,633–643.
48. Sabatine, M.S., Leiter, L.A., Wiviott, S.D., Giugliano, R.P., Deedwania, P., De Ferrari, G.M., Murphy, S.A., Kuder, J.F., Gouni-Berthold, I., Lewis, B.S., et al. Cardiovascular safety

and efficacy of the PCSK9 inhibitorevolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and riskof new-onset diabetes: A prespecified analysis of the fourier randomised controlled trial. Lancet DiabetesEndocrinol. 2017, 5, 941–950.

49. Bonaca, M.P., Nault, P., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Pineda, A.L.,Kanevsky, E., Kuder, J., Murphy, S.A.,Jukema, J.W., Lewis, B.S., et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomesin patients with peripheral artery disease: Insights from the fourier trial (further cardiovascular outcomesresearch with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). Circulation 2018, 137, 338–350.
50. Landmesser, U., Chapman, M.J., Stock, J.K., Amarenco, P., Belch, J.J.F., Boren, J., Farnier, M., Ference, B.A., Gielen, S., Graham, I., et al. 2017 update of ESC/EAS task force on practical clinical guidance for proproteinconvertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or infamilial hypercholesterolaemia. Eur. Heart J. 2017.
51. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bo¨hm M, Christiaens T, Cifkova R, De BG, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de BP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De BM, De GS, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck BC, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker BH, Tsioufis C, van de BP, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159–2219.
52. Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. Vascular Health and Risk Management 2012, 8:651-659
53. Cuchel M et al.: Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 2007, 356:148-156.

Διαχείριση ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή μετά οξύ **έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Χρήστος-Κωνσταντίνος Αντωνίου, Πολυχρόνης Δηλαβέρης, Κωνσταντίνος Γκατζούλης, Δημήτριος Τούσουλης
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

Management of Atrial Fibrillation in patients with myocardial infraction

K. Antoniou, P. Dilaveris, K. A. Gatzoulis, D. Tousoulis
1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Η κολπική μαρμαρυγή και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελούν δύο νοσολογικές οντότητες με αφ' εαυτών σημαντική νοσηρότητα και αυξημένη θνητότητα. Πολλώ μάλλον, η συνύπαρξή τους, παρατηρούμενη σε μεγαλύτερο του αναμενόμενου ρυθμό, η οποία δημιουργεί δυσεπίλυτα προβλήματα, ιδίως αναφορικά με την αντιμετώπιση του θρομβωτικού κινδύνου (αναφορικά τόσο με τους θρόμβους του αριστερού κόλπου / ωτίου, όσο και με την ενδοστεφανιαία θρόμβωση, ιδιαίτερα σε περίπτωσης εμφύτευσης ενδοπρόθεσης). Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης θα επιχειρηθεί η καταρχήν έκθεση του συνδέοντος παθοφυσιολογικού υποστρώματος και εν συνεχεία οι κρατούσες απόψεις αλλά και οι μελλοντικές τάσεις αναφορικά με την αντιμετώπιση της θρόμβωσης σε αυτόν τον πληθυσμό. Τέλος θα εκτεθεί εν συντομία ο ενδεδειγμένος τρόπος αντιμετώπισης του αρρυθμιολογικού υποστρώματος, μαζί με τον ολοένα και αυξανόμενο ρόλο της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής σε αυτούς του ασθενείς, ιδία σε εκείνους που εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια.

SUMMARY
Atrial fibrillation and acute myocardial infarction constitute two nosological entities linked by themselves to significant morbidity and increased mortality. Their co-occurrence, observed at a greater than expected degree, more so leads to difficult clinical issues, especially concerning treatment of the increased thrombotic risk (regarding both left atrial / auricular thrombi and intracoronary thrombosis, especially in cases with stent implantation). In the present review article we will attempt to initially expose the pathophysiological background forming the link between these two entities and present current and future trends regarding thrombosis treatment in this patient population. Finally, the indicated strategy of treating the arrhythmic substrate will be discussed, including the continuously more relevant role of catheter ablation of atrial fibrillation, especially in those presenting with ischemic heart failure.

Αλληλογραφών συγγραφέας: Χρήστος-Κωνσταντίνος Αντωνίου, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα 11527, Ελλάδα. Τηλέφωνο: +30 693 219 2060; Φαξ: +30 213 2089521; e-mail: ckantoniou@hotmail.gr

Corresponding author: Ioannis Skoumas, 1st Cardiology Department, Athens Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokration Hospital, Vasilissis Sofias 108, Athens 11527, Greece. Tel: +30 693 219 2060; fax: +30 213 2089521; e-mail: ckantoniou@hotmail.gr

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), με επιπολασμό 2.5*106 στις Η.Π.Α., 6*106 στην Ευρωπαϊκή Ένωση, 33*106 παγκοσμίως και 10% σε ηλικίες άνω των 80 ετών(1-4) και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

(ΟΕΜ) (813.000 εισαγωγές σε νοσοκομεία των Η.Π.Α. το 2010(5), συνιστούν δύο συχνές νοσολογικές οντότητες που συνυπάρχουν σε υψηλότερη της αναμενόμενης συχνότητα. Όντως, σε μελέτες επίπτωσης(6) η ΚΜ υπήρχε στο 21.7% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, επιδεινώνοντας την πρόγνωση(7-11), ιδίως την θνητότητα έως και κατά 40%(12,13) – ωστόσο άλλες καταγραφές (registries) δεν αναφέρουν παρόμοια ευρήματα (ακριβέστερα, καίτοι η θνητότητα ήταν 50% μικρότερη σε ασθενείς με ΟΕΜ δίχως ΚΜ εν σχέσει προς αυτούς και με τις δύο καταστάσεις, το αποτέλεσμα δεν έφθασε στατιστική σημαντικότητα)(14). Άλλοι ερευνητές θέτουν την επίπτωση νέας ΚΜ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο στο 34%(10,15), ενώ το ανάστροφο (επίπτωση στεφανιαίας νόσου επί ΚΜ) κυμαίνεται από 24%-46.5%(9,16). Είναι εντυπωσιακό ότι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την αιτία θανάτου μόλις στο 7% των ασθενών με ΚΜ, ενώ οι καρδιαγγειακές αιτίες το 37%(17)! Τέλος, η επίδραση της ΚΜ στην επίπτωση άνοιας και γνωσιακής έκπτωσης έχει βρεθεί σημαντικότερη του αναμενόμενου(18).

Το παρόν άρθρο θα εστιασθεί στην εξωνοσοκομειακή διαχείριση ασθενών με ΚΜ οι οποίοι υπέστησαν ΟΕΜ και ειδικότερα στους τομείς της διαχείρισης του

- Θρομβωτικού/αιμορραγικού κινδύνου και του
- Αρρυθμιολογικού υποστρώματος

στους οποίους σημαντικές εξελίξεις έχουν σημειωθεί τα τελευταία έτη που θα τροποποιήσουν την κρατούσα κλινική πρακτική.

2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ/ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

2.1 Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Είναι ενδιαφέρον ότι καίτοι αμφότερα (εγκεφαλικά επεισόδια-προκαλούμενα από κολπική μαρμαρυγή και έμφραγμα μυοκαρδίου) αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις θρομβώσεως, και δη στον αριστερό κόλπο και στο στεφανιαίο δίκτυο, εν τούτοις η θεραπευτική προσέγγιση αναφορικά με το αντιθρομβωτικό σκέλος αποκλίνει καθώς θεωρείται ότι διαφέρουν οι υποκείμενοι μηχανισμοί. Οι ουσιώδεις προϋποθέσεις για θρομβογένεση είχαν ήδη εναργώς περιγραφεί από τον Virchow προ 150 ετών και συνίστανται σε μεμονωμένες ή συνδυασμένες διαταραχές (Εικόνα 1):

- Στην ομαλή, μη τυρβώδη, ροή του αίματος
- Στη διαταραχή της ακεραιότητας του τοιχώματος του περιέχοντος «δοχείου» (αγγείο ή καρδιακή κοιλότητα) και
- Στην ενδογενή τάση του αίματος για ενεργοποίηση των μηχανισμών θρομβογένεσης, είτε αιμοπεταλιακών, είτε βασιζόμενων στους παράγοντες πήξεως.

Εν συντομίᾳ, οι ενδοκοιλοτικοί θρόμβοι στον αριστερό κόλπο περισσότερο προκύπτουν από την βραδεία, τυρβώδη ροή κατά την ΚΜ και ολιγότερο στην έκφραση από το τοίχωμα των αγγείων προσκολλητικών μορίων των αιμοπεταλίων(19) – τουναντίον, στο ΟΕΜ οι διαταραχές του τοιχώματος, ήτοι οι αθηρωματικές πλάκες, διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο, συνεπικουρούμενες σε κάθε περίπτωση από ρεολογικές ανωμαλίες (20,21). Παθοφυσιολογικά(22), θεωρείται ότι η αυξημένη διατμητική τάση (shear stress) στο αρτηριακό σκέλος (και άρα στα στεφανιαία αγγεία) παρεμποδίζει την προσκόλληση των παραγόντων πήξεως, κινητοποιούμενων είτε δια της εξωγενούς (μέσω του ιστικού παράγοντα) είτε δια της ενδογενούς (δια της έκθεσης στην αιματική ροή της φυσιολογικά κρυμμένης βασικής μεμβράνης – εξωκυττάριας θεμελίου ουσίας που ενεργοποιεί την οδό της προκαλλικρεΐνης). Τουναντίον, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στερεά δια των υποδοχέων Ia/IIa στο κολλαγόνο, μεταξύ τους δια των υποδοχέων IIb/IIIa με την μεσολάβηση μορίων ινωδογόνου ή παράγοντος von Willebrand (αμφότερων στοιχείων της οδού πήξεως) και έχουν την δυνατότητα δια της αποκοκκίωσής των όχι μόνον να ενισχύουν την προσκολλητικότητά τους αλλά και να κινητοποιούν την συσταλτική συσκευή τους, οδηγώντας σε δομική σταθερότητα τον αιμοπεταλιακό ή φαιό θρόμβο. Σε καταστάσεις μικρής διατμητικής τάσης, ως επί αυτών του φλεβικού δικτύου ή του μαρμαίροντος αριστερού κόλπου, η θρομβογένεσης προκαλείται κυρίως από την ενεργοποίηση των παραγόντων πήξεως, είτε δια της οδού του ιστικού παράγοντος (III) είτε δια της οδού της προκαλλικρεΐνης (ουσιαστικά η οδός του παράγοντα III, αναστελλόμενη ταχέως από τον tissue factor pathway inhibitor, επάγει την ενεργοποίηση της θρομβίνης που εν συνεχεία κινητοποιεί με θετική ανατροφοδότηση την ενδογενή οδό)(23). Είναι ενδιαφέρον ότι η αποτυχία των νεώτερων αντιπηκτικών (άμεσοι αναστολείς θρομβίνης / αναστολείς ενεργοποιημένου παράγοντα X) στην περίπτωση μεταλλικών καρδιακών βαλβίδων μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην υπερκέραση της ανασταλτικής δράσης των νεώτερων αντιπηκτικών από την υπερδιέγερση της ενδογενούς οδού που εμφανίζεται λίαν ενεργός σε αυτόν τον πληθυσμό, σε αντίθεση με την αρχική σπίθα της θρομβίνης από την εξωγενή οδό στις συνήθεις θρομβωτικές καταστάσεις(24-27). Στην τελική, κοινή, φάση έχουμε τον σχηματισμό της ινικής από την δράση της θρομβίνης (παράγων II) επί του ινωδογόνου που εν συνεχεία ενισχύεται περαιτέρω από την δράση του παράγοντα XIII (τρανσγλουταμινάση) με διασταυρούμενους δεσμούς μεταξύ γ-καρβοξυλιωμένων υπολειμμάτων γλουταμικού οξέος και λυσίνης. Η γ-καρβοξυλίωση των υπολειμμάτων αυτών στους παράγοντες II, VII, IX, X καθώς και στις ρυθμιστικές πρωτεΐνες C, S και Z εξαρτάται από την βιταμίνη K ως συμπαράγοντα και ερμηνεύει τόσο την δράση των κλασικών αντιπηκτικών (αναστολείς βιταμίνης K – ΑΒΚ) όσο και την παράδοξη προπηκτικότητα κατά τις αρχικές ημέρες θεραπείας με αυτά (μικρότερος χρόνος ημισείας ζωής των παραγόντων πήξεως). Τοιουτοτρόπως έχουμε τον σχηματισμό του ερυθρού (λόγω της παγίδευσης ερυθρών αιμοσφαιρίων) θρόμβου που χαρακτηρίζει καταστάσεις όπως η ΚΜ ή η πνευμονική εμβολή. Σημειωτέον ότι η ΚΜ δύναται να προκαλεί άμεσα το ΟΕΜ δι' εμβολισμού υλικού από τον αριστερό κόλπο στα στεφανιαία αγγεία, ως έχουν προτείνει μελέτες(28-32) που διεπίστωσαν συχνή παρουσία μονοαγγειακής νόσου (μονήρες έμβολο) με συχνότερα ελλείμματα σκιαγράφησης, δηλωτικά εμβολισμένου υλικού, ιδιαίτερα σε σχέση με ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Φυσικά, υφίσταται αλληλεπίδραση με την οδό των αιμοπεταλίων καθώς αυτά παρέχουν τις μεμβράνες τους, ιδία τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια (φωσφατιδυλοσερίνη) που προσδένουν ασβέστιο και υποβοηθούν στην κατάλυση των αντιδράσεων ενεργοποίησης των παραγόντων πήξεως. Επιπλέον, ως ανεφέρθη, παράγοντες πήξεως δρουν ως διάμεσοι στην αλληλοσύνδεση των αιμοπεταλίων στα αρχικά στάδια. Ακόμη, η τυρβώδης ροή διαταράσσει την δραστικότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO και άρα παραβλάπτει τον αγγειακό τόνο, προάγει την συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων και την ενδαγγειακή φλεγμονή(33). Τέλος, τα αιμοπετάλια φέρουν υποδοχείς που ενεργοποιούνται πρωτεολυτικά από την θρομβίνη, οδηγώντας σε περαιτέρω ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και άρα προπηκτική κατάσταση (επί παραδείγματι μέσω μειωμένης παραγωγής ενεργοποιητή του πλασμινογόνου).

Η δε τρίτη συνιστώσα στην τριάδα του Virchow έχει την δυνατότητα να διαμεσολαβεί την αλληλεπίδραση των δύο ανωτέρω οδών, καθώς αμφότερες οι καταστάσεις επάγουν προπηκτική διάθεση στο κυκλοφορικό σύστημα (μέσω φλεγμονής και ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξεως), γεγονός ερμηνεύον και την αυξημένη συσχέτιση μεταξύ ΚΜ και ΟΕΜ (μετά την μία αυξάνεται ο κίνδυνος επέλευσης της άλλης)(34-38) ή και γενικότερα μεταξύ αρτηριακής (στεφανιαίας) και φλεβικής (≈σχηματισμός θρόμβου στον αριστερό κόλπο) θρόμβωσης, ως κατεδείχθη στην μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities)(39). Επί παραδείγματι, η διαδικασία της απελευθέρωσης εξωκυττάριων «παγίδων» από τα ουδετερόφιλα (Neutrophil Extracellular Traps – NETs και NETosis αντίστοιχα) προάγεται από τα αιμοπετάλια (μετά από σχηματισμό φαιού θρόμβου) αλλά οδηγεί και σε ενεργοποίηση του παράγοντος XII (Hageman), στοιχείου της ενδογενούς οδού(40). Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα CRP και ιντερλευκίνης 6 έχουν συσχετισθεί με αυξημένη παραγωγή ινωδογόνου παράγοντα III και αιμοπεταλίων(41,42).

Ανάλογα, έχει αρχίσει δε να λαμβάνει μορφή και να διατυπούται η λεγόμενη «τριπλή προσέγγιση»(43), ήτοι η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής, αντιπηκτικής και αντιφλεγμονώδους (αναστολείς IL-1β, βάσει

των αποτελεσμάτων της CANTOS(44)) σε ασθενείς με ΚΜ και ΟΕΜ ώστε δια της τελευταίας συνιστώσας να επιτευχθούν:
- Μείωση κινδύνου νέου στεφανιαίου συμβάματος (φαιά θρομβογένεση)
- Μείωση της προφλεγμονώδους συνιστώσας της ερυθράς θρομβογένεσης
- Μείωση της επίπτωσης της ΚΜ.

Τα ανωτέρω δεδομένα έχουν θέσει υπό αμφισβήτηση την διχοτομική αντιμετώπιση της «αιμοπεταλιακής» και της «πηκτικής» θρόμβωσης(45). Μετά μια σειρά μελετών(46) και μετα-αναλύσεων σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, δίχως ΚΜ που επωφελήθηκαν αναφορικά με τα ισχαιμικά συμβάματα (αλλά όχι ως προς τα αιμορραγικά) με την προσθήκη αντιπηκτικής αγωγής(47), εσχάτως η μεγάλη προοπτική μελέτη COMPASS(48) απέδειξε την κλινική σημασία της ενιαίας προσέγγισης, καταγράφοντας μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 24% σε χρονίους στεφανιαίους ασθενείς ή ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο λαμβάνοντες αντιπηκτική αγωγή (2.5mg ριβαροξαμπάνης δις ημερησίως) επιπροσθέτως των 100mg ασπιρίνης, εν σχέσει προς τους λαβόντες μόνον ασπιρίνη.

2.2 Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες

Είναι προφανές ότι, βάσει του CHA2DS2-VASc score όλοι οι ασθενείς με ιστορικό ΟΕΜ φέρουν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2 αν είναι γυναίκες), συνεπώς βάσει των κατευθυντηρίων οδηγιών προκρίνεται η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής(49-51). Μάλιστα, η Καναδική Καρδιολογική Εταιρεία απερίφραστα δίδει προτεραιότητα στην χρήση των νεώτερων από του στόματος αντιπηκτικών (NOAC) επί των ΑΒΚ σε περιπτώσεις μη βαλβιδικής (δηλαδή εν τῇ **ἀ**πουσί**ᾳ** μετρίου ή σοβαρού βαθμού μιτροειδικής στένωσης ή προσθετικής μεταλλικής βαλβίδας)(52). Η ίδια εταιρεία, βάσει των αποτελεσμάτων της WOEST(53), συνιστά την θεραπεία με κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό από του στόματος για όλους τους μετεμφραγματικούς ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν επεμβατικά κατά το πρώτο έτος. Είναι αξιοσημείωτο ότι στον πληθυσμό με ΟΕΜ και ΚΜ το CHADS2 score φάνηκε να προβλέπει την θνητότητα (σχετικός κίνδυνος 1.57) αλλά όχι το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο(54), καταδεικνύοντας εμμέσως την δράση πολλών συμπαρομαρτουσών παραμέτρων σε τέτοια σύμπλοκα περιστατικά.

Μετά το ΟΕΜ, παρατηρείται μία αρχική περίοδος με μεγάλο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης / θρόμβωσης του stent ο οποίος βαίνει μειούμενος, επιπροσθέτως του κινδύνου σχηματισμού θρόμβων στον αριστερό κόλπο λόγω της ΚΜ(55). Συνεπώς, για ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε επεμβατική επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας διαφοροποιούνται σε δύο άξονες: ανάλογα με το επείγον ή μη της επαναιμάτωσης (προφανώς εν προκειμένω ενδιαφέρει το επείγον) και τον αιμορραγικό κίνδυνο(49). Στην τριπλή αγωγή, κατά τις οδηγίες, δύνανται να χορηγηθούν όλα τα διαθέσιμα αντιπηκτικά (με στόχο INR 2-2.5 για τους ΑΒΚ και στην ελάχιστη κλινικά αποτελεσματική δόση για τα νεότερα(50,56,57)). Στους δε ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών) με ΚΜ και στεφανιαία νόσο, αν και δεν υφίστανται ειδικές μελέτες, τα μέχρι τώρα δεδομένα από μετα-αναλύσεις είναι ενθαρρυντικά για την χρήση των νεότερων αντιπηκτικών, τουλάχιστον από πλευράς ασφάλειας(58).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή στην αντιμετώπιση της συνύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής και στεφανιαίας νόσου μετά αγγειοπλαστική εντός έτους είναι εξαιρετικά σαφείς και κατά βάσιν διακρίνουν τρία θεραπευτικά σχήματα (το σχήμα για τους ασθενείς με επείγουσα επαναιμάτωση και υψηλό – HAS-BLED >2 – αιμορραγικό κίνδυνο είναι ίδιο με εκείνους που υποβάλλονται σε ψυχρή επέμβαση με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο). Εν συντομία:
- Ασθενείς με HAS-BLED <3 και οξύ στεφανιαίο λαμβάνουν για 6 μήνες τριπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη / από του στόματος αντιπηκτικό / ασπιρίνη, μετά για άλλους 6 μήνες λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικό και ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη και μετά το έτος μόνον αντιπηκτική αγωγή (στην κανονική πλέον δόση)
- Ασθενείς με HAS-BLED >2 και οξύ στεφανιαίο, όπως και αυτοί με HAS-BLED <3 και προγραμματισμένη επαναιμάτωση λαμβάνουν για 1 μήνα τριπλή αγωγή (ως άνω), για άλλους 11 μήνες διπλή αγωγή (αντιπηκτικό και ασπιρίνη / κλοπιδογρέλη) και εν συνεχεία μόνον αντιπηκτική αγωγή.
- Ασθενείς με HAS-BLED >3 και προγραμματισμένη επαναιμάτωση λαμβάνουν για 1 μήνα τριπλή αγωγή, για 6 διπλή (ως άνω) και μετά μονή αντιπηκτική αγωγή. Ιδέ σχετικά Εικόνα 2.

Ερωτήματα υφίστανται για εκείνους τους ασθενείς με ΚΜ και ΟΕΜ που αντιμετωπίζονται συντηρητικώς. Δεν υφίστανται αρκετά δεδομένα για την ομάδα αυτή, που ούτως ή αλλέως βαίνει συνεχώς μειούμενη, ωστόσο είναι ενδιαφέρον ότι μία μετα-ανάλυση της TRILOGY-ACS(59) έδειξε ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία ~72 έτη) με οξέα στεφανιαία σύνδρομα και ΚΜ, μη λαμβάνοντες αντιπηκτική αγωγή, η αρρυθμία συνδεόταν με παρόμοια ισχαιμικά και αιμορραγικά συμβάματα αλλά και αυξημένο κίνδυνο θανάτου στους 30 μήνες (18.1% - 11.1%, σχετικός κίνδυνος 1.62, p<0.001)(60). Συνεπώς, καίτοι οι μεγάλες μελέτες PIONEER-AF(61) και RE-DUAL PCI(62) εξαίρεσαν αυτήν την ομάδα, έμμεσα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η εφαρμογή της μεικτής αντιθρομβωτικής (αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής) αγωγής έχει νόημα και σε αυτόν τον πληθυσμό, ιδία στην μορφή της διπλής θεραπείας, ως εύλογη καθ' έλξιν εφαρμογή των αποτελεσμάτων τους. Εννοείται ότι μετά το έτος από της επελεύσεως το ΟΕΜ το βάρος δίδεται πλέον στην αντιμετώπιση του αρρυθμιολογικού υποστρώματος, αφού οι οδηγίες συμφωνούν ότι ο θρομβωτικός κίνδυνος δύναται να αντιμετωπισθεί με αντιπηκτική αγωγή (μονήρη) και μόνον. Το εάν η παρατεταμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, π.χ. με 60mg τικαγκρελόρης έχει κάποια θέση σε αυτούς τους ασθενείς ιδίως επί χαμηλού αιμορραγικού – υψηλού θρομβωτικού κινδύνου ή εάν το DAPT score είναι εφαρμόσιμο αποτελούν ανοικτά ερωτήματα έρευνας (63) – μελέτη OAC-ALONE / Optimizing Antithrombotic Care In Patients With AtriaL FibrillatiON) and Coronary stEnt – NCT01962545).

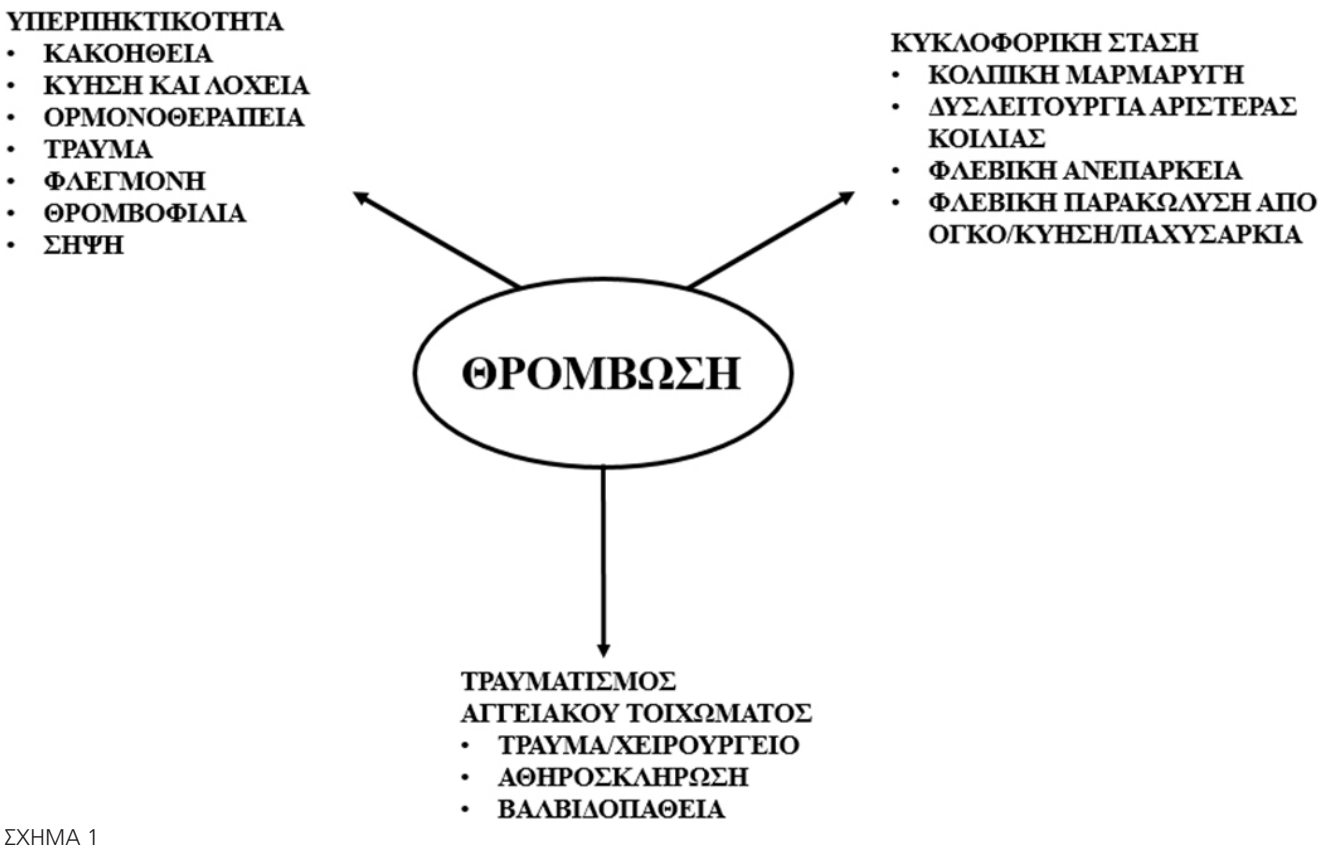
Η αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου από την λήψη αντιπηκτικών είναι, όπως είδαμε από τις κατευθυντήριες οδηγίες, εκ των ων ουκ άνευ και συνήθως πραγματοποιείται με την χρήση είτε του HAS-BLED είτε του HEMORR2HAGES score(64-66). Αμφότερα έχουν το μειονέκτημα ότι εξήχθησαν από ασθενείς που ελάμβαναν ΑΒΚ και όχι νεώτερα αντιπηκτικά, ενώ αναφορικά με την σχετική τους αξία, ιδίως στην πρόβλεψη της ενδοκράνιας αιμορραγίας, υφίστανται αντικρουόμενα ευρήματα με το HEMORR2HAGES πιθανώς να πλεονεκτεί σε ηλικιωμένους ασθενείς, ένεκα των χαρακτηριστικών του πληθυσμού εξαγωγής του(64). Στους Πίνακες 1, 2, 3 φαίνονται τα συνιστώντα στοιχεία των CHA2DS2-VASc, HAS-BLED και HEMORR2HAGES scores και η κατά 1 πόντο πιθανότητα ισχαιμικού ή αιμορραγικού συμβάματος.

2.3 Μελέτες που δύνανται να τροποποιήσουν την κλινική πρακτική

Η πρώτη μεγάλη μελέτη που έθεσε εν αμφιβόλω την πρακτική της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής μετά την επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΚΜ ήταν η WOEST - What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing(53), όπου η χορήγηση διπλής αγωγής με κλοπιδογρέλη 75mg και ΑΒΚ είχε σημαντικά λιγότερα αιμορραγικά συμβάματα από την κλασική τριπλή αγωγή με τα ανωτέρω συν 80-100mg ασπιρίνης μετά παρακολούθηση 1 έτους. Ωστόσο χρήζουν να σημειωθούν τα εξής(67):
- Δεν είχε την στατιστική ισχύ για εξασφάλιση μη κατωτερότητος από πλευράς ισχαιμικών συμβαμάτων
- Πολλοί ασθενείς ελάμβαναν ΑΒΚ λόγω μηχανικών βαλβίδων και όχι λόγω ΚΜ
- Μόνον το 21% ήσαν ασθενείς με οξέα συμβάματα και
- Η ακολουθητέα προσπέλαση ήταν κυρίως η μηριαία, οπότε οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να ήταν πλασματικά αυξημένες σε σχέση με την διακερκιδική προσπέλαση ένεκα τεχνικών ζητημάτων.

Συνοπτικά τα ανωτέρω φαίνονται στο σχήμα 1.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, αλλά μη-τυφλές, μελέτες, η RE-DUAL PCI (Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with



ΣΧΗΜΑ 1

Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention)(62) και η PIONEER AF-PCI (Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention)(61) έθεσαν την βάση για την βιωσιμότητα εναλλακτικών αντιθρομβωτικών στρατηγικών σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική λόγω είτε οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (~50% και στις δύο μελέτες, με περίπου 30% STEMI-nSTEMI στην PIONEER AF-PCI – η RE-DUAL PCI δεν ανέλυε τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα σε υποκατηγορίες) είτε λόγω σταθερής στηθάγχης.

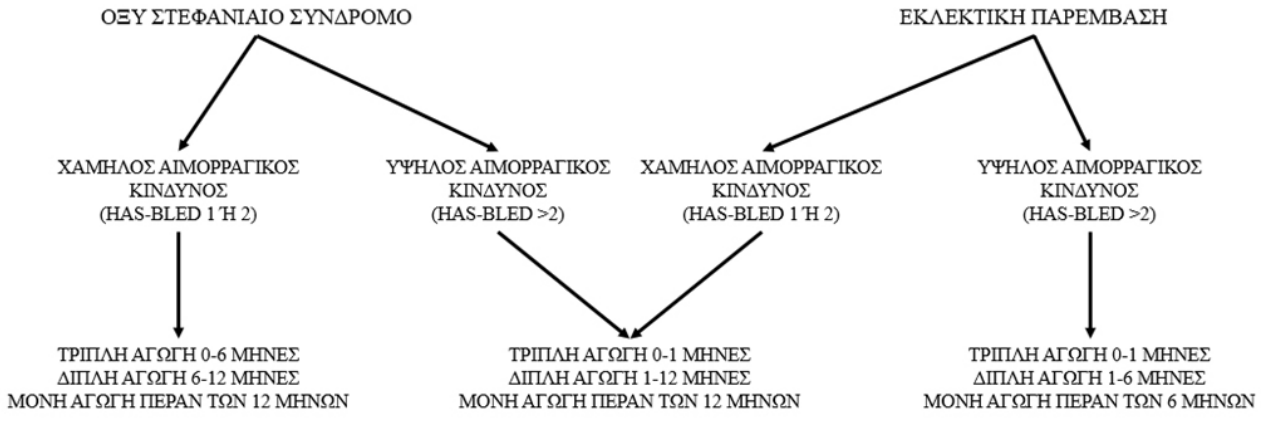
Πρώτη δημοσιεύθηκε η PIONEER AF-PCI στο New England Journal of Medicine τον 11/2016, με πληθυσμό 2.124 ασθενών και συνέκρινε, με μία τριπλή 1:1:1 τυχαιοποίηση, την επίδραση στις κλινικά σημαντικές αιμορραγίες (68) είτε:

- 15mg ριβαροξαμπάνης (10mg αν κάθαρση (30-50ml/min) σε συνδυασμό με ένα αναστολέα του υποδοχέα P2Y12 για 12 μήνες
- 2.5mg ριβαροξαμπάνης σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (αναστολέας P2Y12 και 75-100mg ασπιρίνης) για 12 μήνες – η διάρκεια χορήγησης της θειενοπυριδίνης θα ήταν 1, 6 ή 12 μήνες– όσοι δεν έλαβαν θειενοπυριδίνη για 12 μήνες, έλαβαν ριβαροξαμπάνη 15mg ή 10mg (ιδέ ανωτέρω) μετά την διακοπή της πρώτης
- ΑΒΚ με INR στόχο 2-3 σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (αναστολέας P2Y12 και 75-100mg ασπιρίνης) για 12 μήνες – η διάρκεια χορήγησης της θειενοπυριδίνης θα ήταν 1, 6 ή 12 μήνες– όσοι δεν έλαβαν θειενοπυριδίνη για 12 μήνες, έλαβαν μόνον ΑΒΚ και ασπιρίνη με τον ίδιο στόχο INR

Προτού εκτεθούν τα αποτελέσματα πρέπει να σημειωθούν ορισμένες αδυναμίες:

- Η μελέτη δεν είχε την ισχύ για να εκτιμήσει τη μη κατωτερότητα των εναλλακτικών σχημάτων αναφορικά με την πρόληψη ισχαιμικών συμβαμάτων (ήτοι την αποτελεσματικότητα – αναφέρεται από τους ερευνητές ότι θα απαιτούσε >40,000 συμμετέχοντες)
- Έναρξη τυχαιοποίησης εντός 72 ωρών από της αγγειοπλαστικής
- Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική
- Δεν χρησιμοποιήθηκε η ενδεδειγμένη (για εκείνους με κάθαρση >50ml/min) δόση των 20mg ριβαροξαμπάνης – λόγω των αυξημένων αιμορραγιών που παρατηρήθηκαν στην μελέτη ATLAS ACS-TIMI 46(69)
- Η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη χρησιμοποιήθηκαν μόλις στο 15% των περιπτώσεων.
- Δεν περιελήφθησαν ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σε οιοδήποτε χρόνο και οιασδήποτε μορφής – ακόμα και παροδικού)
- Δεν περιελήφθησαν ασθενείς με μείζονα γαστρεντερική αιμορραγία εντός 12 μηνών από της έναρξης της μελέτης
- Δεν περιελήφθησαν ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min

Εκ των αποτελεσμάτων διεφάνη ότι και οι δύο στρατηγικές με την ριβαροξαμπάνη (15/10mg άπαξ συν μόνον θειενοπυριδίνη ή 2.5mg δις ημερησίως συν θειενοπυριδίνη για άλλοτε άλλο διάστημα συν ασπιρίνη) υπερείχαν σημαντικά έναντι της καθιερωμένης αγωγής με ΑΒΚ/θειενοπυριδίνη/ασπιρίνη αναφορικά με το καταληκτικό σημεία ασφάλειας (κλινικά σημαντική αιμορραγία) με σχετικούς κινδύνους 0.59 και 0.63, αντίστοιχα (p<0.001 για αμφότερους). Σημειωτέον ότι δε κατεδείχθη μη κατωτερότητα στο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητος (ισχαιμικά συμβάματα), ενώ σε μία συνιστώσα αυτού (αγγειακά εγκεφαλικά) η κλασική αγωγή υπερείχε του σχήματος με



ΣΧΗΜΑ 2

2.5mg ριβαροξαμπάνης και θειενοπυριδίνη για 6 μήνες συν ασπιρίνη. Τούτο, σε συνδυασμό με τον αποκλεισμό των εκόντων ιστορικό με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εγείρει βάσιμες ανησυχίες για την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης αγωγής.

Συμπερασματικά, προφανώς ένεκα της ευκολίας της άπαξ ημερησίως δόσης και της απουσίας της κατωτερότητας σε μία συνιστώσα του καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητος, η προτεινόμενη εναλλακτική αγωγή για ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ΚΜ για τον πρώτο χρόνο είναι 15mg ριβαροξαμπάνης και θειενοπυριδίνη (στην μελέτη >85% ήταν κλοπιδογρέλη), καθώς εμφανίζει σαφώς ανώτερο προφίλ ασφαλείας, δίχως ιδιαίτερες ενδείξεις κατώτερης αποτελεσματικότητας εν σχέσει προς την καθιερωμένη τριπλή αγωγή. Ορισμένοι συγγραφείς(67) θεωρούν ότι η δόση των 15mg πρέπει να χορηγείται επί καθάρσεως >50ml/min, ενώ για κάθαρση 30-50ml/min πρέπει να προτιμώνται τα 10mg ημερησίως.

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη RE-DUAL PCI(62) στρατολόγησε ελαφρά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (n=2.725) και ομοίως τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε 3 ομάδες που έλαβαν:

- 110mg δαβιγατράνης δις ημερησίως σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ) ή τικαγρελόρη (90mg δις ημερησίως)
- 150mg δαβιγατράνης δις ημερησίως σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ) ή τικαγρελόρη (90mg δις ημερησίως)
- ΑΒΚ και συνδυασμό ασπιρίνης – κλοπιδογρέλης/τικαγρελόρης. Στόχος INR 2-3

Σημαντικά στοιχεία / διαφορές από την PIONEER AF-PCI:

- Απεκλείσθησαν μόνον όσοι είχαν παρουσιάσει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός μηνός από της ενάρξεως της μελέτης (πλεονέκτημα) και οι με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min.
- Η τυχαιοποίηση έγινε εντός 120 ωρών από της αγγειοπλαστικής (έναντι 72 στην PIONEER AF-PCI)
- Ενετάχθησαν τόσο ασθενείς με οξέα σύνδρομα όσο και με σταθερή στηθάγχη (σε παρόμοιο ποσοστό με την PIONEER AF-PCI 50% - 50%)
- Δεν χρησιμοποιήθηκε πρασουγρέλη, ενώ η επιλογή κλοπιδογρέλης – τικαγρελόρης ήταν στην ευχέρεια του ερευνητή (μειονέκτημα). Η χρήση της τικαγρελόρης περιορίσθηκε στο 12% (παρόμοιο ποσοστό με την PIONEER AF-PCI)
- Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική
- Η μελέτη είχε την στατιστική ισχύ για να καταδείξει μη κατωτερότητα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των εναλλακτικών αγωγών, όταν τούτες αντιμετωπίζονταν ως ενιαία ομάδα (σημαντικό πλεονέκτημα)

Εκ των αποτελεσμάτων διεπιστώθη σημαντική ανωτερότητα και των δύο εναλλακτικών σχημάτων αναφορικά με την ασφάλεια (σχετικός κίνδυνος 0.52 και 0.72 για το σχήμα με τα 110mg και αυτό με τα 150mg αντίστοιχα με p<0.001 για αμφότερα), ενώ για το καταληκτικό σημείο ασφάλειας ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.17 για την ενιαία εναλλακτική ομάδα έναντι της κλασικής αγωγής με p=0.11). Σημειωτέον ότι δεν πραγματοποιήθηκε σύγκριση για την αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο σχημάτων της δαβιγατράνης. Είναι ωστόσο λογικό, αν και δεν ακολουθήθηκε συστηματικά σε όλον τον πληθυσμό της μελέτης, να θεωρηθεί ότι η χρήση των 150mg ή των 110mg υπόκειται στους ίδιους κανόνες όπως για την θεραπεία της μεμονωμένης ΚΜ(70) (150mg δις ημερησίως αν κάθαρση κρεατινίνης >50ml/min και 110mg δις ημερησίως αν κάθαρση 30-49ml/min).

Επερχόμενες μελέτες, που θεωρητικά θα κλείσουν τον κύκλο της δυνατότητας διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής ασθενών με στεφανιαία νόσο και ΚΜ μετά παρέμβαση είναι η AUGUSTUS (NCT02415400) για την απιξαμπάνη, η οποία θεωρητικά διαθέτει τον πλέον πλήρη σχεδιασμό, καθώς θα συγκριθούν σε τυφλή μελέτη με 2x2 διαστρωμάτωση:

- Διπλή αγωγή με απιξαμπάνη και αναστολέα P2Y12 και εικονικό φάρμακο
- Τριπλή αγωγή με απιξαμπάνη και αναστολέα P2Y12 και ασπιρίνη
- Διπλή αγωγή με ΑΒΚ και αναστολέα P2Y12 και εικονικό φάρμακο
- Τριπλή αγωγή με ΑΒΚ και αναστολέα P2Y12 και ασπιρίνη (κατ' ουσίαν εμπεριέχει την WOEST μέσα και συγκρίνει την διπλή αγωγή με απιξαμπάνη με την διπλή με ΑΒΚ)

Η ENTRUST AF-PCI (NCT02866175), θα μελετήσει και θα συγκρίνει σχήμα με εντοξαμπάνη (δύο δόσεις) και P2Y12 με την κλασική τριπλή αγωγή (ΑΒΚ, P2Y12 και ασπιρίνη).

3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Η διαχείριση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, αναφορικά με την προτιμητέα στρατηγική ανάμεσα σε αυτή του ελέγχου ρυθμού και αυτή του ελέγχου συχνότητος, συνιστά μία κρίσιμη κλινική απόφαση, καθώς καθορίζει τις μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις και την θεραπευτική αγωγή. Είναι αξιοσημείωτο ότι στις τρέχουσες οδηγίες η έννοια της μόνιμης κολπικής μαρμαρυγής συναρτάται με την κλινική απόφαση παύσης των προσπαθειών ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό, παρά με κάποιο δομικό (διαστάσεις κόλπου) ή ηλεκτροφυσιολογικό (διάρκεια αρρυθμίας, «αδρή» ή «λεπτή» μαρμαρυγή) χαρακτηριστικό. Η μεγάλη μελέτη AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) ναι μεν δεν ανέδειξε διαφορά επιβίωσης ανάμεσα στις ομάδες στρατηγικής ελέγχου ρυθμού και ελέγχου συχνότητος(16), ωστόσο σε μετα-ανάλυση(71) φάνηκε ότι οι διατηρήσαντες φλεβοκομβικό ρυθμό είχαν καλύτερη επιβίωση (σχετικός κίνδυνος 0.53) ανεξάρτητα από την ακολουθούμενη στρατηγική (περίπου ανά-

ΣΧΗΜΑ 3

λογο με την διαφορά ανάμεσα στις αναλύσεις "intention to treat" και "as treated"). Προφανώς, η ευεργετική επίδραση του φλεβοκομβικού ρυθμού στην στεφανιαία άρδευση διαδραματίζει ρόλο στο εύρημα αυτό(72). Αξιοσημείωτο ότι η παρουσία στεφανιαίας νόσου είχε το ακριβώς αντίθετο αποτέλεσμα με σχετικό κίνδυνο 1.56 ($p<0.001$ σε αμφότερες περιπτώσεις). Δεδομένου ότι η επεμβατική κατάλυση της ΚΜ ευρίσκετο στα σπάργανα κατά την περίοδο διενέργειας της μελέτης, είναι σαφές ότι έχει την δυνατότητα να τροποποιήσει άρδην την προτιμητέα στρατηγική σε στεφανιαίους ασθενείς με την αρρυθμία αυτή.

3.1 Αντιαρρυθμικά φάρμακα

Αναφορικά με την χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, υφίστανται ορισμένες βασικές αρχές δράσης των και χρήσης των στον πληθυσμό των στεφανιαίων μετεμφραγματικών ασθενών που είναι αναγκαίο να είναι γνωστές και να τηρούνται, ούτως ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο αποτέλεσμα δίχως κίνδυνο για τον ασθενή. Καταρχήν, σε παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, στο πρώτο επεισόδιο, δεν ενδείκνυται έναρξη αντιαρρυθμικής αγωγής, εκτός αν τούτο ήταν συμπτωματικό(73,74), π.χ. με υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια ή στηθάγχη – προφανώς το τελευταίο ιδιαίτερα σημαντικό σε στεφανιαίους ασθενείς.

Κατά δεύτερον, φάρμακα της ιδίας κλάσης κατά Vaughan-Williams δεν έχουν την ίδια δράση αναφορικά με την πρόληψη ή την ανάταξη της ίδιας αρρυθμίας, και δη της κολπικής μαρμαρυγής. Τούτο συναρτάται από την πρόσδεσή τους στους αντίστοιχους διαύλους και δη από το εάν εμφανίζουν αυξημένη πρόσδεση στην ανοικτή ή στην κλειστή κατάσταση – οπότε χαρακτηρίζονται από θετική και αρνητική αντίστοιχα εξάρτηση από την χρήση (positive / negative use dependence) (75,76). Προφανώς, φάρμακα όπως η σοταλόλη (κλάση III κυρίως), με αρνητικό use dependence ενώ προλαμβάνουν την αρρυθμία (στην βραδυκαρδία συνδέονται ευχερέστερα στους διαύλους) δεν ανατάσσουν την αρρυθμία (αφού στην ταχυκαρδία, ή ακριβέστερα ταχύ κολπικό ρυθμό ανεξάρτητα από την κοιλιακή ανταπόκριση, δεν προσδένονται στους διαύλους). Τούτο φυσικά δεν ισχύει για την αμιωδαρόνη ή την δοφετιλίδη (άλλα δύο κλάσης III φάρμακα).

Προσοχή χρήζει και στην επιλογή του αντιαρρυθμικού φαρμάκου (της κλάσης του) στον πληθυσμό των στεφανιαίων μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΜ. Ειδικότερα, φάρμακα κλάσης Ι (αναστολείς διαύλων νατρίου) οφείλουν να αποφεύγονται καθώς, ανεξάρτητα από το όποιο αποτέλεσμα στην κολπική αρρυθμία, έχουν δυνητικά καταστροφικές αρρυθμιογόνες επιπτώσεις στο πάσχον κοιλιακό μυοκάρδιο, καθώς δύνανται να ευοδώσουν τον σχηματισμό κυκλωμάτων επανεισόδου και άρα κοιλιακής ταχυκαρδίας, αυξάνοντας την θνητότητα, όπως απεδείχθη και στην ιστορική μελέτη CAST(77). Επί του παρόντος, φάρμακα κλάσης ΙΙΙ (όπως η αμιωδαρόνη, η δοφετιλίδη(73) και η σοταλόλη) είναι τα μόνα που δύνανται να χρησιμοποιηθούν άφοβα σε ασθενείς με δομική νόσο και ΚΜ. Προφανώς μεγάλη προσοχή χρειάζεται στην παράταση του QTc διαστήματος από την σοταλόλη και την δοφετιλίδη(74), οπότε και απαιτείται νέο ηλεκτροκαρδιογράφημα 1 εβδομάδα μετά την έναρξη της αγωγής, ιδιαίτερα στις γυναίκες όπου ο κίνδυνος torsades είναι διπλάσιος απ' ό,τι στους άνδρες, όχι όμως και με την αμιωδαρόνη, καθώς παρατείνει ομοιόμορφα το QTc, δίχως να αυξάνει την διασπορά του ανάμεσα στις μυοκαρδιακές στιβάδες. Ωστόσο, υφίστανται ορισμένες περιπτώσεις που οι ιδιότητες των κλάσης Ι αντιαρρυθμικών (όπως η απουσία β-αναστολής της φλεκαϊνίδης) θα ήσαν επιθυμητές στην θεραπεία της ΚΜ, όπως επί παραδείγματι αν αυτή πυροδοτείται από βραδυκαρδία (vagal Af), οπότε η β-δράση της σοταλόλης και της αμιωδαρόνης δεν είναι πρόσφορες. Καίτοι οι οδηγίες αναφέρουν(49) ότι κλάσης 1 αντιαρρυθμικά δύνανται να χρησιμοποιηθούν εν τῇ παρουσίᾳ "minimal structural disease", εξαιρούν ρητά την στεφανιαία νόσο από αυτήν την κατηγορία, δίχως να εξειδικεύουν την έννοια της «ελάχιστης δομικής νόσου» ή το γιατί η ίδια δομική νόσος σε στεφανιαίο ασθενή διαφέρει από εκείνη σε ασθενή με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (πιθανώς απηχώντας την μελέτη CAST)(78).

Τέλος, σημειώνεται η συχνή ανάγκη υβριδικής προσέγγισης, με την εμφύτευση βηματοδότη – ή, δεδομένης και της δομικής καρδιοπάθειας, απινιδωτή – η οποία θα επιτρέψει την ανάλογη τιτλοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής με την αποφυγή συμπτωματικής βραδυκαρδίας σε περιπτώσεις ταχυ-βράδυ συνδρόμου.

3.2 Κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής

Ως γνωστόν, το πλέον αποτελεσματικό φάρμακο για την κολπική μαρμαρυγή, η αμιωδαρόνη, είναι λίαν τοξικό και σχετιζόμενο με βλάβες σε πολλαπλά οργανικά συστήματα (ενδοκρινολογικό, αναπνευστικό, γαστρεντερικό, όραση), στοιχείο που περιορίζει την δυνατότητα παρατεταμένης χορήγησής της. Επιπρόσθετα, το δομικό

υπόστρωμα αυτών των ασθενών αποκλείει την χρήση αντιαρρυθμικών κλάσης Ι, ενώ η σοταλόλη δεν δύναται να χρησιμοποιηθεί για την ανάταξη της ΚΜ. Λύση στο θεραπευτικό τούτο αδιέξοδο έρχεται να δώσει, μερικώς έστω, η επεμβατική κατάλυση της ΚΜ που δύναται να εξασφαλίσει, αν όχι εξάλειψη, τουλάχιστον μείωση του φορτίου της ΚΜ στην διάρκεια του χρόνου, γεγονός που έχει συσχετισθεί με καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα(74).

Πραγματικά, σύγχρονες μελέτες(72) έδειξαν ότι οι υποβαλλόμενοι σε κατάλυση εμφάνιζαν, σε σχέση με τους λαμβάνοντες αντιαρρυθμική αγωγή, σημαντικά χαμηλότερη ολική (1.3% έναντι 8.4%, p<0.01), και καρδιαγγειακή (0% έναντι 5.2%, p=0.007) θνητότητα, αλλά και λιγότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (3.2% έναντι 10.3%, p=0.013) και οξέα στεφανιαία σύνδρομα 7.1% έναντι 29%, p<0.01). Τα ανωτέρω δύνανται να ερμηνευθούν επί τη βάσει της μειώσεως του αρρυθμικού φορτίου (εγκεφαλικά) αλλά και της δράσης της μαρμαρυγής ως οιονεί συνεχούς προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης που δύναται σε ασθενείς με οργανική καρδιοπάθεια να πυροδοτήσει αρρυθμίες επανεισόδου. Σημειωτέον ότι ~95% της ομάδος κατάλυσης διετήρησε φλεβόκομβο κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες, έναντι μόλις 42.6% της ομάδος φαρμακευτικής θεραπείας (p<0.001). Επιπλέον, η λήψη αντιαρρυθμικών φαρμάκων, με όλες τις προαρρυθμικές και αρνητικές ινότροπες δράσεις τους μειώθηκε στο 50%. Είναι σημαντικό να υπογραμμισθεί ότι στην πολυπαραγοντική ανάλυση η επέμβαση κατάλυσης καθ' εαυτή και όχι η διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού συνιστούσε ανεξάρτητο προγνωστικό (προστατευτικό) παράγοντα επέλευσης μειζόνων συμβαμάτων (σχετικός κίνδυνος επί μη κατάλυσης 3.4, p<0.001). Πιθανώς τούτο να σχετίζεται με το ότι η μείωση του φορτίου και όχι κατ' ανάγκην η εξάλειψη της αρρυθμίας έχει την μεγαλύτερη επίδραση επί της έκβασης.

Ένα πρακτικά παγκόσμιο consensus αρρυθμιολόγων(79), με την συμμετοχή της Heart Rhythm Society, της European Heart Rhythm Association, της European Cardiac Arrhythmias Society και της Asia Pacific Heart Rhythm Society έχει θέσει τις βάσεις για την ενδεικνυόμενη αντιμετώπιση ασθενών με ΚΜ που υποβάλλονται σε κατάλυση, ιδίως αναφορικά με την ανάγκη αντιπηκτικής αγωγής και αντιαρρυθμικής αγωγής προ/μετά της επέμβασης. Καταρχήν, ως φαίνεται στην Εικόνα 3, σε περίπτωση συμπτωματικής ΚΜ, ακόμα και παροξυσμικής, η κατάλυση έχει ένδειξη, κλάσης Ι μετά από αποτυχία αντιαρρυθμικών φαρμάκων και κλάσης IIa ως πρώτης γραμμής θεραπεία(80,81). Παρόμοια ισχύουν και για την εμμένουσα και την παρατεταμένη εμμένουσα ΚΜ, με την διαφορά ότι η ένδειξη κατάλυσης υποβαθμίζεται κατά ένα επίπεδο κάθε φορά (και άρα γίνεται IIa και IIb μετά την αποτυχία των αντιαρρυθμικών, αντίστοιχα)(82). Ακόμα και ασυμπτωματικοί ασθενείς με ΚΜ, έστω και παροξυσμική, έχουν ένδειξη IIb να υποβληθούν σε κατάλυση (δυνατόν να υποεκτιμούν τα συμπτώματά τους), μετά όμως ενδελεχή συζήτηση με τον επεμβατικό αρρυθμιολόγο(83-85). Επί της ιδίας της επέμβασης συνιστάται ουσιαστικά η στρατηγική του less is more καθώς η πρόκληση εκτεταμένων βλαβών στο κολπικό μυοκάρδιο, αφ' ενός δύναται να μειώσει την συσταλτικότητά του και άρα να καταστήσει τον ασθενή επιρρεπή σε σχηματισμό θρόμβου (διαταραχή της ροής) παρά την παρουσία οργανωμένης ηλεκτρικής κολπικής δραστηριότητας, αφ' ετέρου δύναται να δημιουργήσει φωλεές (niches) μυοκαρδίου με την δυνατότητα να διατηρούν την μαρμαρυγή η οποία θα επεκτείνεται σε όλον τον κόλπο υπό τις κατάλληλες συνθήκες(86). Συνεπώς, κατ' ουσίαν προτείνεται η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών, είτε με ραδιοσυχνότητες, είτε με κρυοκατάλυση με μόνη περίπτωση προσθέτων βλαβών στην περίπτωση που αναγνωρισθεί κατά την παρέμβαση εξωπνευμονικός πυροδότης ΚΜ ή προκληθεί κολπική ταχυκαρδία που δύναται να χαρτογραφηθεί(87). Αναφορικά με την χρήση αντιπηξίας, κατ' ουσίαν προτείνεται η συνέχισή της ανάλογα με τις κλασικές ενδείξεις, δίχως να τροποποιείται από την πιθανολογούμενη επιτυχία της κατάλυσης, ενώ στους ασθενείς δίχως ένδειξη αντιπηξίας πρέπει να ακολουθούνται οι κλασικές οδηγίες αναφορικά με την ανάταξη της αρρυθμίας (στρατηγική βάσει διοισοφαγείο και/ή 3 εβδομάδες αντιπηκτικής αγωγής) με συνέχισή της τουλάχιστον 2 μήνες μετά την παρέμβαση(79). Σημειωτέον ότι η επέμβαση χρήζει να γίνεται υπό αντιπηκτική αγωγή, όπως την ελάμβανε ο ασθενής, δίχως διακοπή, με χορήγηση ηπαρίνης ώστε να επιτευχθεί ACT~300sec(88). Εάν επιδιώκεται η πλήρης διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής (ενώ υφίσταται ένδειξη συνέχισής της, ο ασθενής οφείλει να παρακολουθείται στενά, ακόμα και με συνεχή καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (π.χ. με εμφυτεύσιμο καταγραφέα ρυθμού) για την ταχεία ανίχνευση τυχούσης υποτροπής (κλάση IIb(79)). Τέλος, το consensus αναγνωρίζει ότι δεν είναι σαφή τα οφέλη από την συνέχιση της αντιαρρυθμικής αγωγής μετά την κατάλυση, αλλά ότι χρειάζονται περισσότερες σχετικές μελέτες(89-93).

Σημαντική παράμετρο συνιστούν οι ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης μετά ΟΕΜ, μία όχι ευκαταφρόνητη ομάδα, ακόμα και στην εποχή της πρώιμης επαναιμάτωσης. Την αξία της κατάλυσης σε αυτόν τον πληθυσμό κατέδειξε δραματικά η μελέτη CASTLE-AF(94), στην οποίαν, και μόνο η διενέργεια κατάλυσης σε ασθενείς (n=383, σε 179 καταλύθηκε η αρρυθμία, σε 184 όχι) με κλάσμα εξώθησης <35% (44% ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια), φέροντες απινιδωτές, με αποτυχία αντιαρρυθμικών φαρμάκων, οδήγησε σε μείωση της ολικής και της καρδιαγγειακής θνητότητας (σχετικός κίνδυνος 0.53, και 0.49 αντίστοιχα, p<0.01), καθώς και των νοσηλειών λόγω επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας (σχετικός κίνδυνος 0.56, p=0.004). Σημειωτέα ότι:

- Οι ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως <25% δεν ωφελήθησαν
- Οι ισχαιμικοί ασθενείς ωφελήθησαν σε μεγαλύτερο βαθμό από τους μη ισχαιμικούς (ιδέ επίδραση της ΚΜ στην άρδευση των ήδη πασχόντων στεφανιαίων, όπως εκτέθηκε ανωτέρω)
- Το αποτέλεσμα της κατάλυσης (εκτιμηθέν μάλιστα με ισχυρό κριτήριο, τις καταγραφές από την μνήμη των συσκευών) διετηρήθη στο 63.1% των καταλυθέντων ασθενών στην πενταετία, καίτοι η μέση διάμετρος του αριστερού κόλπου ήταν >48.5 χιλιοστά.

Συμπερασματικά, σε στεφανιαίους ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως, (25%<κλάσμα ασθενούς<35%), και κολπική μαρμαρυγή, είτε παροξυσμική είτε μόνιμη (δεν διεπιστώθη στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση του τύπου της αρρυθμίας με τα αποτελέσματα), φαίνεται ότι οφείλεται να προτείνεται η κατάλυση της αρρυθμίας ως πρώτη επιλογή, τουλάχιστον για μεγέθη κόλπου έως 55 χιλιοστά.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα ανωτέρω είναι σαφές ότι η θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, όταν συνυπάρχει με ιστορικό οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, ή καλύτερα ή θεραπεία της κοινής των νοσολογικής οντότητος που διαφέρει ως προς την πρόγνωση και την παθοφυσιολογία από τα συνιστώντα μέρη της, πρόκειται να γνωρίσει σημαντικές ανακατατάξεις. Αυτές θα αφορούν τόσο στην διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου, που είναι δυνατόν να μειωθεί σημαντικά με νεώτερα θεραπευτικά σχήματα συνδυάζοντα αντιπηκτική αγωγή με νεώτερο αντιπηκτικό με μονήρη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή από θειενοπυριδίνη (συνήθως κλοπιδογρέλη), χωρίς να υπάρχει θέμα ως προς την αποτελεσματικότητα (πρόληψη ισχαιμικών – θρομβωτικών ή εμβολικών συμβαμάτων). Η αντιμετώπιση δε του αρρυθμιολογικού υποστρώματος της ΚΜ κατευθύνεται πλέον προς την κατάλυση, δυνητικά και ως πρώτη επιλογή, ακόμα και σε περιπτώσεις ασυμπτωματική; παροξυσμικής μαρμαρυγής (κλάση IIb). Ιδιαίτερο όφελος φαίνονται να αντλούν οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια από την κατάλυση, αναφορικά με σκληρά καταληκτικά σημεία, όπως της ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητα. Συνεπώς ο κλινικός ιατρός που θεραπεύει αυτούς τους ασθενείς οφείλει να:

- Γνωρίζει τα, πέραν των κατευθυντηρίων οδηγιών ακόμη, αντιθρομβωτικά σχήματα (με προσοχή στις εξαιρέσεις ένεκα κριτηρίων αποκλεισμού των μελετών)
- Μην διστάζει να προτείνει την κατάλυση, ακόμα και στα πλαίσια εναλλακτικής επιλογής και πάντως οπωσδήποτε εν τη παρουσία ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας με κλάσμα εξωθήσεως <35%. Εννοείται ότι επί αντιαρρυθμικής θεραπείας οφείλει να αποφεύγει τα αντιαρρυθμικά κλάσης Ι, λόγω της εγγενούς αρρυθμογονικότητάς τους σε αυτούς τους ασθενείς.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Foussas S. Acute coronary syndromes and atrial fibrillation. Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese 2016;57:141-2.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. Jama 2001;285:2370-5.
3. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. The Medical clinics of North America 2008;92:17-40, ix.
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart (British Cardiac Society) 2001;86:516-21.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2016;133:e38-360.
6. Chamberlain AM, Gersh BJ, Mills RM et al. Antithrombotic strategies and outcomes in acute coronary syndrome with atrial fibrillation. The American journal of cardiology 2015;115:1042-8.
7. Chan W, Ajani AE, Clark DJ et al. Impact of periprocedural atrial fibrillation on short-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology 2012;109:471-7.
8. Kinjo K, Sato H, Sato H et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology 2003;92:1150-4.
9. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. The American journal of cardiology 2009;104:1317-23.
10. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evalution. European heart journal 1999;20:748-54.
11. Zeymer U, Annemans L, Danchin N et al. Impact of known or new-onset atrial fibrillation on 2-year cardiovascular event rate in patients with acute coronary syndromes: results from the prospective EPICOR Registry. European heart journal Acute cardiovascular care 2018:2048872618769057.
12. Jabre P, Roger VL, Murad MH et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2011;123:1587-93.
13. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. JAMA internal medicine 2014;174:107-14.
14. De Luca L, Casella G, Rubboli A et al. Recent trends in management and outcome of patients with acute coronary syndromes and atrial fibrillation. International journal of cardiology 2017;248:369-375.
15. Torres M, Rocha S, Marques J et al. Impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology 2008;27:1407-18.
16. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine 2002;347:1825-33.
17. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. Circulation 2013;128:2192-201.
18. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia. European cardiology 2016;11:49-53.
19. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. Thrombosis and haemostasis 2015;113:1176-83.
20. Falk ES, PK. Fuster, V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster VA, RW. O'Rourke, RA., editor Hurst's The Heart. New York: McGraw-Hill, 2004:1123-1139.
21. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. Journal of the American Heart Association 2017;6.
22. Lijfering WM, Flinterman LE, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective. Seminars in thrombosis and hemostasis 2011;37:885-96.
23. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The New England journal of medicine 2001;345:494-502.
24. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. Journal of the American College of Cardiology 2016;68:2670-2689.
25. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. The New England journal of medicine 2013;369:1206-14.
26. Zough F, Tafreshi J, Pai RG. Dabigatran use in mechanical heart valve patients. Future cardiology 2014;10:19-22.
27. Chan NC, Weitz JI, Eikelboom JW. Anticoagulation for Mechanical Heart Valves: Will Oral Factor Xa Inhibitors Be Effective? Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2017;37:743-745.
28. Kiedrowicz R, Goracy J, Kaliszczak R, Wojtarowicz A, Kazmierczak J. Multiple cardiovascular complications in a patient with missed small apical myocardial infarction caused by a coronary artery thrombus of uncertain origin. Kardiologia polska 2013;71:662.
29. Kleczynski P, Dziewierz A, Rakowski T et al. Cardioembolic acute myocardial infarction and stroke in a patient with persistent atrial fibrillation. International journal of cardiology 2012;161:e46-7.
30. Srinivasan G, El-Jack S, Edwards C, Armstrong GP, Hart H, Christiansen JP. An uncommon cause of myocardial infarction. Heart, lung & circulation 2011;20:202-4.
31. Xu B, Williams P, Burns AT. Acute myocardial infarction due to coronary artery embolus associated with atrial fibrillation. Acute cardiac care 2013;15:92-4.
32. Zasada W, Bartus S, Krolikowski T, Dudek D. Patient with atrial fibrillation and myocardial infarction due to coronary artery embolism treated with thrombus aspiration. Kardiologia polska 2013;71:99-101.
33. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. Heart (British Cardiac Society) 2009;95:102-6.
34. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 1997;96:1102-8.
35. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2001;21:1701-5.
36. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet (London, England) 1986;2:533-7.
37. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. The New England journal

of medicine 2003;348:1435-41.
38. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. The New England journal of medicine 1995;332:635-41.
39. Reich LM, Folsom AR, Key NS et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2006;4:1909-13.
40. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. Frontiers in immunology 2016;7:236.
41. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? European heart journal 2006;27:136-49.
42. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. Nature reviews Cardiology 2015;12:230-43.
43. Chi G, Jamil A, Radulovic M et al. Dual antithrombotic plus adjunctive antiinflammatory therapy to improve cardiovascular outcome in atrial fibrillation patients with concurrent acute coronary syndrome: A triple-pathway strategy. Medical hypotheses 2018;114:40-44.
44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. The New England journal of medicine 2017;377:1119-1131.
45. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? Clinical epidemiology 2009;1:1-6.
46. Becker RC, Meade TW, Berger PB et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:776s-814s.
47. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. European heart journal 2013;34:1670-80.
48. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. The New England journal of medicine 2017;377:1319-1330.
49. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European heart journal 2016;37:2893-2962.
50. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). European heart journal 2014;35:3155-79.
51. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. European heart journal 2009;30:1038-45.
52. Macle L, Cairns J, Leblanc K et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. The Canadian journal of cardiology 2016;32:1170-1185.
53. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet (London, England) 2013;381:1107-15.
54. Zhou X, Cao K, Kou S et al. Usefulness of CHADS2 score for prognostic stratification of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. International journal of cardiology 2017;228:906-911.
55. Lettino M, Leonardi S, De Maria E, Halvorsen S. Antiplatelet and antithrombotic treatment for secondary prevention in ischaemic heart disease. European journal of preventive cardiology 2017;24:61-70.
56. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marin F, Rubboli A, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. Thrombosis and haemostasis 2011;106:569-71.
57. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014;130:2071-104.
58. Humbert X, Roule V, Chequel M et al. Non-vitamin K oral anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation and coronary heart disease. International journal of cardiology 2016;222:1079-1083.
59. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. The New England journal of medicine 2012;367:1297-309.
60. Jackson LR, 2nd, Piccini JP, Cyr DD et al. Dual Antiplatelet Therapy and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes Managed Medically Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS Trial. 2016;39:497-506.
61. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. The New England journal of medicine 2016;375:2423-2434.
62. Cannon CP, Lip GYH, Oldgren J. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. The New England journal of medicine 2018;378:485-486.
63. Olivier CB, Turakhia MP, Mahaffey KW. Anticoagulant and antiplatelet therapy choices for patients with atrial fibrillation one year after coronary stenting or acute coronary syndrome. Expert opinion on drug safety 2018;17:251-258.
64. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). American heart journal 2006;151:713-9.
65. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol 2011;57:173-80.
66. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-100.
67. Fluschnik N, Becher PM, Schnabel R, Blankenberg S, Westermann D. Anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation after PCI or with ACS : The end of triple therapy? Herz 2018;43:20-25.
68. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011;123:2736-47.
69. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet

(London, England) 2009;374:29-38.
70. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine 2009;361:1139-51.
71. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Circulation 2004;109:1509-13.
72. Chong E, Chang HY, Chen YY et al. When Atrial Fibrillation Co-Exists with Coronary Artery Disease in Patients with Prior Coronary Intervention - Does Ablation Benefit? Heart, lung & circulation 2016;25:538-50.
73. Barekatain A, Razavi M. Antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation: indications, guidelines, and safety. Texas Heart Institute journal 2012;39:532-4.
74. Reiffel J. Ten Pearls for the Use of Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 2012.
75. Langenfeld H, Kohler C, Weirich J, Kirstein M, Kochsiek K. Reverse use dependence of antiarrhythmic class Ia, Ib, and Ic: effects of drugs on the action potential duration? Pacing and clinical electrophysiology : PACE 1992;15:2097-102.
76. Ranger S, Talajic M, Lemery R, Roy D, Villemaire C, Nattel S. Kinetics of use-dependent ventricular conduction slowing by antiarrhythmic drugs in humans. Circulation 1991;83:1987-94.
77. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. The New England journal of medicine 1991;324:781-8.
78. Andrikopoulos GK, Pastromas S, Tzeis S. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management. World journal of cardiology 2015;7:76-85.
79. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2018;20:157-208.
80. Calvo N, Mont L, Tamborero D et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2010;12:30-6.
81. Jais P, Cauchemez B, Macle L et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. Circulation 2008;118:2498-505.
82. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circulation Arrhythmia and electrophysiology 2009;2:349-61.
83. Forleo GB, De Martino G, Mantica M et al. Clinical impact of catheter ablation in patients with asymptomatic atrial fibrillation: the IRON-AF (Italian registry on NavX atrial fibrillation ablation procedures) study. International journal of cardiology 2013;168:3968-70.
84. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P et al. Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. Journal of cardiovascular electrophysiology 2014;25:1057-64.
85. Wu L, Lu Y, Zheng L et al. Comparison of Radiofrequency Catheter Ablation Between Asymptomatic and Symptomatic Persistent Atrial Fibrillation: A Propensity Score Matched Analysis. Journal of cardiovascular electrophysiology 2016;27:531-5.
86. Carrick RT, Benson BE, Bates JH, Spector PS. Prospective, Tissue-Specific Optimization of Ablation for Multiwavelet Reentry: Predicting the Required Amount, Location, and Configuration of Lesions. Circulation Arrhythmia and electrophysiology 2016;9.
87. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. Journal of cardiovascular electrophysiology 2005;16:229-32.
88. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. Pacing and clinical electrophysiology : PACE 2009;32:995-9.
89. Chalfoun N, Harnick D, Pe E, Undavia M, Mehta D, Gomes JA. Reverse electrical remodeling of the atria post cardioversion in patients who remain in sinus rhythm assessed by signal averaging of the P-wave. Pacing and clinical electrophysiology : PACE 2007;30:502-9.
90. Igarashi M, Tada H, Sekiguchi Y et al. Effect of restoration of sinus rhythm by extensive antiarrhythmic drugs in predicting results of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. The American journal of cardiology 2010;106:62-8.
91. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. Journal of cardiovascular electrophysiology 2004;15:507-12.
92. Mohanty S, Di Biase L, Mohanty P et al. Effect of periprocedural amiodarone on procedure outcome in patients with longstanding persistent atrial fibrillation undergoing extended pulmonary vein antrum isolation: results from a randomized study (SPECULATE). Heart rhythm 2015;12:477-483.
93. Rivard L, Hocini M, Rostock T et al. Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a comparative multicenter study. Heart rhythm 2012;9:1025-30.
94. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. The New England journal of medicine 2018;378:417-427.

6. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1.	
CHA2DS2-VASc score	
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	**ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΟΝΤΩΝ**
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	1
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	1
ΗΛΙΚΙΑ≥75 ΕΤΩΝ	2
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	1
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΟΙΑΣΔΗΠΟΤΕ ΜΟΡΦΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ	2
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ/ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ/ΝΟΣΟΣ ΑΟΡΤΗΣ	1
ΗΛΙΚΙΑ 65-74 ΕΤΗ	1
ΦΥΛΟ (ΘΗΛΥ)	1
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΣΥΜΒΑΜΑΤΟΣ ΑΝΑ SCORE	
SCORE	**ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΑΝΑ 100 ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΕΤΗ (ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ, % ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΚΑΤ' ΕΤΟΣ)**
0	0,0
1	0,6
2	1,6
3	3,9
4	1,9
5	3,2
6	3,6
7	8,0
8	11,1
9	100,0

Σημειωτέον ότι η απροσδόκητη πτώση στις τιμές για scores 4-6 έχει να κάνει με τον αριθμό των συμμετεχόντων που είχαν αυτά τα ευρήματα. Τα όρια αξιοπιστίας είναι ευρέα και η ανώτατη τιμή είναι ανώτερη των κατώτερων score. Παρόμοια ερμηνεία έχει και το 100% στο score 9.

Πίνακας 2.	
HAS-BLED score	
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	**ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΟΝΤΩΝ**
ΥΠΕΡΤΑΣΗ (HYPERTENSION)	1
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ Ή ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ (ΕΚΑΣΤΗ 1 ΠΟΝΤΟΣ) (ABNORMAL LIVER/RENAL FUNCTION)	1 Ή 2
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ (STROKE)	1
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ (BLEEDING DIATHESIS)	1
ΕΠΙΡΡΕΠΕΣ INR (LABILE INR)	1
ΗΛΙΚΙΑ (>65 ΕΤΩΝ) (ELDERLY)	1
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΩΝΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ Ή ΑΛΚΟΟΛ (ΕΚΑΣΤΟ 1 ΠΟΝΤΟΣ) (DRUGS)	1 Ή 2
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΑΝΑ SCORE	
SCORE	**ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΑΝΑ 100 ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΕΤΗ (ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ, % ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΚΑΤ' ΕΤΟΣ)**
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,7
5	12,5

Πίνακας 3.	
HEMORR2HAGES score	
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	**ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΟΝΤΩΝ**
ΗΠΑΤΙΚΗ Ή ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (H)	1 Ή 2
ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΙΘΑΝΟΛΗΣ (E)	1
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ (M)	1
ΗΛΙΚΙΑ (O) (ΑΝΩ ΤΩΝ 75 ΕΤΩΝ)	1
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΡΙΘΜΟΥ Ή ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (R)	1
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ (R2)	2
ΠΛΗΜΜΕΛΩΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (H)	1
ΑΝΑΙΜΙΑ (A)	1
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (G)	1
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΠΤΩΣΗΣ (E)	1
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ (S)	1
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΑΝΑ SCORE	
SCORE	**ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΑΝΑ 100 ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΕΤΗ (ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ, % ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΚΑΤ' ΕΤΟΣ)**
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
≥5	12,3

Ατμοσφαιρική ρύπανση **και καρδιαγγειακές νόσοι**

Βασιλική Χαρά Μυστακίδη, Πέτρος Φουντουλάκης, Θάνος Ζησιμόπουλος, Εύαγγελος Οικονόμου[1], MD, Δημήτριος Τούσουλης[1],MD
[1] Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

Air pollution and cardiovascular diseases

V.C. Mystakidi, P. Fountoulakis, T. Zisimopoulos, E. Oikonomou, D. Tousoulis[1]
[1]1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην υγεία του ανθρώπου, αυξάνοντας τη θνητότητα και τη νοσηρότητα. Εκτιμάται ότι το 2060, οι θάνατοι οφειλόμενοι σε ατμοσφαιρική ρύπανση θα είναι περίπου 6-9 εκατομμύρια ετησίως, σε αντίθεση με τους 4 εκατομμύρια θανάτους το 2012.

Οι κυριότεροι ρύποι που συμβάλλουν στην ατμοσφαιρική ρύπανση των αστικών κέντρων είναι τα οξείδια του αζώτου, τα οξείδια του θείου, το μονοξείδιο του άνθρακα, οι υδρογονάνθρακες και τα αιωρούμενα ατμοσφαιρικά σωματίδια. Για τους παραπάνω ρύπους, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας έχει θεσπίσει ανώτερα ασφαλή όρια έκθεσης ανάλογα την σύσταση, την επίδρασή και τον χρόνο δράσης του.

Όσον αφορά το καρδιαγγειακό και όπως έχει φανεί από σχετικές μελέτες, υπάρχει συσχέτισή της ατμοσφαιρικής ρύπανσης με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αγγειακά εγκεφαλικά και κοιλιακές αρρυθμίες. Ο πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός που εμπλέκεται είναι ο συνδυασμός της ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος, των μηχανισμών θρόμβωσης, της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Για τον λόγο αυτό η βελτίωση της ποιότητας τόσο του εσωτερικού αέρα όσο και του εξωτερικού περιβάλλοντος, αποτελεί σημαντικό στόχο των περισσότερων κρατών παγκοσμίως. Διεθνείς οργανισμοί όπως ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή συνεχώς ανανεώνουν και αναπροσαρμόζουν τα ανώτερα ασφαλή όρια έκθεσης σε κάθε ατμοσφαιρικό ρύπο και θεσμοθετούν τακτικές εξασφάλισης καλύτερης ποιότητας αέρα και περιβάλλοντος με στόχο την μείωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και της επίπτωσής της ανθρώπινη υγεία.

Διεύθυνση επικοινωνίας:
Ευάγγελος Οικονόμου
Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
Τηλ: +30-210-7782446
Φαξ: +30-210-7784590
Email: boikono@gmail.com

Correspondance Adress
Dr Evangelos Oikonomou MD, Ph.D
Vasilissis Sofias 114, P.O. 115 28
Hippokration Hospital, Athens,GREECE
Tel: +30-213-2088099 & Fax +30-213-2088676
e-mail: boikono@gmail.com

Abstract

Air pollution has a significant negative impact on human health, increasing mortality and hospitalization. It is estimated that in 2060, deaths due to air pollution will be around 6-9 million per year, as opposed to 4 million deaths in 2012.

The main pollutants contributing to the air pollution of urban centers are nitrogen oxides, sulfur oxides, carbon monoxide, hydrocarbons and particulate matter. The World Health Organization has established higher safe exposure limits depending on the composition, effect and duration of the exposure.

Regarding cardiovascular disease and as has been shown by relevant studies, there is a correlation of air pollution with acute coronary syndromes, aggravation of heart failure, vascular cerebral and ventricular arrhythmias. The most likely pathogenic mechanism involved is the combination of inflammation, thrombotic mood,

autonomic disorder and endothelial dysfunction.

For this reason, it is worldwide important to improve the quality of both the indoor air and the outdoor environment. International organizations such as the World Health Organization and the European Commission, are continually updating the safe exposure limits for each pollutant and setting up strategies to ensure that better air quality will be achieved, so as air pollution and its impact on human health to be reduced.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό Υγείας (WHO-ΠΟΥ) ως ατμοσφαιρική ρύπανση ορίζεται η μόλυνση του εσωτερικού ή εξωτερικού περιβάλλοντος από οποιοδήποτε χημικό, φυσικό ή βιολογικό παράγοντα που μετασχηματίζει τα φυσικά χαρακτηριστικά της ατμόσφαιρας και συχνά είναι αποτέλεσμα ανθρώπινης δραστηριότητας [6]. Η ατμοσφαιρική ρύπανση επίσης μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένα ετερογενές μείγμα από αιωρούμενα σωματίδια (PM), αέριες και υγρές ενώσεις.

Συνολικά η ατμοσφαιρική ρύπανση προκάλεσε 6,5 εκατομμύρια θανάτους το 2012, δηλαδή το 11,6 % όλων των θανάτων παγκοσμίως, θέτοντας την ατμοσφαιρική ρύπανση ως τον σημαντικότερο περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου. Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι σημαντικός παράγοντας πρόκλησης καρδιαγγειακών παθήσεων, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, πνευμονολογικών παθήσεων και νεοπλασιών [7]. Ο ΠΟΥ αποκαλεί την ατμοσφαιρική ρύπανση ως αόρατο εκτελεστή καθώς εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 24% των θανάτων από εγκεφαλικό, 25% των θανάτων λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων, 29% των θανάτων λόγω καρκίνου πνεύμονα και το 43% των θανάτων λόγω πνευμονολογικών παθήσεων (Εικόνα 1).

Σε αυτό το άρθρο θα ανασκοπήσουμε τα κυριότερα ήδη ρύπανσης, τις επιδράσεις τους στο καρδιαγγειακό σύστημα καθώς και τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς δράσης τους.

Είδη ατμοσφαιρικής ρύπανσης

Η ατμοσφαιρική ρύπανση εσωτερικού χώρου μπορεί να οφείλεται στην θέρμανση (μαγκάλια και τζάκια χωρίς επαρκή εξαερισμό), στο μαγείρεμα (υγραέριο, γκάζι, αυτοσχέδιοι καυστήρες), σε διάφορα απορρυπαντικά, βερνίκια, μπογιές ενώ σημαντικό ρόλο κατέχει και το κάπνισμα [8, 9]. Το 2012, παγκοσμίως, εκτιμάται ότι σημειώθηκαν περίπου 4.3 εκατομμύρια θάνατοι λόγω εσωτερικής ατμοσφαιρικής ρύπανσης.

Η ατμοσφαιρική ρύπανση εξωτερικού χώρου οφείλεται κυρίως σε βιομηχανικές ή αγροτικές δραστηριότητες, στην κυκλοφορία οχημάτων και στην θέρμανση. Στις πυκνοκατοικημένες περιοχές οι δύο τύποι ρύπανσης (εσωτερική και εξωτερική) συνδέονται. Πρέπει να σημειωθεί ότι ένας επιπρόσθετος παράγοντας εξωτερικής ρύπανσης είναι φυσικά φαινόμενα όπως οι πυρκαγιές και η μεταφορά σκόνης [10].

Οι κυριότεροι ρύποι που συμβάλλουν στην ατμοσφαιρική ρύπανση των αστικών κέντρων είναι τα οξείδια του αζώτου, τα οξείδια του θείου, το μονοξείδιο του άνθρακα, οι υδρογονάνθρακες και τα αιωρούμενα ατμοσφαιρικά σωματίδια.

Οξείδια του αζώτου (NOx)

Σύμφωνα με τον Οργανισμό Προστασίας Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Πολιτειών και τον διεθνή οργανισμό υγείας [6], τα οξείδια του αζώτου είναι ένα μείγμα νιτρικού οξειδίου (NO) και διοξειδίου του αζώτου (NO2). Είναι ανόργανα αέρια τα οποία σχηματίζονται από την αντίδραση του οξυγόνου με το άζωτο του ατμοσφαιρικού αέρα. Τα οξείδια του αζώτου εκπέμπονται κατά τη καύση κυρίως ορυκτών καυσίμων (π.χ. μέσα μεταφοράς, βιομηχανία, παραγωγή ενέργειας). Κύρια πηγή οξειδίων του αζώτου για την εξωτερική ρύπανση αποτελούν τα μέσα μεταφοράς. Για την ρύπανση εντός των κατοικιών, κύρια πηγή είναι το κάπνισμα και η συσκευές καύσης υγραερίου, ξύλου, πετρελαίου και κάρβουνου (π.χ. τζάκια και φούρνοι), ειδικά εάν δεν είναι σωστά συντηρημένες.

Και στις δύο περιπτώσεις, εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον, το διοξείδιο του αζώτου βρίσκεται στην αέρια φάση σε θερμοκρασίες δωματίου, και για αυτό τον λόγω ο κύριος τρόπος έκθεσης είναι εισπνέοντάς το. Σε σπάνιες περιπτώσεις άμεση επαφή με τους οφθαλμούς μπορεί να οδηγήσει σε οφθαλμική λοίμωξή [11].

Η κύρια επίδρασή τους είναι στο αναπνευστικό σύστημα και για τον λόγο αυτό έχει θεσπιστεί ως οδηγία το όριο των 40 μg/m3 για τον ετήσιο μέσο όρο και τα 200 μg/m3 για τον μέσο όρο μιας ώρας.

Οξείδια του θείου (SOx)

Τα ορυκτά καύσιμα περιέχουν ίχνη ενώσεων θείου και το διοξείδιο του θείου απελευθερώνεται όταν αυτά καίγονται. Κύρια πηγή εκπομπής αυτού του ρύπου είναι τα εργοστάσια παραγωγής ηλεκτρικής ενέργειας. Τα μέσα μεταφοράς έχουν μικρή μόνο συμβολή στην παραγωγή αυτού του είδους ρύπανσης, με εξαίρεση τα πλοία (βαριά ναυτιλία).

Και το διοξείδιο του θείου έχει βλαπτική επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα των ανθρώπων. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι το θειικό οξύ που παράγεται από τις ατμοσφαιρικές αντιδράσεις του διοξειδίου του θείου είναι το κύριο συστατικό της όξινης βροχής και ότι τα σωματίδια του θειικού αμμωνίου είναι τα πιο άφθονα δευτερογενή σωματίδια που βρίσκονται στον αέρα [12].

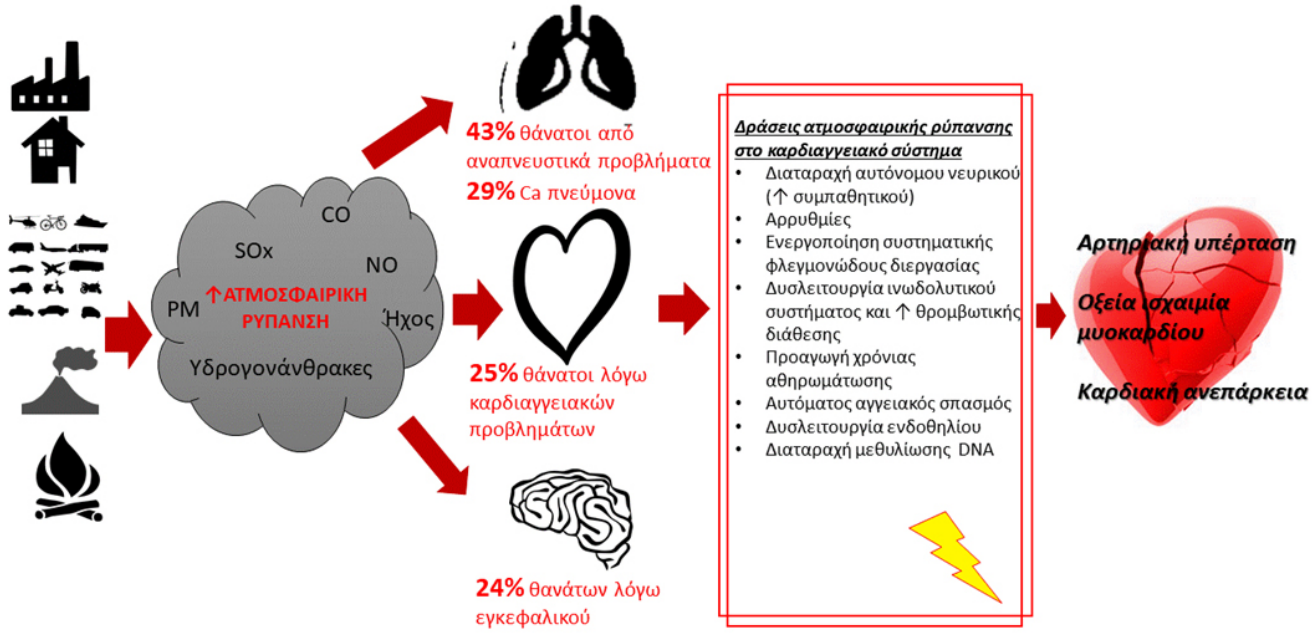
Μονοξείδιο του άνθρακα (CO)

Το μονοξείδιο του άνθρακα παράγεται κατά την ατελή καύση καυσίμων όπως το ξύλο, η βενζίνη, ο άνθρακας και το φυσικό αέριο. Οι ανθρωπογενείς εκπομπές ευθύνονται για τα δύο τρίτα του μονοξειδίου του άνθρακα στην ατμόσφαιρα [13, 14].

Η έκθεση του ανθρώπου σε αυτόν τον ρύπο μπορεί να συμβεί σε εξωτερικούς χώρους ειδικά εάν είναι κοντά σε αυτοκινητόδρομους (καυσαέρια πετρελαιοκίνητων και βενζινοκίνητων αυτοκινήτων κύρια πηγή) και σε χώρους στάθμευσης [15].

Στους εσωτερικούς χώρους κύρια πηγή αποτελεί το μαγείρεμα και η θέρμανση, ειδικά εάν στηρίζονται σε κακοδιατηρημένα, μη επαρκώς αεριζόμενα συστήματα. Ένα ποσοστό του μονοξειδίου του άνθρακα εντός των σπιτιών, βέβαια προέρχεται από το εξωτερικό περιβάλλον [16].

Τα αποτελέσματα της έκθεσης σε μονοξείδιο του άνθρακα μπορεί να είναι άμεσα (βραχυπρόθεσμη έκθεση) και μακροπρόθεσμα



Εικόνα 1: Οι ατμοσφαιρική ρύποι (NOx, CO, SOx, PM, υδρογονάθρακες, θόρυβος) προέρχονται είτε από τις ασχολίες του ανθρώπου (βιομηχανία, μέσα μεταφοράς, μέσα θέρμανσης και καύσης) είτε από φυσικές καταστροφές (μεταφορά σκόνης, πυρκαγιές, εκρήξεις ηφαιστείων). Οι ρύποι επιδρούν κυρίως στο αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα του ανθρώπου. Στο καρδιαγγειακό μέσω διάφορων μηχανισμών προκαλούν την εκδήλωση υπέρτασης, οξείας ισχαιμίας και καρδιακής ανεπάρκειας

(χρόνια έκθεση). Η κύρια αιτία όλων των επιδράσεων του είναι η υποξία που δημιουργείται, η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε θάνατο. Σοβαρή επίδραση φαίνεται να έχει σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα, στους οποίους φαίνεται να επιδεινώνει τα συμπτώματα της ισχαιμίας επάγοντας μάλιστα τον ισχαιμικό καταρράκτη (π.χ. αλλοιώσεις στο διάστημα ST).

Σύμφωνα με τις παγκόσμιες οδηγίες η έκθεση σε μονοξείδιο του άνθρακα πρέπει να περιορίζεται σε 7 mg/m3 ανά χρονική περίοδο 24 ωρών [17].

Υδρογονάνθρακες

Ο όρος υδρογονάνθρακές περιλαμβάνει μια μεγάλη γκάμα ενώσεων με κοινό χαρακτηριστικό την οργανική τους δομή, όπου υπάρχουν 3 ή παραπάνω αρωματικοί δακτύλιοι. Σχηματίζονται κατά την καύση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, υλικών πλούσιων σε άνθρακα [18]. Στο εσωτερικό περιβάλλον οι υδρογονάνθρακες προέρχονται είτε από το εξωτερικό περιβάλλον είτε από άλλες πηγές όπως το κάπνισμα, το μαγείρεμα, η θέρμανση με σόμπες και τζάκια [19-23]. Στην εξωτερική ρύπανση, κύρια πηγή αποτελούν τα μέσα μεταφοράς (46-90% των συνολικών υδρογονανθράκων) [24]. Άλλες πηγές εξωτερικής ρύπανσης αποτελούν η οικιακή θέρμανση, βιομηχανικά εργοστάσια, εργοστάσια παραγωγής ηλεκτρικής ενέργειας, αποτεφρωτήρες αποβλήτων και η ανοικτή καύση.

Οι τρόποι έκθεσης του ανθρώπου σε υδρογονάνθρακες είναι πολλοί, με σημαντικότερους αυτούς δια της αναπνευστικής οδού (εισπνοή σκόνης και αέρα), της στοματικής (κατανάλωση φαγητού και νερού) και τέλος δια του δέρματος (επαφή με έδαφος και σκόνη). Κύρια επίδραση των υδρογονανθράκων στον άνθρωπο είναι η μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος (καρκίνος πνεύμονα) δράση τους. Επίσης φαίνεται να δρουν τοξικά στο ήπαρ, στους νεφρούς, στο ανοσοποιητικό σύστημα και σε υψηλές δόσεις στον μυελό των οστών. Δυστυχώς στην περίπτωση των υδρογοναθράκων τα όρια έκθεσης έχουν τεθεί σε συνδυασμό με την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου πνεύμονα, έτσι για πιθανότητα 1/10.000 η έκθεση

αντιστοιχεί σε 1,2 ng/m3, για πιθανότητα 1/100.000 σε 0.12 και τέλος για πιθανότητα 1/1.000.000 σε έκθεση 0.012 ng/m3 [25] .

Αιωρούμενα σωματίδια (PM)

Αιωρούμενα σωματίδια ορίζονται μέρη της ύλης τα οποία βρίσκονται στην ατμόσφαιρα σε μορφή πολύ μικρών στερεών σωματιδίων ή μη στερεών σταγονιδίων, τα οποία προκύπτουν από φυσικές διεργασίες αλλά και ανθρώπινες ενέργειες. Η κατηγοριοποίηση τους γίνεται με βάση τη διάμετρο τους στις εξής κατηγορίες:

Σε σωματίδια με αεροδυναμική διάμετρο μεγαλύτερη των 2.5 μm αλλά μικρότερη των 10 μm (PM10). Τα PM10 προκύπτουν από σκόνη του δρόμου και των αγροτικών διεργασιών, από εκπομπές φθοράς ελαστικών, εργολαβίες, ορυχεία και φωτιές. [26]

Σε σωματίδια με αεροδυναμική μικρότερη των 2.5 μm (PM2.5). Τα PM2.5 προκύπτουν από την καύση καυσίμων, από τα εργοστάσια ηλεκτρισμού και τα διυλιστήρια. [27]

Σε σωματίδια με αεροδυναμική διάμετρο μικρότερη των 0,1 μm (UFP= ultra-fine particles). Τα UFPs προκύπτουν κυρίως από εκπομπές οχημάτων. Αποτελούν υποκατηγορία των PM2.5 [28]

Από τα προαναφερθέντα, εκείνο που εμφανίζεται να έχει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με καρδιαγγειακή νόσο είναι το PM2.5.

Ηχορύπανση

Σταδιακά αναγνωρίζεται και ο ρόλος του ήχου ως περιβαλλοντικός ρύπος και η επίδρασή του στην υγεία. Ο ήχος επιδρά άμεσα στην επικοινωνία, προκαλεί διαταραχές του ύπνου και ενόχληση, ιδιαιτέρως η περίπτωση του θορύβου από τα αεροπλάνα και τους δρόμους [29, 30]. Επιπλέον, η μακροχρόνια έκθεση σε σχετικά υψηλά επίπεδα ήχου σχετίζεται με αρνητικά αποτελέσματα στην ανθρώπινη υγεία. Εκτιμάται ότι το 40% περίπου του πληθυσμού των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης εκτίθεται σε θόρυβο από την κυκλοφορία των αυτοκινήτων σε επίπεδα που ξεπερνούν τα 55 dB του LDN (επίπεδα ημέρας και νύχτας, το οποίο είναι ένα μέτρο εκτίμησης της μέσης έκθεσης στον ήχο για πάνω από 24 ώρες) και το 30% του πληθυσμού εκτίθεται σε επίπεδα που υπερβαίνουν τα 55 dB κατά τη διάρκεια της νύχτας [3].

Ατμοσφαιρική ρύπανση και υγεία (Πίνακας 1)

Το γεγονός ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελεί σοβαρή απειλή για την υγεία του ανθρώπου είναι αποτέλεσμα πολλών ερευνών και μελετών που έχουν γίνει τις προηγούμενες δεκαετίες και θα συνεχίσει να είναι αντικείμενο μελέτης και για τα επόμενα χρόνια [31-36]. Γνωστό γεγονός που τεκμηρίωσε την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία του ανθρώπου, είναι ο «Μεγάλος καπνός», ο οποίος επηρέασε το Λονδίνο για σχεδόν για ένα τετράμηνο (12/1952-3/1953) και προκάλεσε παραπάνω από 13.500 θανάτους συγκριτικά με το προηγούμενο έτος [31]. Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι περίπου 3.45 εκατομμύρια πρόωρων θανάτων παγκοσμίως σχετίζονται με αιωρούμενα σωματίδια (PM 2,5) [32]. Είναι γνωστό λοιπόν ότι συνήθης έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους (αιωρούμενα σωματίδια, NO2, SO2, CO, O3) όχι μόνο επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα αλλά επιδρούν και στο καρδιαγγειακό και σχετίζονται με αιφνίδιους θανάτους και άλλες παθήσεις του καρδιαγγειακού όπως η στηθάγχη και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και η ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια [24-29].

Η επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία του ανθρώπου εξαρτάται από την χημική σύσταση, την διάρκεια έκθεσης και την ατομική ευαισθησία [37-39].

Η έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση βραχυχρόνια ευοδώνει φλεγμονώδεις διαδικασίες στους πνεύμονες και αναπνευστικά προβλήματα, με παράλληλες δυσμενείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό με συνέπεια την αύξηση της χρήσης φαρμάκων και νοσηλειών και εν τέλει αύξηση και της θνησιμότητας [40].

Μακροχρονίως η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των παθήσεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, την μείωση της πνευμονικής λειτουργικότητας στα παιδιά και στους ενήλικες, την αύξηση της επίπτωσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα και εν τέλει αύξηση της θνησιμότητας λόγω καρδιοπνευμονικών κυρίως προβλημάτων [40].

Υπέρταση και ατμοσφαιρική ρύπανση

Όπως ήδη έχει αναφερθεί υπάρχουν πολλά δεδομένα πλέον που υποστηρίζουν και αποδεικνύουν ότι η εισπνοή ατμοσφαιρικών ρύπων μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και του καταρράκτη της φλεγμονής, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχή της μεθυλίωσης του DNA.

Ο Yang, σε μια μετανάλυση 100 ερευνών [52], μελέτησε την συσχέτιση αρτηριακής υπέρτασης και μακροχρόνιας έκθεσης σε αιωρούμενα σωματίδια (PM10,2,5-10,2,5), NO2, NOx. Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης έδειξαν, σημαντική συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης και κυρίως της διαστολικής με τα PM2,5 αλλά όχι με τα PM10, PM2,5-10, NO2 και NOx.

Στην ίδια μετανάλυση μελετήθηκαν και οι επιδράσεις στην αρτηριακή υπέρταση, της βραχυχρόνιας έκθεσης σε ατμοσφαιρική ρύπανση. Σημαντική συσχέτιση μεταξύ ατμοσφαιρικής ρύπανσης και υπέρτασης βρέθηκε για όλους τους επιμέρους ατμοσφαιρικούς ρύπους πλην του όζοντος (OR 1.05-1.10) , για την συστολική αρτηριακή πίεση συσχέτιση βρέθηκε μόνο για τα PM2,5 και SO2. Όσον αφορά την διαστολική πίεση αυτή συσχετίστηκε με τα PM10, PM2,5 NO2 και SO2.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός συσχέτισης υπέρτασης και ατμοσφαιρικής ρύπανσης δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Πιθανά οι ατμοσφαιρικοί ρύποι να ενεργοποιούν αρχικά το συμπαθητικό νευρικό σύστημα [53]. Επίσης, μπορεί να ευοδώνουν την κυκλοφορία διάφορων φλεγμονωδών μορίων (κυτοκίνες) ή αγγειοδραστικών μορίων (ενδοθηλίνη) δρώντας εις βάρος των φυσιολογικών μηχανισμών και κυττάρων [54, 55]. Τόσο τα μέταλλα όσο και τα αιωρούμενα σωματίδια μπορούν να μεταφερθούν στην κυψελιδική μεμβράνη και να εισέλθουν στο κυκλοφορικό σύστημα, επηρεάζοντας άμεσα το αγγειακό ενδοθήλιο [50, 56].

Πίνακας 1: Ατμοσφαιρικοί ρύποι και συσχέτιση με προβλήματα υγείας

Όνομα ρύπου	Επιδράσεις			Ασφαλή όρια έκθεσης
	Οξέος	Μακροχρόνιες	Μηχανισμός	
Οξείδια αζώτου	Ερεθισμός οφθαλμών, λαιμού και πνευμόνων. Συριγμός και αίσθημα δύσπνοιας[41]. Έναρξη άσθματος.	Κατάσταση παρόμοια με άσθμα (RADS). Εξουδετερωτική βρογχιολίτιδα [42]. Ελλείματα σε πνευμονική ανάπτυξη παιδιών[43].	Αποτελεί ασφυξιογόνο και ερεθιστική ουσία. Σε επαφή με τα βρογχιόλια, μετατρέπεται σε νιτρικό οξύ (ερεθιστικό και καυστικό).	40 ng/m3 ετησίως
Μονοξείδιο του άνθρακα	Υποξία	Αρρυθμία και στηθάγχη (ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας)	Χημικό ασφυξιογόνο[44].	7ng/m3 το 24ωρο
Διοξείδιο του θείου	Ερεθισμός οφθαλμών και ανώτερου αναπνευστικού.	Ασθενείς με ιστορικό αναπνευστικής ή καρδιαγγειακής νόσου πιο ευάλωτοι[46].		
PM10 PM2.5	Συσχετίζονται και με βραχυχρόνιες δράσεις στο αναπνευστικό[47].	Αυξάνουν νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων. Συσχετίζονται με αναπνευστικές νόσους της παιδικής ηλικίας, αθηροσκλήρωση[48, 49]. Πιθανά να σχετίζονται με σακχαρώδη διαβήτη, νευροαναπτυξιακές και γνωσιακές διαταραχές.	Διαπερνούν το πνευμονικό επιθήλιο και τον αιματοπνευμονικό φραγμό[50]. Στο κυκλοφορικό σύστημα, εναποτίθενται στο ενδοθήλιο και ενισχύουν φλεγμονώδεις διεργασίας με αποτέλεσμα να καθιστούν ασταθείς αθηρωματικές πλάκες και εν τέλει να συντελούν στη δημιουργία θρόμβου. [51]	

Τέλος, η έκθεση σε σωματίδια θα μπορούσε να προκαλέσει μη φυσιολογική μεθυλίωση του DNA (υπομεθυλίωση Alu και TLR4 γονιδίων, τα γονίδια αυτά σχετίζονται με αύξηση διαστολικής πίεσης και συστολικής, αντίστοιχα), επίσης πιθανός μηχανισμός συσχέτισης αρτηριακής πίεσης και ατμοσφαιρικής ρύπανσης [57].

Στεφανιαία νόσος και ατμοσφαιρική ρύπανση

Σε μελέτη του Zuin M το 2017 [7], σε ασθενείς που παρουσίασαν STEMI, παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση STEMI ήταν μεγαλύτερη το φθινόπωρο και τον χειμώνα όταν η ατμοσφαιρική ρύπανση ήταν υψηλότερη (μέση τιμή συνολικής ατμοσφαιρικής ρύπανσης το φθινόπωρο και τον χειμώνα: 1016.25 και 1020.09 αντίστοιχα) και ειδικότερα άνω των ασφαλών ορίων, την περίοδο της μελέτης, ήταν το διοξείδιο του αζώτου (NO2), τα αιρούμενα σωματίδια (PM10) και το όζον(O3). Έτσι σημειώθηκε μια σημαντική και άμεση συσχέτιση της επίπτωσης του STEMI με την συγκέντρωση των NO2, PM10 και O3.

Και ο Wang [58] σε σχετική μελέτη έδειξε την άμεση συσχέτιση της συγκέντρωσης του NO2 με αύξηση της επίπτωσης των NSTEMI, αλλά όχι των CO, NO, O3 και PM2,5, τονίζοντας ότι τα αιωρούμενα σωματίδια (PM 2,5) προάγουν την εκδήλωση STEMI αλλά όχι NSTEMI. Η πιο ισχυρή συσχέτιση ήταν, για αύξηση κατά κατά 34,2 μg/m3 NO2 (εξάωρη μέτρηση συγκέντρωσης) αύξηση του κινδύνου νοσηλείας με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά 9,2%.

Οι Pope [59] και Samet [60] έδειξαν ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση ευθύνεται γενικότερα για αύξηση της νοσηλείας και της θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων. Ειδικότερα, σε μελέτη περίπου 1,2 εκατομμυρίων ασθενών (μελέτη CPS-III) 45% των θανάτων οφείλονταν σε καρδιογενές αίτιο ενώ 8% σε αναπνευστικό [59]. Επίσης σημειώθηκε ότι για κάθε αύξηση των PM10 κατά 10 μg/m3 υπάρχει 0,68% αύξηση της θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών ή αναπνευστικών προβλημάτων [60].

Πιθανός μηχανισμός που εξηγεί την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στο καρδιαγγειακό και εν τέλει την αύξηση της επίπτωσης των στεφανιαίων συνδρόμων στον γενικό πληθυσμό, προτείνεται ο οξύς αγγειακός σπασμός, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, η χρόνια προαγωγή της αθηρωμάτωσης, η έκδηλη θρομβωτική διάθεση και η αυξημένη τάση για αρρυθμίες [61].

Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού σε ατμοσφαιρικούς ρύπους μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και του ενδογενούς ινωδολυτικού συστήματος [62, 63].

Πειραματική δοκιμή με εισπνοή 300μg/m3 μίγματος ρύπων (NOx, CO, PM και υδρογονάνθρακών) οδήγησε σε δυσλειτουργία της αγγειακής λειτουργικότητας που μάλλον εξηγείται από την μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου στα ευρύτερα πλαίσια του οξειδωτικού στρες που προκαλούν τα νανοσωματίδια των ρύπων [63]. Επίσης, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται αποτελεί και εναρκτήριο γεγονός για φλεγμονή και παθολογική αλλαγή των πνευμονικών κυττάρων στόχων μέσω της ενεργοποίησης και φωσφορυλίωσης της ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεινικής κινάσης, του πυρινικού παράγοντα kB, την ενεργοποίηση του AP1 (παράγοντας ενεργοποίησης μεταγραφής) και του μονοπατιού ακετυλίωσης της ιστόνης. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί φλεγμονής σχετίζονται με την εμφάνιση σπασμού των στεφανιαίων σε ασθενείς με προκάρδιο άλγος [64].

Κατά την δεκαετή καταγραφή του Choi [65], 10.000 ασθενών με τυπικό ή άτυπο προκάρδιο άλγος οι οποίοι υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης σπασμού των στεφανιαίων (αγγειοσυσπαστική στηθάγχη) και της διάρκειας έκθεσης σε αιωρούμενα σωματίδια (PM 10). Η επίπτωση δε του σπασμού των στεφανιαίων ήταν ανάλογη με τη διάρκεια έκθεσης στα αιωρούμενα σωματίδια. Σημαντική συσχέτιση όμως δεν φάνηκε με τους υπόλοιπους ρύπους (SO2, NO2, CO, O3). Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες, οι ηλικιωμένοι (> 65 ετών) και οι υπερτασικοί εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοσυσπαστικής στηθάγχης σχετιζόμενη με ατμοσφαιρική ρύπανση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Ο Nascimento [66] τόνισε ότι για κάθε 16 μg/m3 αύξησης της συγκέντρωσης PM10 αντιστοιχεί 10% αύξηση στην νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπρόσθετα, σε τριανταετή καταγραφή 29.549 ασθενών σημειώθηκε αυξηση κατά 20 και 22% αντιστοιχα της εμφάνισης στηθάγχης και ισχαιμικής καρδιακής νόσου για κάθε άυξηση των αιωρούμενων σωματιδίων PM2,5 κατά 10μg/m3 [67].

Καρδιακή ανεπάρκεια και ατμοσφαιρική ρύπανση

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει συσχετιστεί και με την καρδιακή ανεπάρκεια. Οι πιθανοί μηχανισμοί όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η συστηματική φλεγμονή, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η διαταραγμένη πηκτικότητα, οι αρρυθμίες και η ισχαιμία αποτελούν κοινό παρονομαστή της επίδρασης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην καρδιακή ανεπάρκεια [68]. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να βιώνουν ισχυρότερα την αρνητική επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, σε σχέση με άλλους καρδιαγγειακούς ασθενείς [69].

Στην πιλοτική διπλή τυφλή πειραματική μελέτη του Vieira [70] (26 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και 15 άτομα ελέγχου, βρέθηκε ότι στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας μετά την έκθεση σε εισπνεόμενους ρύπους (PM 2.5: 300 μg/m3), υπήρχε σημαντική επιδείνωση ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η εισπνοή ρύπων φάνηκε να επηρεάζει την αρτηριακή σκληρία τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στους ασθενείς και όσον αφορά την δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6-min walk distance test) σημειώθηκε μια μέση μείωση της τάξης των 22,5 μέτρων στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας μετά την έκθεση σε ρύπους.

Στην μελέτη του Golshahi [71] βρέθηκε ότι το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν μειωμένο σε 50 εργαζόμενους σε εργοστάσιο χάλυβα (εκτεθειμένοι σε ατμοσφαιρική ρύπανση) σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων. Την συσχέτιση αυτή, δηλαδή ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση επηρεάζει το κλάσμα εξώθησης, προσπάθησαν να αποδείξουν και μεγαλύτερες μελέτες γενικού πληθυσμού, αλλά απέτυχαν [72-74].

Στην μελέτη τoy Yang (671 συμμετέχοντες) [75] παρατηρήθηκε μείωση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας όπως εκτιμάται με τους δείκτες παραμόρφωσης αυτής (longitudinal strain and strain rate) σε αύξηση των επιπέδων συγκέντρωσης των αιωρούμενων σωματιδίων (μαύρος άνθρακας, PM2,5, PM 10 και NO2). Όσον αφορά τα βιοχημικά μονοπάτια, αναγνωρίστηκε η συστηματική φλεγμονώδης διαδικασία ως πιθανή εξήγηση. Στην μελέτη όμως δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του κλάσματος εξώθησης και της ακτινικής παραμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας (radial LV strain or strain rate) με την ατμοσφαιρική ρύπανση. Τα αποτελέσματα αυτά ίσως να οφείλονται στο γεγονός ότι το υποενδοκαρδιακό τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας (υπεύθυνο για την επιμήκη παραμόρφωση) είναι πιο ευάλωτο στην ατμοσφαιρική ρύπανση.

Στην μετανάλυση του Shah [76], παρατηρήθηκε ότι η έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση και αιωρούμενα σωματιδίων έχει συσχετιστεί με αυξημένη συστηματική αρτηριακή πίεση, αγγειοσυστολή και αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία. Σε συνδυασμό με τη πρόκληση αρρυθμιών αυτές οι επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης αυξάνουν αισθητά τις απαιτήσεις για την ανεπαρκούσα καρδιά και μπορεί να συμβάλλουν στην κάμψη της αντιρρόπησης.

Θόρυβος και καρδιαγγειακά νοσήματα

Οι μελέτες που αναδεικνύουν τη συσχέτιση ανάμεσα στον ήχο και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι λίγες. Σε μία πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι ο προσομοιωμένος θόρυβος νυκτερινής πτήσης σχετιζόταν με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μειωμένη ποιότητα ύπνου. Επίσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία βελτιώθηκε κατόπιν χορήγησης αντιοξειδωτικής βιταμίνης C, αποδεικνύοντας ότι η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species) και/ή ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών μηχανισμών άμυνας συμβάλλει σε αυτό το φαινόμενο [77, 78].

Επίσης, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ ήχου και ενδοθηλιακής λειτουργίας ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο [79].

Ενδιαφέροντα δεδομένα φέρει στο φως μελέτη σχετικά με την επίδραση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που επάγει ο ήχος στην αρτηριακή πίεση. Βρέθηκε ότι ο προσομοιωμένος νυκτερινός αεροπορικός ήχος επέφερε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, δεδομένα από την μελέτη HYENA (Hypertension and Exposure to Noise Near Airports) δείχνουν την στατιστικά σημαντική συσχέτιση του νυκτερινού ήχους πτήσης με την αρτηριακή

πίεση [80]. Πιο συγκεκριμένα, ο νυκτερινός ήχος παρεμβαίνει στην μείωση της αρτηριακής πίεσης, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [81]. Σε αντίστοιχα συμπεράσματα, καταλήγουν πειραματικά μοντέλα στα οποία φαίνεται ότι ο ήχος της πτήσης επάγει αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μείωση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου και αύξηση της ευαισθησίας των αγγείων σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες [82]. Η έκθεση σε θόρυβο μπορεί να επηρεάσει επίσης τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλώντας και αύξηση της καρδιακής συχνότητας [83].

Συμπεράσματα

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην υγεία του ανθρώπου, αυξάνοντας την θνητότητα και την ανάγκη για νοσηλεία. Οι κυριότεροι ρύποι που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή υγεία είναι τα οξείδια του αζώτου, τα οξείδια του θείου, το μονοξείδιο του άνθρακα, οι υδρογονάνθρακες τα αιωρούμενα ατμοσφαιρικά σωματίδια και ο θόρυβος τα οποία προέρχονται κυρίως από τις διάφορες ασχολίες του ανθρώπου (βιομηχανία, μέσα μεταφοράς κλπ). Οι ρύποι αυτοί μπορεί να ευοδόσουν την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, καρδιακής ανεπάρκειας, αρτηριακής υπέρτασης, κοιλιακών αρρυθμιών μέσω της ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος, της έκδηλης θρομβωτικής διάθεσης, της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η κατανόηση των βλαπτικών δράσεων της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στη συνολική και καρδιαγγειακή υγεία είναι απαραίτητη για την πλέον αποτελεσματική λήψη μέτρων περιορισμού της έκθεσης του ανθρώπου στους επιβλαβείς ρυπογόνους παράγοντες

Βιβλιογραφία

1. Elisa Lanzi, R.D., Jean Chateau, The sectoral and regional economic consequences of outdoor air pollution to 2060. .
2. Dominici, F., et al., Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. JAMA, 2006. 295(10): p. 1127-34.
3. Zanobetti, A. nd J. Schwartz, The effect of particulate air pollution on emergency admissions for myocardial infarction: a multicity case-crossover analysis. Environ Health Perspect, 2005. 113(8): p. 978-82.
4. Tonne, C. and P. Wilkinson, Long-term exposure to air pollution is associated with survival following acute coronary syndrome. Eur Heart J. 34(17): p. 1306-11.
5. Peters, A., et al., Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. Circulation, 2001. 103(23): p. 2810-5.
6. Venkatesan, P., WHO report: air pollution is a major threat to health. Lancet Respir Med. 4(5): p. 351.
7. Zuin, M., et al., Air pollution and ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty: A direct correlation. Int J Cardiol. 236: p. 49-53.
8. Repace, J.L. and A.H. Lowrey, Indoor air pollution, tobacco smoke, and public health. Science, 1980. 208(4443): p. 464-72.
9. Heroux, M.E., et al., Predictors of indoor air concentrations in smoking and non-smoking residences. Int J Environ Res Public Health. 7(8): p. 3080-99.
10. Katsouyanni, K., et al., Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. Epidemiology, 2001. 12(5): p. 521-31.
11. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [online database]. Nitrogen dioxide. 2005.
12. Access at 15/8/2018. https://www.airqualitynow.eu/pollution_home.php.
13. Washington, D.U.E.P.A., Air quality criteria for carbon monoxide. 2000.
14. Alm, S., M.J. Jantunen, and M. Vartiainen, Urban commuter exposure to particle matter and carbon monoxide inside an automobile. J Expo Anal Environ Epidemiol, 1999. 9(3): p. 237-44.
15. Kleinman, M.T., et al., Effects of short-term exposure to carbon monoxide in subjects with coronary artery disease. Arch Environ Health, 1989. 44(6): p. 361-9.
16. Organization, G.W.H., International Programme on Chemical Safety. Carbon monoxide. .
1999.
17. Penney Penney D, B.V., Kephalopoulos S, et al. , Carbon monoxide. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. 2010.
18. K.NikolaouP.MascletG.Mouvier, Sources and chemical reactivity of polynuclear aromatic hydrocarbons in the atmosphere — A critical review. Science of The Total Environment
Volume 32, Issue 2, 13 January 1984, Pages 103-132.
19. Perry, S.O.B.A.F.E.G.W.K.N.L., A review of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: Sources, fate and behavior.
Water, Air, and Soil Pollution
December 1991, Volume 60, Issue 3–4, pp 279–300.
20. Zhu, L., et al., Highly sensitive automatic analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in indoor and outdoor air. Talanta, 1997. 45(1): p. 113-8.
21. Fromme, H., et al., Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and diesel engine emission (elemental carbon) inside a car and a subway train. Sci Total Environ, 1998. 217(1-2): p. 165-73.
22. Lung, S.C., M.C. Kao, and S.C. Hu, Contribution of incense burning to indoor PM10 and particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons under two ventilation conditions. Indoor Air, 2003. 13(2): p. 194-9.
23. Lau, C., et al., Levels of selected organic compounds in materials for candle production and human exposure to candle emissions. Chemosphere, 1997. 34(5-7): p. 1623-30.
24. Dubowsky, S.D., L.A. Wallace, and T.J. Buckley, The contribution of traffic to indoor concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons. J Expo Anal Environ Epidemiol, 1999. 9(4): p. 312-21.

25. Choi H, H.R., Komulainen H, et al. , Polycyclic aromatic hydrocarbons. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. . 2010.
26. Simkhovich, B.Z., M.T. Kleinman, and R.A. Kloner, Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. J Am Coll Cardiol, 2008. 52(9): p. 719-26.
27. Dockery, D.W. and P.H. Stone, Cardiovascular risks from fine particulate air pollution. N Engl J Med, 2007. 356(5): p. 511-3.
28. Du, Y., et al., Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. J Thorac Dis, 2016. 8(1): p. E8-e19.
29. Münzel, T., et al., Cardiovascular effects of environmental noise exposure. Eur Heart J, 2014. 35(13): p. 829-36.
30. Miedema, H.M. and C.G. Oudshoorn, Annoyance from transportation noise: relationships with exposure metrics DNL and DENL and their confidence intervals. Environ Health Perspect, 2001. 109(4): p. 409-16.
31. Bell, M.L., D.L. Davis, and T. Fletcher, A retrospective assessment of mortality from the London smog episode of 1952: the role of influenza and pollution. Environ Health Perspect, 2004. 112(1): p. 6-8.
32. Zhang, Q., et al., Transboundary health impacts of transported global air pollution and international trade. Nature. 543(7647): p. 705-709.
33. Miller, K.A., et al., Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med, 2007. 356(5): p. 447-58.
34. Lee, M.W., et al., Air pollution and short-term clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction. Clin Exp Pharmacol Physiol. 44(6): p. 631-638.
35. Cesaroni, G., et al., Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. BMJ. 348: p. f7412.
36. Zanobetti, A., et al., T-wave alternans, air pollution and traffic in high-risk subjects. Am J Cardiol, 2009. 104(5): p. 665-70.
37. Dockery, D.W., et al., An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. N Engl J Med, 1993. 329(24): p. 1753-9.
38. Goldberg, M.S., et al., Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. Environ Res, 2006. 100(2): p. 255-67.
39. Ostro, B., et al., Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE. Environ Health Perspect, 2006. 114(1): p. 29-33.
40. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. 2010, World Health Organization World Health Organization.: Geneva.
41. EPA, Basic information about NO2. 2016.
42. Kleinerman, J., Some effects of nitrogen dioxide on the lung. Fed Proc, 1977. 36(5): p. 1714-8.
43. Gauderman, W.J., et al., The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med, 2004. 351(11): p. 1057-67.
44. Raub, J.A. and V.A. Benignus, Carbon monoxide and the nervous system. Neurosci Biobehav Rev, 2002. 26(8): p. 925-40.
45. Energy, A.G.D.o.t.E.a., National pollutant inventory. Sulfur dioxide
2014.
46. WHO, Review of evidence on health aspects of air pollution-REVIHAAP Project: final report.
. 2013.
47. Brunekreef, B. and B. Forsberg, Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health. Eur Respir J, 2005. 26(2): p. 309-18.
48. Brauer, M., et al., Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. Eur Respir J, 2007. 29(5): p. 879-88.
49. Karr, C., et al., Effects of subchronic and chronic exposure to ambient air pollutants on infant bronchiolitis. Am J Epidemiol, 2007. 165(5): p. 553-60.
50. Furuyama, A., et al., Extrapulmonary translocation of intratracheally instilled fine and ultrafine particles via direct and alveolar macrophage-associated routes. Arch Toxicol, 2009. 83(5): p. 429-37.
51. Kilinc, E., et al., Factor XII activation is essential to sustain the procoagulant effects of particulate matter. J Thromb Haemost, 2011. 9(7): p. 1359-67.
52. Yang, B.Y., et al., Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. Environ Pollut. 235: p. 576-588.
53. Perez, C.M., M.S. Hazari, and A.K. Farraj, Role of autonomic reflex arcs in cardiovascular responses to air pollution exposure. Cardiovasc Toxicol. 15(1): p. 69-78.
54. Miller, M.R., The role of oxidative stress in the cardiovascular actions of particulate air pollution. Biochem Soc Trans. 42(4): p. 1006-11.
55. Seaton, A., et al., Particulate air pollution and acute health effects. Lancet, 1995. 345(8943): p. 176-8.
56. Geiser, M. and W.G. Kreyling, Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. Part Fibre Toxicol. 7: p. 2.
57. Bellavia, A., et al., DNA hypomethylation, ambient particulate matter, and increased blood pressure: findings from controlled human exposure experiments. J Am Heart Assoc. 2(3): p. e000212.
58. Wang, X., W. Kindzierski, and P. Kaul, Air Pollution and Acute Myocardial Infarction Hospital Admission in Alberta, Canada: A Three-Step Procedure Case-Crossover Study. PLoS One. 10(7): p. e0132769.
59. Pope, C.A., 3rd, et al., Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease.

Circulation, 2004. 109(1): p. 71-7.
60. Samet, J.M., et al., Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. N Engl J Med, 2000. 343(24): p. 1742-9.
61. Brook, R.D., et al., Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Circulation, 2004. 109(21): p. 2655-71.
62. Viehmann, A., et al., Long-term residential exposure to urban air pollution, and repeated measures of systemic blood markers of inflammation and coagulation. Occup Environ Med. 72(9): p. 656-63.
63. Mills, N.L., et al., Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. Circulation, 2005. 112(25): p. 3930-6.
64. Park, J.Y., et al., The impact of high sensitivity C-reactive protein level on coronary artery spasm as assessed by intracoronary acetylcholine provocation test. Yonsei Med J. 54(6): p. 1299-304.
65. Choi, B.G., et al., The association of chronic air pollutants with coronary artery spasm, vasospastic angina, and endothelial dysfunction. Coron Artery Dis. 29(4): p. 336-343.
66. Nascimento, L.F., Air pollution and cardiovascular hospital admissions in a medium-sized city in Sao Paulo State, Brazil. Braz J Med Biol Res. 44(7): p. 720-4.
67. To, T., et al., Chronic disease prevalence in women and air pollution--A 30-year longitudinal cohort study. Environ Int. 80: p. 26-32.
68. Brook, R.D., et al., Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 121(21): p. 2331-78.
69. Haley, V.B., T.O. Talbot, and H.D. Felton, Surveillance of the short-term impact of fine particle air pollution on cardiovascular disease hospitalizations in New York State. Environ Health, 2009. 8: p. 42.
70. Vieira, J.L., et al., Respiratory Filter Reduces the Cardiovascular Effects Associated With Diesel Exhaust Exposure: A Randomized, Prospective, Double-Blind, Controlled Study of Heart Failure: The FILTER-HF Trial. JACC Heart Fail. 4(1): p. 55-64.
71. Golshahi, J., et al., Exposure to occupational air pollution and cardiac function in workers of the Esfahan Steel Industry, Iran. Environ Sci Pollut Res Int. 23(12): p. 11759-65.
72. Van Hee, V.C., et al., Exposure to traffic and left ventricular mass and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 179(9): p. 827-34.
73. Weaver, A.M., et al., Residential Proximity to Major Roadways Is Not Associated with Cardiac Function in African Americans: Results from the Jackson Heart Study. Int J Environ Res Public Health. 13(6).
74. Ohlwein, S., et al., Air pollution and diastolic function in elderly women - Results from the SALIA study cohort. Int J Hyg Environ Health. 219(4-5): p. 356-63.
75. Yang, W.Y., et al., Left ventricular function in relation to chronic residential air pollution in a general population. Eur J Prev Cardiol. 24(13): p. 1416-1428.
76. Shah, A.S., et al., Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 382(9897): p. 1039-48.
77. Munzel, T., et al., Environmental Noise and the Cardiovascular System. J Am Coll Cardiol, 2018. 71(6): p. 688-697.
78. Schmidt, F.P., et al., Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. Eur Heart J, 2013. 34(45): p. 3508-14a.
79. Schmidt, F., et al., Nighttime aircraft noise impairs endothelial function and increases blood pressure in patients with or at high risk for coronary artery disease. Clin Res Cardiol, 2015. 104(1): p. 23-30.
80. Jarup, L., et al., Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. Environ Health Perspect, 2008. 116(3): p. 329-33.
81. Haralabidis, A.S., et al., Acute effects of night-time noise exposure on blood pressure in populations living near airports. Eur Heart J, 2008. 29(5): p. 658-64.
82. Munzel, T., et al., Effects of noise on vascular function, oxidative stress, and inflammation: mechanistic insight from studies in mice. Eur Heart J, 2017. 38(37): p. 2838-2849.
83. Bjor, B., et al., Acute effects on heart rate variability when exposed to hand transmitted vibration and noise. Int Arch Occup Environ Health, 2007. 81(2): p. 193-9.
84. Lawin, H., et al., Exhaled carbon monoxide: a non-invasive biomarker of short-term exposure to outdoor air pollution. BMC Public Health. 17(1): p. 320.

Ο ρόλος της κολχικίνης στα σύνδρομα του **περικαρδίου**

Βασιλική Χαρά Μυστακίδη, Γεώργιος Λάζαρος, Ευάγγελος Οικονόμου, Γεωργία Βογιατζή, Αιμιλία Λάζαρου, Δημήτριος Τούσουλης
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

Pericardial syndromes: The role of colchicine

V.C. Mystakidi, G. Lazaros, E. Oikonomou, G. Vogiatzi, E. Lazarou, D. Tousoulis
1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Τις τελευταίες δεκαετίες η κολχικίνη βρίσκεται στην πρώτη γραμμή της φαρμακοθεραπείας αρκετών καρδιακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της οξείας και επαναλαμβανόμενης περικαρδίτιδας. Σε αυτή την ανασκόπηση έχουμε συνοψίσει τις τρέχουσες βασισμένες σε ενδείξεις κατευθυντήριες συστάσεις για το ρόλο της κολχικίνης στη θεραπεία των περικαρδιακών συνδρόμων. Η κολχικίνη έχει καθιερωθεί ως φάρμακο πρώτης γραμμής στη θεραπεία της οξείας και υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας πέρα από τη συμβατική θεραπεία καθώς και για την πρόληψη του συνδρόμου μετα περικαρδιοτομή. Παρουσιάζει ένα καλό προφίλ ασφάλειας με τη γαστρεντερική δυσανεξία ως συνηθέστερη παρενέργεια.

Abstract

In the past few decades colchicine has been at the forefront of the pharmacotherapy of several cardiac diseases, including acute and recurrent pericarditis. In this review we have summarized the current evidence based medicine and guidelines recommendations in the specific context of pericardial syndromes. Colchicine has been established as a first line medication in the treatment of acute (first episode) and recurrent pericarditis on top of the conventional treatment as well as for the prevention of postpericardiotomy syndrome. It depicts a good safety profile with gastrointestinal intolerance being the most common side effect.

Εισαγωγή

Η κολχικίνη αποτελεί ένα φυσικό προϊόν καθώς εξάγεται από φυτά [1] και αρχικά εισήχθη στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας και του οικογενούς μεσογειακού πυρετού [2, 3].

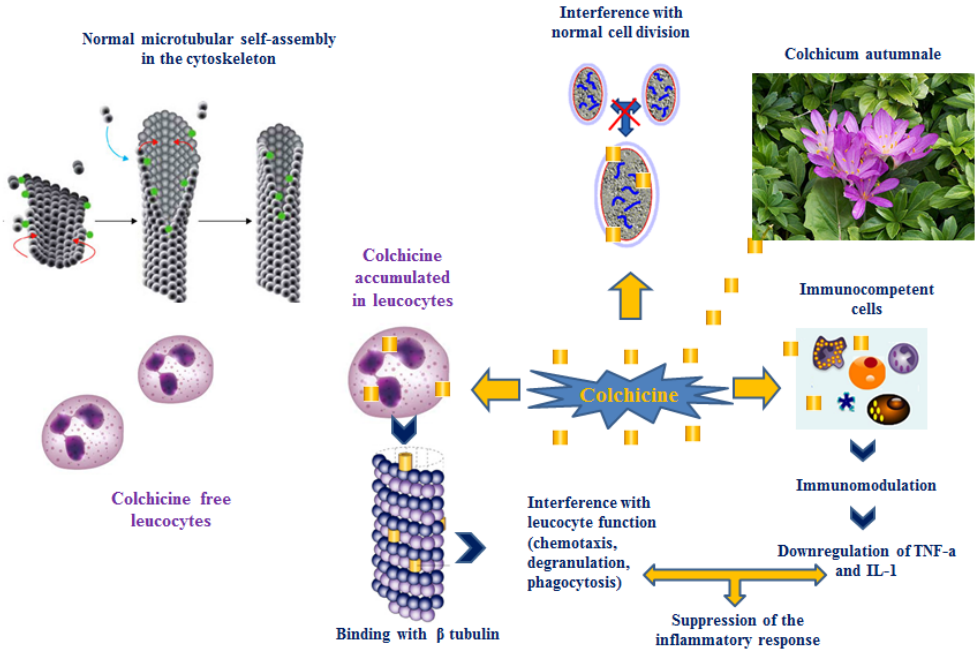
Στο πρόσφατο παρελθόν η χρήση της κολχικίνης επεκτάθηκε και στην θεραπεία αρκετών καρδιαγγειακών παθήσεων. Σε αυτά τα πλαίσια, η κολχικίνη δοκιμάστηκε σαν προσθήκη στην θεραπεία της οξείας και της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας, τόσο για την πρόληψη των υποτροπών αλλά και για τον ταχύτερο και αποτελεσματικότερο έλεγχο του πόνου [4-12].

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοκινητική της κολχικίνης

Η κολχικίνη χορηγείται από του στόματος και απορροφάται από το λεπτό έντερο (νήστιδα, ειλεός) [13, 14]. Η φαρμακοκινητική της εξαρτάται κυρίως από την αλληλεπίδραση της κολχικίνης με τρείς ειδικές πρωτεΐνες (τουμπουλίνη, P- γλυκοπρωτεΐνη και P450 3A4 κυτόχρωμα) [14]. Ιδιοσυγκρασιακές διαφορές στις παραπάνω πρωτεΐνες ίσως να εξηγούν την ποικίλη ανταποκρίση στην χορήγηση κολχικίνης από τους ασθενείς. Σε κυτταρικό επίπεδο η κολχικίνη στοχεύει στα διμερή τουμπουλίνης του κυτταροσκελετού, αποσταθεροποιώντας τον σκελετό των μικροσωληνίσκων, και εν τέλει παρεμποδίζει την κυτταρική λειτουργία [13, 14] (σχήμα 1).

Η κολχικίνη επιδρά κατά κύριο λόγο στα λευκοκύτταρα, και

Διεύθυνση αλληλογραφίας: Γεώργιος Λάζαρος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα 11527, Ελλάδα. E-mail: glaz35@hotmail.com



Εικόνα 1: Μηχανισμός δράσης της κολχικίνης: Η κολχικίνη συγκεντρώνεται κατά προτίμηση στα λευκοκύτταρα. Η δημιουργία συμπλόκων τουμπουλίνης-κολχικίνης παρεμποδίζει την αυτοσυναρμολόγηση των μικροσωληνίσκων στον κυτταροσκελετό που αποδυναμώνει το φλεγμονώδες δυναμικό των λευκοκυττάρων. Άλλοι μηχανισμοί δράσης της κολχικίνης περιλαμβάνουν αντιμιτωτικές και ανοσορρυθμιστικές δράσεις με μείωση της ρύθμισης των προφλεγμονωδών κυτοκινών. TNF-α = παράγοντας νέκρωσης όγκου α, IL-1 = ιντερλευκίνη 1.

πιθανά οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της να αποδίδονται στην εξασθένιση της κινητικότητας, της προσκόλλησης και της παραγωγής κυτταροκινών από αυτά [14]. Επίσης, η κολχικίνη φαίνεται να ασκεί και άμεση αντιφλεγμονώδη δράση, μέσω μείωσης της έκφρασης πολλών κυτταροκινών (παράγοντας νέκρωσης όγκων TNFa και ιντερλευκινών) [13] (σχήμα 1). Η κολχικίνη πιθανότατα επιδρά και στην διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης (μίτωση), κάτι το οποίο υποδεικνύεται και από ορισμένες δυσμενείς δράσεις της (π.χ. διαταραχές στην σπερματογένεση) [14].

Όσον αφορά την φαρμακοκινητική της κολχικίνης , μετά από του στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός δύο ωρών [14]. Η ημερήσια χορήγηση συνιστάται να γίνεται σε δύο δόσεις, λόγω του εντεροηπατικού κύκλου, και συνεπώς να επιτυγχάνεται όχι μόνο ομαλοποίηση των επιπέδων της στο αίμα αλλά και βέλτιστη αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα [14]. Ο χρόνος ημιζωής της κολχικίνης είναι 16 ώρες και ο χρόνος που απαιτείται για να γίνουν εμφανείς οι βιολογικές της δράσεις είναι 24-48 ώρες [13, 14]. Ο μεταβολισμός της κολχικίνης γίνεται κυρίως από το ήπαρ και λιγότερο από τους νεφρούς (10-20%). Είναι λογικό ότι η επηρεασμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία θα οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου και πιθανά σε εμφάνιση τοξικών δράσεων [13, 14].

Αλληλεπιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες της κολχικίνης

Στις παθήσεις του περικαρδίου η συνιστώμενη δόση κολχικίνης είναι 0.5 mg δύο φορές καθημερινά, με αναπροσαρμογή της δοσολογίας όπου είναι απαραίτητο. Η κολχικίνη εμφανίζει πολύ στενό θεραπευτικό δείκτη [2, 15] και για αυτό είναι σημαντικό η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα την ηλικία, το βάρος, την νεφρική και ηπατική λειτουργία. Επίσης στενή παρακολούθηση μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις δυσμενείς δράσεις της κολχικίνης και την ανάγκη διακοπής του θεραπευτικού σχήματος [16-18].

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε υπερδοσολογία κολχικίνης. Θάνατος έχει καταγραφεί σε δόσεις 0,8 mg/kg ενώ λήψη δόσεων μεταξύ 0,5 και 0,8 mg/kg ακολουθείται από τοξικότητα του μυελού των οστών με υψηλή θνητότητα (10%) [1].

Οι πιο συχνές (7-15%) ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα (διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος) [1], γενικά είναι ήπιες και μπορούν να αντιμετωπιστούν με αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε εξατομικευμένη βάση. Στις λιγότερο συχνές (1-10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ανήκουν η αύξηση των τρανσαμινασών, η αλωπεκία και η ανορεξία [1]. Τέλος, σπάνια (<1%) έχει αναφερθεί απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, μυοτοξικότητα, αζωοσπερμία και πανκυτταροπενία λόγω καταστολής του μυελού των οστών μετά από θεραπεία με κολχικίνη [1]. Πιθανές (ασυνήθεις) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το εξάνθημα, ο πονοκέφαλος, νευρομυική τοξικότητα και η φαρυγγαλγία [3].

Αντενδείξεις στην χορήγηση κολχικίνης αποτελούν εκτός από τις ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις λόγω υπερευαισθησίας και η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <10ml/min), η ηπατικές διαταραχές, η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός και οι αιματολογικές δυσκρασίες [1, 3]. Στηριζόμενοι στα παραπάνω, πριν από την έναρξη θεραπείας με κολχικίνη είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου της κολχικίνης στην πρωτογενή πρόληψη της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Παρακολούθηση	Αποτελεσματικότητα (ποσοστά υποτροπών)	Ασφάλεια
COPE[4]	120	24 μήνες	COL=10.7% CT=32.3%, (p=0.004) στους 18 μήνες	Δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
ICAP[29]	240	22 μήνες	COL=16.7%, PL=37.5, (p<0.001) στους 18 μήνες	Παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες και ποσοστά διακοπής του φαρμάκου

COL=κολχικίνη, CT=συμβατική θεραπεία, PL=εικονικό φάρμακο

του αριθμού και τύπου κυττάρων του αίματος, των τρανσαμινασών και της κρεατινοφωσφοκινάσης, επανάληψη των μετρήσεων μετά από 2-4 εβδομάδες και σε κάθε περίπτωση αναπροσαρμογής της δοσολογίας [1]. Ειδική προσοχή απαιτείται σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα που επιδρούν στον μεταβολισμό της κολχικίνης [3]. Βέβαια, τέτοιες επιδράσεις είναι κλινικά σημαντικές σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και φαίνεται να έχουν περιορισμένη κλινική σημασία στις συνιστώμενες δόσεις (0,5-1 mg ημερησίως). Πιο αναλυτικά, συγχορήγηση κολχικίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κλαρυθρομυκίνη) και μέτριους αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη και διλτιαζέμη) ίσως να προκαλέσουν μια αύξηση της συγκέντρωσης της κολχικίνης στο πλάσμα (2-4 φορές υψηλότερη) [1]. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι υψίστης σημασίας, δεδομένου ότι συχνά στην οξεία περικαρδίτιδα συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή, που απαιτεί έλεγχο ρυθμού με τα τελευταία φάρμακα (βεραπαμίλη, διαλτιαζέμη) [1, 3]. Η διγοξίνη, που χρησιμοποιείται επίσης για έλεγχο ρυθμού στην κολπική μαρμαρυγή (πρόσφατης ενάρξεως ή χρόνια), πρέπει όταν συγχορηγείται με κολχικίνη να λαμβάνεται υπόψη η αναστολή της P γλυκοπρωτεΐνης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της κολχικίνης (2-3 φορές υψηλότερα) με πιθανή τοξική επίδραση [3]. Η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις συγχορήγησης. Λόγω του κοινού μεταβολικού μονοπατιού η κολχικίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει και με ορισμένες στατίνες, όπως η λοβοστατίνη, η σιμβαστατίνη και η ατορβαστατίνη, οδηγώντας είτε σε μυοπάθεια είτε σε ραβδομυόλυση. Πιο ασφαλείς φαίνονται οι ροσουβαστατίνη και η φλουβαστατίνη, οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C9 [3]. Τέλος πιθανή αύξηση της συγκέντρωσης της κολχικίνης ίσως προκληθεί μετά από έκθεση σε ρανολαζίνη, καρβεδιλόλη, αμιοδαρόνη, δρονεδαρόνη, λοσαρτάνη, καπτοπρίλη, βαρφαρίνη και τικαγρελόρη [1, 17]. Η χρήση εναλλακτικών φαρμάκων, όπως η μετοπρολόλη, η σοταλόλη και η κλοπιδογρέλη πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως εναλλακτική θεραπεία και ανάλογα τις ενδείξεις [3, 19].

Για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών της κολχικίνης είναι σημαντικό να γίνεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με το βάρος και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης στους ηλικιωμένους (μισή δόση - 0,5 mg ημερησίως) [1, 20]. Επίσης σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται μείωση της δόσης ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης. Σε ασθενείς με κάθαρση 35-49 ml/min η δόση που προτείνεται είναι 0,5 mg μία φορά ημερησίως ενώ σε κάθαρση 10-34 ml/min 0,5 mg ανά 2-3 ημέρες [6].

Ιστορική αναδρομή της χρήσης κολχικίνης στην περικαρδίτιδα

Τα πρώτα δεδομένα για την χρήση της κολχικίνης στην περικαρδίτιδα προέρχονται από τον Rodriguez de la Serna, ο οποίος χορήγησε κολχικίνη σε τρείς ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα πριν από 30 περίπου χρόνια [21]. Αυτή η μελέτη ακολουθήθηκε από πολλές άλλες [22-26], με τις οποίες καθιερώθηκε η κολχικίνη στη θεραπεία των περικαρδιακών συνδρόμων. Σε μία από τις πρώτες σχετικές πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς που ελάμβαναν κολχικίνη ως θεραπεία υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας βρέθηκε ότι το ανδρικό φύλο και η προηγηθείσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για υποτροπές [OR: 4,20, 95% CI (διάστημα εμπιστοσύνης) 1,16-15,21 για το ανδρικό φύλο και OR 6,68, 95% CI 1,65-27,02 για προηγηθείσα αγωγή με κορτικοστεροειδή] [27]. Ο Finkelstein Y και συν., 15 χρόνια μετά την πρώτη αναφορά χρήσης κολχικίνης στην περικαρδίτιδα, σχεδίασε την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία εξέτασε την δυνατότητα της κολχικίνης να προλαμβάνει το σύνδρομο μετά τη περικαρδιοτομή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο καρδιάς [28]. Σε 111 ασθενείς που τελικά ολοκλήρωσαν την μελέτη, 42% έλαβε κολχικίνη και 68% εικονικό φάρμακο. Σύνδρομο μετά περικαρδιοτομή εντός 3 μηνών, ανέπτυξε το 10,6% των ασθενών υπό κολχικίνη έναντι 21,9% εκείνων υπό εικονικό φάρμακο. Παρότι η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (p=0,135), υπήρξε εμφανής τάση καλύτερης έκβασης με τη χρήση κολχικίνης.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αξιολόγησης της επίδρασης της κολχικίνης στην πιθανότητα πρώτης υποτροπής σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας. (Πίνακας 1)

Το 2005 ο Imazio δημοσίευσε την μελέτη COPE στην οποία αξιολογήθηκε η δράση της κολχικίνης ως επιπρόσθετο στην συμβατική θεραπεία ασθενών με πρώτο επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας [4]. Σε ανοιχτή (open label) μελέτη 120 ασθενών με πρώτο επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας, οι μισοί ασθενείς έλαβαν την συμβατική θεραπεία με ασπιρίνη και οι υπόλοιποι τον συνδυασμό ασπιρίνης και κολχικίνης (δόση εφόδου 1-2 mg την πρώτη ημέρα και συνέχεια με 0,5-1 mg για συνολικά 3 μήνες). Κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν μόνο σε περιπτώσεις μη ανοχής ή επί αντενδείξεων στην ασπιρίνη. Στον επανέλεγχο (18 μήνες

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου της κολχικίνης στην δευτερογενή πρόληψη της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας

Δοκιμή	Αριθμός ασθενών	Παρακολούθηση	Αποτελεσματικότητα (ποσοστά υποτροπών)	Ασφάλεια
Finkelstein Y et al.[28]	111	3 μήνες	COL=10.6%, PL=21.9%, (p< 0.135)	Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες
CORE[6]	84	20 μήνες	COL=24%, CT=50.6, (p=0.02) στους 18 μήνες	Δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο γκρουπ της κολχικίνης
CORP[31]	120	20 μήνες	COL=24%, PL=55% (p<0.001) στους 18 μήνες	Παρόμοια ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών και διακοπής φαρμάκου
CORP-2[32]	240	20 μήνες	COL=21.6%, PL=42·5% (p=0·0009) στους 18 μήνες	Παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες

COL=κολχικίνη, CT=συμβατική θεραπεία, PL=εικονικό φάρμακο

μεταά) τα ποσοστά υποτροπής της περικαρδίτιδας ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό (10,7 % έναντι 32,3%, p=0.004). Τα κορτικοστεροειδή βρέθηκε να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα υποτροπών (OR 4,30, 95% CI 1,21-15,25, P=0,024). Επίσης, η χορήγηση κολχικίνης φάνηκε να προκαλεί σημαντικό περιορισμό των συμπτωμάτων τις πρώτες 72 ώρες (11,7% έναντι 36,7% αντίστοιχα, p= 0,003). Όσον αφορά την ασφάλεια, δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση κολχικίνης. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η διάρροια και το φάρμακο αποσύρθηκε σε 5 ασθενείς (8,3%). Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η κολχικίνη είναι ασφαλής και έχει σαφές κλινικό όφελος σε σχέση με την υποτροπή σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας. Επίσης, επιβεβαίωσαν την επιβλαβή δράση των κορτικοστεροειδών στην προαγωγή της υποτροπής.

Το 2013 διεξήχθη η μελέτη με ICAP πάλι από τον Imazio με το ίδιο ερώτημα [30]. Σε αντίθεση με την μελέτη COPE, η μελέτη ICAP ήταν πολυκεντρική και διπλά τυφλή. Οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν οι διπλάσιοι (240) και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες μελέτης με τυχαίο τρόπο και έλαβαν είτε την αντιφλεγμονώδη αγωγή με ασπιρίνη ή ιβουπροφαίνη είτε συνδυασμό αντιφλεγμονώδους αγωγής με κολχικίνη (0,5 mg δύο φορές ημερησίως για 3 μήνες χωρίς δόση φόρτισης). Τα ποσοστά χορήγησης στεροειδών ήταν τα ίδια μεταξύ των δύο ομάδων (8,3% στην ομάδα της κολχικίνης και 5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Σε περίοδο παρακολούθησης 18 μηνών, υποτροπή (που ήταν και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο) σημειώθηκε σε 16,7% στην ομάδα του συνδυασμού σε αντίθεση με 37,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,001, 95% CI 3,30-0,72). Το κλινικό όφελος της κολχικίνης ενισχύθηκε και από την υψηλότερο ποσοστό βελτίωσης των συμπτωμάτων εντός 72 ωρών (19,2% έναντι 40,0% , p= 0,001), μείωση του συνολικού αριθμού υποτροπών ανά ασθενή (0,21 έναντι 0,52, p=0,001), μείωση του ποσοστού νοσηλείας (5% 14,2% p=0,02), υψηλότερο ποσοστό υποχώρησης σε μία εβδομάδα (85,0% έναντι 58,3% p<0,001). Και πάλι επιβεβαιώθηκε το καλό προφίλ ασφάλειας, καθώς δε υπήρχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε πέρα από κάθε αμφιβολία την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της κολχικίνης σε σχέση με την πρώτη υποτροπή περικαρδίτιδας, όταν αυτή προστεθεί στην συμβατική αντιφλεγμονώδη θεραπεία.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αξιολόγησης του ρόλου της κολχικίνης στην προστασία περαιτέρω υποτροπών σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (Πίνακας 2)

Όπως περιεγράφηκε και παραπάνω ο πρώτος που μελέτησε το συγκεκριμένο θέμα ήταν ο Finkelstein, ο οποίος εξέτασε την αποτελεσματικότητα της κολχικίνης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα λόγω συνδρόμου μετά από περικαρδιοτομή. Τρία χρόνια μετά ο Imazio μελέτησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κολχικίνης ως θεραπεία ασθενών με πρώτη υποτροπή περικαρδίτιδας, στην μελέτη CORE[6]. Σε 86 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο υποτροπής της περικαρδίτιδας χορηγήθηκε τυχαία είτε μονοθεραπεία με ασπιρίνη είτε συνδυασμός ασπιρίνης και κολχικίνης (δοσολογία κολχικίνης ίδια με αυτή στην μελέτη COPE αλλά για 6 μήνες). Στους 18 μήνες τα ποσοστά υποτροπών για τον συνδυασμό με κολχικίνη ήταν 24% έναντι 50,6% για την ομάδα που ελάμβανε μονοθεραπεία με ασπιρίνη (p=0,002). Τα ποσοστά επιμονής των συμπτωμάτων εντός 72 ωρών ήταν χαμηλότερα για την ομάδα της κολχικίνης (10% έναντι 31%, p=0,03). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση του συνδυασμού με κολχικίνη. Η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή που συσχετίστηκε με τις υποτροπές ήταν η χορήγηση κορτικοστεροειδών (OR 2,89, 95%CI 1,10-8,26, p=0,04).

Το 2011 ο Imazio στην μελέτη CORP αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τη κολχικίνης στην προστασία από δεύτερη υποτροπή [31]. Για τον σκοπό αυτόν, 120 ασθενείς έλαβαν με τυχαίο τρόπο τις ίδιες δοσολογίες με την μελέτη CORE. Στον επανέλεγχο τον 18 μηνών, το ποσοστό δεύτερης υποτροπής ήταν χαμηλότερο για όσους έλαβαν κολχικίνη (24% και 55%, p< 0,001) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Σχετικά με την ασφάλεια δεν υπήρχε κάποια στατιστικώς σημαντική

Πίνακας 3. Τυχαιοποιημένες μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και την πρόοδο της περικαρδιακής συλλογής

Δοκιμή	Αριθμός ασθενών	παρακολούθηση	αποτελεσματικότητα	Ασφάλεια
COPPS[33]	360	~19 μήνες	COL=8.9, PL=21.1%, (p = 0.002) στους 12 μήνες	Παρόμοια ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών και διακοπής φαρμάκου
COPPS-2[34]	360	95 ημέρες	COL=19.4%, PL=29.4% (p=0.046) στους 3 μήνες	Σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (COL=20.0%, PL=11.7%) με παρόμοια ποσοστά διακοπής του φαρμάκου
Meurin P et al.[35]	197	6 μήνες	Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ποσότητα της περικαρδιακής συλλογής (p=0.23) στις 2 εβδομάδες	10 ασθενείς στο γκρουπ της COL και 3 στο γκρουπ του PL δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

COL= κολχικίνη, PL=εικονικό φάρμακο

διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Η τελευταία απάντηση που εκκρεμούσε από τη συγκεκριμένη σειρά μελετών ήταν εάν η υπεροχή της κολχικίνης ίσχυε και στις περιπτώσεις πολλαπλών υποτροπών (πάνω από δύο). Επισημαίνεται ότι υποτροπή εμφανίζεται στο 15-30% εντός 18 μηνών από πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας. Δεύτερη υποτροπή συμβαίνει σε ποσοστό 25-50%, τρίτη υποτροπή συμβαίνει στο 20-40% ενώ πολλαπλές υποτροπές αναφέρονται σε ποσοστό ~ 6 % των ασθενών. Σε ασθενείς που έλαβαν κολχικίνη αντιστοιχούν τα χαμηλότερα ποσοστά, ενώ τα υψηλότερα αντιστοιχούν όσους δεν έλαβαν. Η απάντηση στο παραπάνω ερώτημα δόθηκε το 2014 με την μελέτη CORP-2 πάλι από τον Imazio [32]. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 240 ασθενείς που εμφάνισαν παραπάνω από δύο υποτροπές περικαρδίτιδας. Σε επανέλεγχο μετά από τουλάχιστον 18 μήνες, νέα υποτροπή εμφάνισε το 26,6% των ασθενών υπό κολχικίνη έναντι 42,5% υπό εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος 0,49, 95% CI 0,24-0,65, p=0,0009). Με την δημοσίευση αυτής της μελέτης καταγράφθηκε η υπεροχή της κολχικίνης, τόσο ως προς την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα, σε όλο το φάσμα της οξείας περικαρδίτιδας (τόσο στο πρώτο επεισόδιο όσο και την πρώτη και τις επακόλουθες υποτροπές) και έτσι το φάρμακο καθιερώθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής στο πρώτο και επόμενα επεισόδια οξείας περικαρδίτιδας. Δεδομένου ότι η κολχικίνη συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά εμμονής των συμπτωμάτων σε 72 ώρες και σε 1 εβδομάδα, θα πρέπει η χορήγησή της να ξεκινά αμέσως μετά την βέβαιη διάγνωση της περικαρδίτιδας [4, 6, 30, 32].

Τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολόγησης της επίδρασης της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και στην εξέλιξη της περικαρδιακής συλλογής (Πίνακας 3)

Η πρώτη μελέτη για αυτόν τον σκοπό ήταν η διπλή τυφλή μελέτη του Imazio, COPPS. Η μελέτη συμπεριλάμβανε 360 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο καρδιάς. Στους μισούς ασθενείς χορηγήθηκε την τρίτη μετεγχειρητική μέρα δόση εφόδου κολχικίνης (2mg) που ακολουθήθηκε από δύο δόσεις 0,5 mg ημερησίως για τον επόμενο 1 μήνα. Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης η κολχικίνη μείωσε σημαντικά τα ποσοστά συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (8,9% έναντι 21,1%αντίστοιχα, p=0,002). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια αφορούσε το γαστρεντερικό και ήταν παρόμοια για της δύο ομάδες μελέτης. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι η κολχικίνη μείωσε συνδυαστικά τα ποσοστά υποτροπής της περικαρδίτιδας, του καρδιακού επιπωματισμού, της συμπιεστικής περικαρδίτιδας και την νοσηλεία σχετιζόμενη με περικαρδίτιδα (0,6% αντί 5,0% αντίστοιχα, p=0,024).

Το 2014, ο Imazio, δημοσιεύει την μελέτη COPPS-2 στην οποία εξετάζεται ο ρόλος της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά από περικαρδιοτομή, των μετεγχειρητικών συλλογών και της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, σε 360 ασθενείς που έλαβαν είτε κολχικίνη (δοσολογία ίδια με αυτή στην μελέτη COPPS, αλλά χορήγηση πρώτης δόσης 48-72 ώρες πριν το χειρουργείο, χωρίς δόση εφόδου και συνέχιση θεραπείας με κολχικίνη για 1 μήνα) είτε εικονικό φάρμακο[34]. Όσον αφορά τα αποτελέσματα, σύνδρομο μετά περικαρδιοτομή εμφανίστηκε λιγότερο συχνά στην ομάδα της κολχικίνης, 19,4% έναντι 29,4% (απόλυτη διαφορά 10%, 95% CI 1,1%-18,7%, p=0,046). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ποσοστά εμφάνισης περικαρδιακής ή πλευριτικής συλλογής και μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής. Παρότι δεν υπήρχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στην ομάδα της κολχικίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (20,0% έναντι 11,7%, απόλυτη διαφορά 8,3%, 95% CI 0,76-15,9%). Παρόλο που η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε το όφελος της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή, το συνολικό όφελος δεν ήταν εξίσου σημαντικό λόγω του αυξημένου κινδύνου για γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η τρίτη μελέτη σχετικά με το θέμα δημοσιεύτηκε το 2015 από τον Meurin [36]. Στην μελέτη συμμετείχαν 197 ασθενείς αυξημένου κινδύνου για καρδιακό επιπωματισμό (ασθενείς με τουλάχιστον μέτρια περικαρδιακή συλλογή 7-30 ημέρες μετά από χειρουργείο καρδίας). Η παρακολούθηση διήρκεσε τουλάχιστον 6 μήνες. Το

Πίνακας 4. Μεταναλύσεις ελέγχου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της κολχικίνης στα περικαρδιακά νοσήματα

Μετανάλυση	Αριθμός ασθενών	Περικαρδιακό σύνδρομο που μελετάται	Αποδιδόμενο όφελος στην κολχικίνη	Σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών
Imazio M[37]	894	Πρόληψη του PPS	Ναι OR 0.38, 95%CI 0.22-0.65, p<0.001	Όχι
Alam M[38]	795	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι OR 0.25, 95%CI 0.13–0.47, p<0.0001	Όχι
Imazio M[39]	795	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι RR 0.40, 95%CI 0.30-0.54, p <0.001	Όχι αλλά περισσότερες περιπτώσεις υπό COLδιέκοψαν την αγωγή R=1.85,95%CI 1.04-3.29, p=0.04,
Alabed S[40]	564	Πρόληψη του RP	Ναι HR 0.37, 95%CI 0.24-0.58, p= 0.000015 για RP και HR 0.40, 95%CI 0.27-0.61, p= 0.000016 για την πρώτη υποτροπή	Όχι αλλά περισσότερες περιπτώσεις υπό COLδιέκοψαν την αγωγή RR 1.87, 95%CI 1.02-3.41, p =0.04
Imazio M[15]	1275	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι OR 0.33 95%CI 0.25-0.44, p<0.001	Όχι
Briasoulis A[41]	1635	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι OR 0.37 95%CI 0.29-0.47, p <0.00001	Ναι και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες OR 1.45 95%CI 1.04-2.03, p=0.03 και τη διακοπή της αγωγής OR 1.40 95%CI 1.00-1.94, p= 0.05
Agarwal SK[42]	1635	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι RR 0.46, 95%CI 0.36-0.58, p< 0.00001 για RP και RR 0.56, 95% CI 0.42–0.76; p< 0.01 για PPS	Ναι και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες RR 1.45, 95%CI 1.09-1.95, p=0.01 και τη διακοπή της αγωγής RR 1.44, 95%CI 1.01-2.05, p=0.04
Raval J[43]	1275	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι OR 0.38, 95%CI: 0.22- 0.65, p=0.00 για πρόληψη του PPS και OR 0.31, 95%CI 0.22-0.44, p=00 για RP	Όχι
Li Y[44]	1832	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι OR 0.42; 95 %, CI 0.33–0.52, p< 0.001	Ναι για ανεπιθύμητες ενέργειες RR 1.48, 95 %CI, 1.06–2.07, p= 0.02
Papageorgiou N[2]	4064	Πρόληψη του PPS και RP	Ναι OR 0.37; 95%CI 0.29-0.47, p<0.001	Όχι (ίσχυε μόνο όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη του RP)

PPS=σύνδρομο μετά από περικαρδιοτομή, RP=υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, COL=κολχικίνη, OR=αναλογία πιθανοτήτων, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος, RR= σχετικός κίνδυνος

πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή της περικαρδιακής συλλογής μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Η μελέτη αυτή ήταν αρνητική καθώς δεν σημειώθηκαν στατιστικώς σημαντικές μεταβολές στην ποσότητα της περικαρδιακής συλλογής (p=0,23). Συνολικά, στην ομάδα της κολχικίνης εμφανίστηκαν 6 περιπτώσεις καρδιακού επιπωματισμού και 7 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,80). Έτσι, στην συγκεκριμένη μελέτη η κολχικίνη απέτυχε να μειώσει την περικαρδιακή συλλογή και την ανάπτυξη καρδιακού επιπωματισμού.

Μεταναλύσεις αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της κολχικίνης ως θεραπεία ενηλίκων με νοσήματα του περικαρδίου (Πίνακας 4)

Στη συγκεκριμένη ενότητα θα γίνει αναφορά μεταναλύσεων που διεξήχθησαν αποκλειστικά για τα περικαρδιακά σύνδρομα και έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία 6 χρόνια.

Το 2011 ο Imazio με μια μετανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών εξετάζει την επίδραση της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή [37]. Το δείγμα της μετανάλυσης (894 ασθενείς από 4 κλινικές δοκιμές) αποκάλυψε ότι υπάρχει μικρότερος κίνδυνος συνδρόμου μετά από περικαρδιοτομή σε ασθενείς που λαμβάνουν κολχικίνη (OR 0,38, 95% CI 0,22-0,65, p<0,001). Δεν προέκυψαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να οφείλονται στην κολχικίνη.

Το 2012 ο Alam εξέτασε την επίδραση της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και στην πρόληψη της πρώτης ή μεταγενέστερων υποτροπών περικαρδίτιδας [38]. Για τον σκοπό αυτό 5 τυχαιοποιημένες δοκιμές (795 ασθενείς) αναλύθηκαν και τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι η θεραπεία με κολχικίνη προκάλεσε μια σημαντική μείωση του κινδύνου στον πληθυσμό της μετανάλυσης (OR 0,25, 95% CI 0,13-0,47, p< 0,0001), το οποίο μεταφράζεται σε 20,3% μείωση του απόλυτου κινδύνου (15,68% έναντι 35,95%). Η μείωση του κινδύνου ήταν πιο εμφανής στον υποπληθυσμό των ασθενών με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες

και η απόσυρση από την αγωγή ήταν παραπλήσια μεταξύ των δύο ομάδων.

Την ίδια χρονιά και ο Imazio αξιολόγησε την επίδραση της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας [39]. Για τον σκοπό αυτόν 5 τυχαιοποιημένες μελέτες (795 ασθενείς με μέση παρακολούθηση 13 μηνών) συμπεριλήφθηκαν στην μετανάλυση. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση του κινδύνου στους ασθενείς που είχαν λάβει κολχικίνη (RR 0,40 CI 0,30-0,54, p<0,001) τόσο για την πρωτογενή όσο και για την δευτερογενή πρόληψη. Παρόλο που δεν καταγράφηκε καμία διαφορά στην αθροιστική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις διακοπής του φαρμάκου στην ομάδα της κολχικίνης (RR 1,85, 95% CI 1,04-3,29, p=0,04).

Το 2014, ο Alabeb αξιολόγησε την επίδραση της κολχικίνης στην πρόληψη της υποτροπής της περικαρδίτιδας σε διάστημα 18 μηνών σε ασθενείς με οξεία ή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα [40]. Η μετανάλυση των δεδομένων 4 τυχαιοποιημένων δοκιμών (564 ασθενείς) έδειξε ότι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, στους οποίους είχε χορηγηθεί κολχικίνη, εμφάνισαν λιγότερες υποτροπές κατά το διάστημα της παρακολούθησης (αναλογία κινδύνου: HR 0,37, 95% CI 0,24-0,58, p=0,000015). Οι ασθενείς με ένα πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης (HR 0,40, 95% CI 0,27-0,61, p= 0,000016). Ο σχετικός κίνδυνος για τις παρενέργειες δεν ήταν σημαντικός (1,26, 95% CI 0,75-2,12, p= 0,04). Ωστόσο, μεγαλύτερη αναλογία ασθενών στην ομάδα της κολχικίνης διέκοψε την θεραπεία (RR 1,87, 95% CI 1,02-3,41, p=0,04).

Την ίδια χρονιά ο Imazio σε μια μετανάλυση εξέτασε την ικανότητα της κολχικίνης να προλαμβάνει το σύνδρομο μετά από περικαρδιοτομή και την υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα [15]. Επτά κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν (5 τυχαιοποιημένες και 2 ανοιχτές – open label με συνολικά 1275 ασθενείς). Η χορήγηση κολχικίνης φάνηκε να μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο περικαρδίτιδας κατά την παρακολούθηση (OR 0,33 95%CI 0,25-0,44, p<0,001) τόσο για την πρωτογενή όσο και για την δευτερογενή πρόληψη, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες (OR 1,28 95%CI 0,84-1,39, p=0,25) ή για διακοπή του φαρμάκου (OR 01,54 95%CI 0,98-2,41, p=0,06).

Ανανεωμένη εκδοχή της προηγούμενης μετανάλυσης είναι εκείνη των Briasoulis και συν καθώς εμπεριέχει τα αποτελέσματα της μελέτης COPPS-2 [34, 41]. Στην νέα μετανάλυση η υπεροχή της κολχικίνης επιβεβαιώθηκε τόσο για την πρόληψη της πρώτης υποτροπής μετά από το πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας, όσο και της δεύτερης υποτροπής σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (OR 0,37 95% CI 0,29-0,47, p<0,00001). Παρόλα αυτά, σημειώθηκε υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (OR 1,45 95% CI 1,04-2,03, p=0,03) και διακοπή της κολχικίνης (OR 1,40 95% CI 1,00-1,94, p= 0,05).

Το 2015 και ο Agarwal εξέτασε την ικανότητα της κολχικίνης να προλαμβάνει το σύνδρομο μετά περικαρδιοτομή και την υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα [42]. Στην μετανάλυση εξετάστηκαν τα αποτελέσματα 1635 ασθενών από 8 μελέτες. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν το πλεονέκτημα της κολχικίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην ανάπτυξη της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας (16,7 έναντι 36,8% RR 0,46, 95% CI 0,36-0,58, p<0,00001), με κόστος όμως την αύξηση του ποσοστού των ανεπιθύμητων ενεργειών (παρενεργειών (12,5 έναντι 8,5% αντίστοιχα, αναλογία κινδύνου 1,45, 95% CI 1,09-1,95, p = 0,01) και διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (10,8 έναντι 8,5% αντίστοιχα, λόγος κινδύνου 1,44, 95% CI 1,01-2,05, p =0,04). Επιπρόσθετα, η κολχικίνη παρουσίασε ευεργετικά αποτελέσματα σε σχέση με την πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή εντός έτους (13,2 % έναντι 25,8%, RR 0,56, 95% CI 0,42-0,76, p<0,01).

Το 2015 επίσης, σε μια άλλη μετανάλυση (7 τυχαιοποιημένες μελέτες, 1275 ασθενείς) που διεξήγαγε ο Raval, διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας [43]. Έδειξε ότι η κολχικίνη ήταν επωφελής τόσο στην πρωταρχική πρόληψη της περικαρδίτιδας (δηλαδή PPS, OR 0,38, 95% CI 0,22-0,65, p = 0,00) όσο και στις υποτροπές (OR 0.31, 95% CI 0,22-0,44, p = 00). Δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το επόμενο έτος χρονιά ο Li σε μια σχετική μετανάλυση (9 κλινικές μελέτες, 1832 ασθενείς) επίσης εξέτασε την αποτελεσματικότητα της κολχικίνης στην πρόληψη του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας [44]. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποκάλυψαν μειωμένο κίνδυνο για το τελικό σημείο (OR 0.42, 95% CI 0.33-0.52, p <0.001). Ωστόσο, ο ρυθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερος στην ομάδα της κολχικίνης (RR 1,48, 95% CI 1,06-2,07, p = 0,02).

Τέλος το 2017, ο Παπαγεωργίου συγκέντρωσε όλες τις τυχαιοποιημένες δοκιμές που διερεύνησαν το ρόλο της κολχικίνης στην πρόληψη και την θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων. Αυτή η μετανάλυση που είναι και η πιο πρόσφατη συμπεριέλαβε 2082 ασθενείς σε κολχικίνη και 1982 ασθενείς ως ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με αυτήν την μελέτη, η χορήγηση κολχικίνης οδήγησε σε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή/ υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (OR 0.37, 95% CI 0,29-0,47, p <0,001). Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (και τα ποσοστά διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής) ήταν υψηλότερες σε όλες τις υποομάδες καρδιακών παθήσεων (OR 2,6, 95% CI 1,82-3,72, p <0,001) εκτός από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.

Πρόσφατες ευρωπαϊκές οδηγίες για την χρήση κολχικίνης στα περικαρδιακά νοσήματα.

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες (2015) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας [20], στην οξεία περικαρδίτιδα η κολχικίνη πρέπει να χορηγείται επιπρόσθετα στην συμβατική θεραπεία (είτε μαζί με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είτε με κορτικοστεροειδή) σε δόση 0,5mg δύο φορές ημερησίως για 3 μήνες, με εξαίρεση όπου υπάρχουν αντενδείξεις (class IA, level of evidence A). Σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 70 κιλά πρέπει να χο-

ρηγείται η μισή δόση προς αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών και επίτευξη καλύτερης συμμόρφωσης (ορισμένοι προτείνουν το ίδιο να συμβαίνει και σε ασθενείς μεγαλύτερους των 70 χρόνων) [1]. Η σταδιακή διακοπή της χορήγησης δεν είναι υποχρεωτική, όμως πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά περίπτωση τις τελευταίες εβδομάδες θεραπείας (η δόση ίσως να διαιρείται σε όσους λαμβάνουν 1 mg ημερησίως, και σε όσους λαμβάνουν 0,5 mg η χορήγηση να συνεχίζεται μέρα παρά μέρα). Η δοσολογία επίσης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα την κάθαρση της κρεατινίνης. Η δόση φόρτισης την πρώτη μέρα δεν συνιστάται πλέον.

Οι ίδιες οδηγίες που ακολουθούνται για την οξεία περικαρδίτιδα, εφαρμόζονται και για την υποτροπιάζουσα (class IA, level of evidence A). Η μόνη διαφορά στην υποτροπή της περικαρδίτιδας, σε σχέση με την οξεία, είναι η διάρκεια θεραπείας, που ορίζεται σε τουλάχιστον 6 μήνες.

Η κολχικίνη δεν ενδείκνυται για διαχείριση της μετεγχειρητικής περικαρδιακής συλλογής ειδικά εν απουσία συστημικής φλεγμονής και επιπρόσθετα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα για την χρήση της κολχικίνης σε περιπτώσεις μυοπερικαρδίτιδας.

Ανοικτά θέματα – προοπτικές

Η κολχικίνη δεν έχει δοκιμαστεί ως μονοθεραπεία σε περικαρδιακά σύνδρομα. Αν και το συνολικό αντιφλεγμονώδες δυναμικό της είναι μάλλον ασθενές, η αποτελεσματικότητά του ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις με οριακή αύξηση της CRP είναι άγνωστη. Ομοίως, ο ρόλος της κολχικίνης σε περιπτώσεις χρόνιων περικαρδιακών συλλογών χωρίς στοιχεία συστηματικής φλεγμονής παραμένει να καθοριστεί.

Η σταδιακή μείωση της κολχικίνης όπως αναφέρθηκε προηγουμένως είναι μάλλον εμπειρική. Η πρακτική αυτή καθώς και η παράταση της θεραπείας πέραν των συνιστάμενων χρονικών ορίων θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω. Τέλος, το πρόσθετο όφελος που προσδίδεται από την κολχικίνη όταν συγχορηγείται με ανοσοκατασταλτικά-ανοσορρυθμιστικά φάρμακα σε ανθεκτική υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (δηλαδή anakinra, αζαθειοπρίνη και ανοσοσφαιρίνες) είναι άγνωστο [45].

Η συμβολή της βασικής έρευνας και της σύγχρονης τεχνολογίας στην καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών που διέπουν την περικαρδίτιδα και η εξατομικευμένη επιρρέπεια στις υποτροπές μπορεί να επηρεάσει και να τροποποιήσει δυνητικά την τρέχουσα πρακτική μας στην αντιμετώπιση ασθενών με πολλαπλές υποτροπές [46, 47].

Βιβλιογραφία

1. Imazio, M., et al., Colchicine for pericarditis: hype or hope? Eur Heart J, 2009. 30(5): p. 532-9.
2. Papageorgiou, N., et al., Colchicine for prevention and treatment of cardiac diseases: A meta-analysis. Cardiovasc Ther, 2017. 35(1): p. 10-18.
3. Chen, K., et al., Teaching an Old Dog New Tricks: Colchicine in Cardiovascular Medicine. Am J Cardiovasc Drugs, 2017. 17(5): p. 347-360.
4. Imazio, M., et al., Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. Circulation, 2005. 112(13): p. 2012-6.
5. Adler, Y. and P. Charron, The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J. 36(42): p. 2873-4.
6. Imazio, M., et al., Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. Arch Intern Med, 2005. 165(17): p. 1987-91.
7. Imazio, M., et al., Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. Ann Intern Med. 155(7): p. 409-14.
8. Imazio, M., et al., Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 383(9936): p. 2232-7.
9. Imazio, M., A. Brucato, and Y. Adler, A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. N Engl J Med. 370(8): p. 781.
10. Imazio, M., et al., Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. JAMA. 312(10): p. 1016-23.
11. Imazio, M., et al., COlchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J. 31(22): p. 2749-54.
12. Meurin, P., et al., Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Heart. 101(21): p. 1711-6.
13. Chen, K., et al., Teaching an Old Dog New Tricks: Colchicine in Cardiovascular Medicine. Am J Cardiovasc Drugs. 17(5): p. 347-360.
14. Papageorgiou, N., et al., Colchicine for prevention and treatment of cardiac diseases: A meta-analysis. Cardiovasc Ther. 35(1): p. 10-18.
15. Imazio, M., et al., Colchicine for the prevention of pericarditis: what we know and what we do not know in 2014 - systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014. 15(12): p. 840-6.
16. Lazaros, G., et al., Untying the Gordian knot of pericardial diseases: A pragmatic approach. Hellenic J Cardiol, 2016. 57(5): p. 315-322.
17. Imazio, M., et al., Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. Nat Rev Cardiol, 2016. 13(2): p. 99-105.
18. Lazaros, G., C. Vlachopoulos, and C. Stefanadis, Idiopathic recurrent pericarditis: searching for Ariadne's thread. Hellenic J Cardiol, 2009. 50(5): p. 345-51.
19. Wessler, J.D., et al., The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. J Am Coll Cardiol, 2013. 61(25): p. 2495-502.
20. Adler, Y., et al., 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. 68(12): p. 1126.

21. Rodriguez de la Serna, A., et al., Colchicine for recurrent pericarditis. Lancet, 1987. 2(8574): p. 1517.
22. Guindo, J., et al., Recurrent pericarditis. Relief with colchicine. Circulation, 1990. 82(4): p. 1117-20.
23. Spodick, D.H., Colchicine therapy of recurrent pericarditis. Circulation, 1991. 83(5): p. 1830-1.
24. Adler, Y., et al., Usefulness of colchicine in preventing recurrences of pericarditis. Am J Cardiol, 1994. 73(12): p. 916-7.
25. Millaire, A., et al., Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. Eur Heart J, 1994. 15(1): p. 120-4.
26. Cacoub, P., et al., [Efficacy of colchicine in recurrent acute idiopathic pericarditis]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2000. 93(12): p. 1511-4.
27. Artom, G., et al., Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. Eur Heart J, 2005. 26(7): p. 723-7.
28. Finkelstein, Y., et al., Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. Herz, 2002. 27(8): p. 791-4.
29. Imazio, M., A. Brucato, and Y. Adler, A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. N Engl J Med, 2014. 370(8): p. 781.
30. Imazio, M., et al., A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. N Engl J Med, 2013. 369(16): p. 1522-8.
31. Imazio, M., et al., Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. Ann Intern Med, 2011. 155(7): p. 409-14.
32. Imazio, M., et al., Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet, 2014. 383(9936): p. 2232-7.
33. Imazio, M., et al., COlchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J, 2010. 31(22): p. 2749-54.
34. Imazio, M., et al., Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. JAMA, 2014. 312(10): p. 1016-23.
35. Imazio, M. and F. Gaita, Colchicine for postoperative pericardial effusions: not the magic bullet for all kind of pericardial diseases! Heart, 2015. 101(21): p. 1693-4.
36. Meurin, P., et al., Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Heart, 2015. 101(21): p. 1711-6.
37. Imazio, M., et al., Meta-analysis of randomized trials focusing on prevention of the postpericardiotomy syndrome. Am J Cardiol, 2011. 108(4): p. 575-9.
38. Alam, M., et al., Impact of colchicine on pericardial inflammatory syndromes--an analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol, 2012. 161(1): p. 59-62.
39. Imazio, M., et al., Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. Heart, 2012. 98(14): p. 1078-82.
40. Alabed, S., et al., Colchicine for pericarditis. Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): p. CD010652.
41. Briasoulis, A. and L. Afonso, Prevention of pericarditis with colchicine: an updated meta-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015. 16(2): p. 144-7.
42. Agarwal, S.K., et al., Effectiveness of colchicine for the prevention of recurrent pericarditis and post-pericardiotomy syndrome: an updated meta-analysis of randomized clinical data. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2015. 1(2): p. 117-25.
43. Raval, J., et al., The Role of Colchicine in Pericarditis--A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Trials. Heart Lung Circ, 2015. 24(7): p. 660-6.
44. Li, Y.L., et al., Colchicine in addition to conventional therapy for pericarditis recurrence : An update meta-analysis. Herz, 2016. 41(7): p. 630-638.
45. Brucato, A., et al., Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. JAMA, 2016. 316(18): p. 1906-1912.
46. Vasileiou, P., et al., Interleukin-8 as a predictor of acute idiopathic pericarditis recurrences. A pilot study. Int J Cardiol, 2014. 172(3): p. e463-4.
47. Lazaros, G., et al., The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. Cardiology, 2011. 118(1): p. 55-62.

Περίπτωση συμπιεστικής **περικαρδίτιδας**

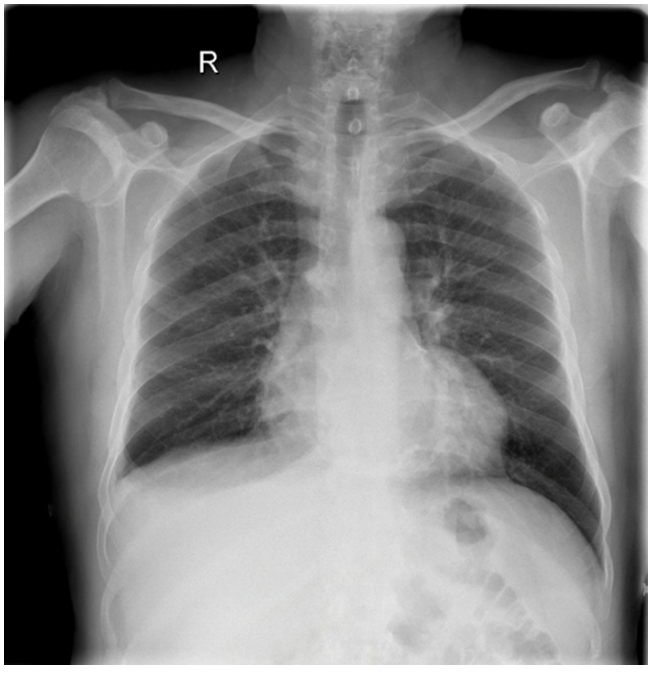
Παναγιώτης Τόλης, Κωνσταντίνος Αζναουρίδης, Γεωργία Βογιατζή, Ελευθέριος Τσιάμης, Δημήτριος Τούσουλης
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

Constrictive pericarditis

P. Tolis, K. Aznaouridis, G. Vogiatzi, E. Tsiamis, D. Tousoulis
1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Η συμπιεστική περικαρδίτιδα αποτελεί μια σπάνια αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Το περικάρδιο παρομοιάζεται ως σκληρό κέλυφος που περιβάλλει δεξιές και αριστερές κοιλότητες και επηρεάζει τη πλήρωση τους οδηγώντας σε σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και συμπτώματα αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Συχνά δε η κατάσταση αυτή ξεφεύγει της κλινικής διάγνωσης.

Ασθενής 63 ετών με ιστορικό πνευμονικής φυματίωσης προ 30ετών, καπνίσματος, αρτηριακή υπέρταση και ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό για καρδιαγγειακή νόσο προσήλθε αιτιώμενος δύσπνοια προσπαθείας με χαρακτήρες ορθόπνοιας (NYHA II-III) προοδευτικά επιδεινούμενη από διμήνου, οιδήματα κάτω άκρων και χωρίς συμπτωματολογία στηθάγχης, αισθήματος παλμών και συγκοπής. Από την αντικειμενική εξέταση ο ασθενής είναι ύψους 180εκ. και βάρους 80κιλών (BMI=24,7kg/m2), ΑΠ=130/80mmHg, σφύξεις: 70/min. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώθηκε κολπικός πτερυγισμός με αναλογία 4:1. Από το αναπνευστικό σύστημα: ήπια επικρουστική αμβλύτητα δεξιού κάτω λοβού με συνοδό μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στην ακρόαση. Από το κυκλοφορικό σύστημα: S1, S2 ρυθμικοί ευκρινείς χωρίς πρόσθετους ήχους, διάταση σφαγίτιδων, σημείο KUSSMAUL θετικό, ηπατοσφαγιτιδικό σημείο θετικό και περιφερικά οιδήματα.

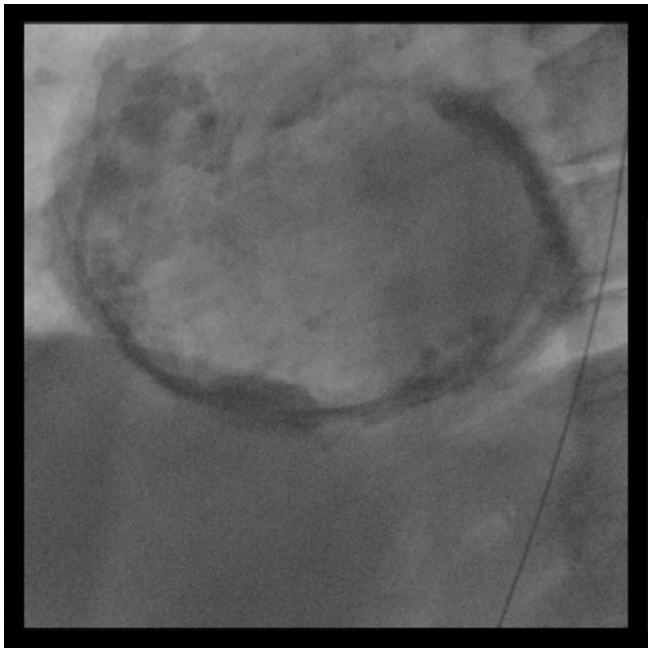


. Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος στην οπισθιοπροσθια προβολή διαπιστώνεται καρδιοθωρακικός δείκτης εντός φυσιολογικών ορίων και μικρή πλευριτική συλλογή δεξιά

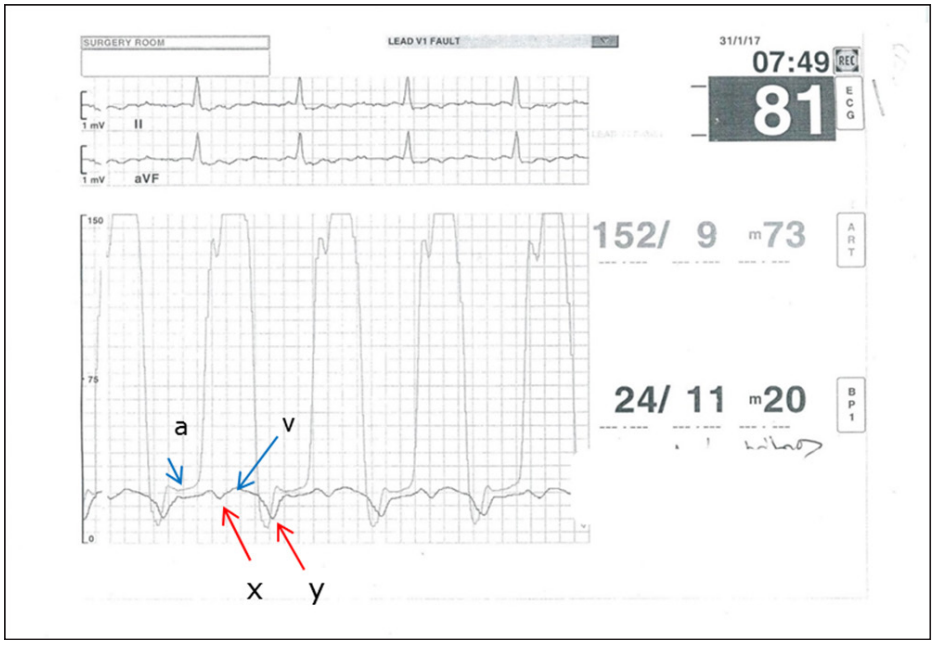
Αλληλογραφών συγγραφέας: Κωνσταντίνος Αζναουρίδης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα 11527, Ελλάδα. Τηλέφωνο: +30 693 219 2060; Φαξ: +30 213 2089521; e-mail: conazna@yahoo.com

Corresponding author: Konstantinos Aznaouridis, 1st Cardiology Department, Athens Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokration Hospital, Vasilissis Sofias 108, Athens 11527, Greece. Tel: +30 693 219 2060; fax: +30 213 2089521; e-mail: conazna@yahoo.com

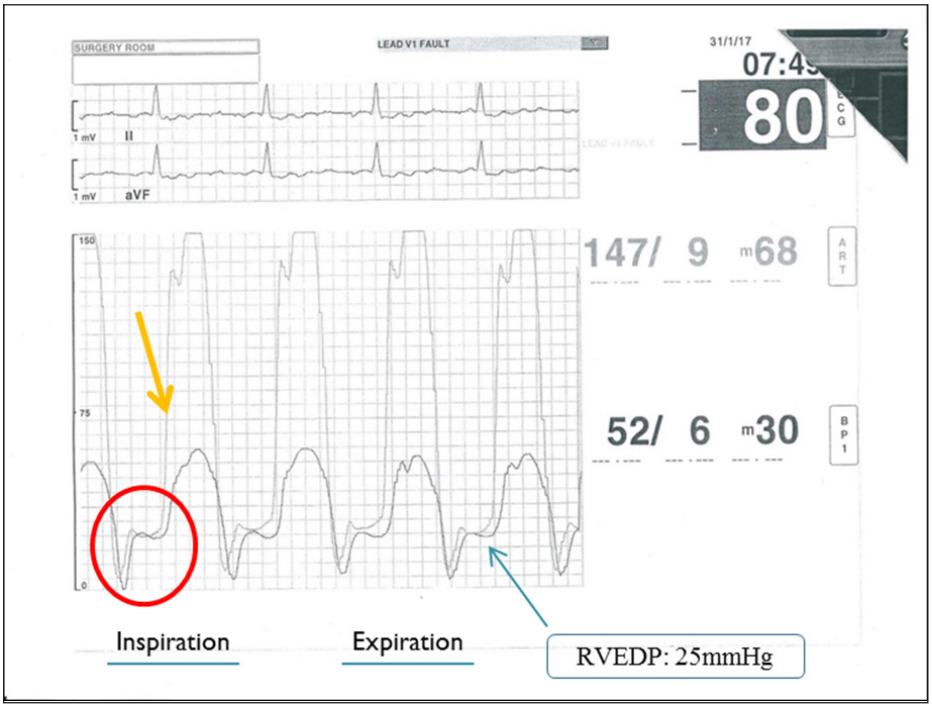
Εικόνα 2. Ακτινογραφία θώρακα πλάγια προβολή φαίνεται η ασβέστωση του περικαρδίου που μοιάζει με άκαμπτο - ανένδοτο κέλυφος "egg shell" like (βέλη) .



Εικόνα 3. Ακτινοσκόπηση. Ασβέστωση του περικαρδίου καθώς και ο περιορισμός στη διαστολή που αναδεικνύει το άκαμπτο περικάρδιο



Εικόνα 4 βλέπουμε ταυτόχρονη καταγραφή των πιέσεων του δεξιού κόλπου και της αριστερής κοιλίας. Επιδεικνύεται μορφολογία dip–plateau στη καταγραφή της αριστερής κοιλίας, ενώ από τη καταγραφή του δεξιού κόλπου παρατηρείται βαθύ κύμα x και ταχεία κάθοδος του y με μορφολογία κυματομορφής τύπου Μ. Παρατηρούνται αυξημένες πιέσεις στο δεξιό κόλπο και εξίσωση των πιέσεων του δεξιού κόλπου και της αριστερής κοιλίας.



Εικόνα 5. Ταυτόχρονη καταγραφή των πιέσεων της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Παρατηρείται στη διαστολή αύξηση και εξίσωση της πίεσης της δεξιάς κοιλίας με της αριστερής (διαφορά <5mmHg), η εικόνα dip – plateau (σημείο τετραγωνικής ρίζας) δεξιάς-αριστερής κοιλίας, η τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας είναι μεγαλύτερη από το 1/3 της τελοσυστολικής πίεσης δεξιάς κοιλίας (RVEDP > 1/3 RVESP) και τέλος η αλληλεξάρτηση των πιέσεων των κοιλιών κατά την αναπνοή, όπου κατά την εισπνοή έχουμε αύξηση της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας και μείωση της πίεσης της αριστερής κοιλίας (discordance).

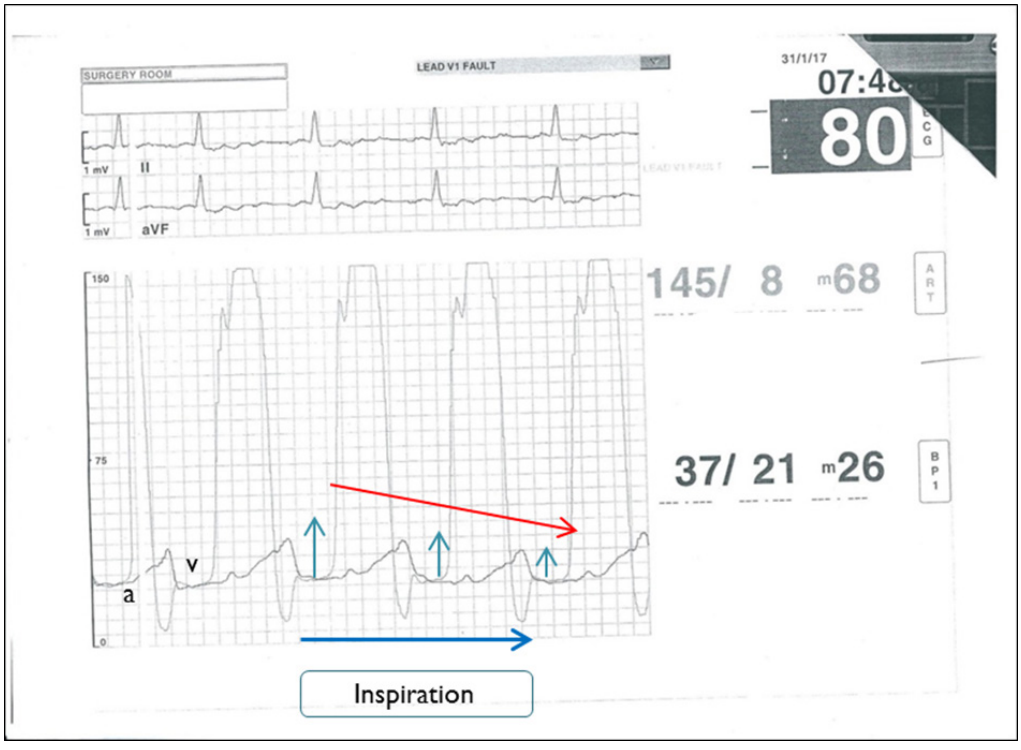
Από τον εργαστηριακό έλεγχο δεν έχουμε παθολογικά ευρήματα. Από την ακτινογραφία θώρακος στην οπισθιοπροσθια προβολή διαπιστώνεται καρδιοθωρακικός δείκτης εντός φυσιολογικών ορίων και μικρή πλευριτική συλλογή δεξιά (εικόνα 1). Ενώ στην πλάγια προβολή φαίνεται η ασβέστωση του περικαρδίου που μοιάζει με άκαμπτο - ανένδοτο κέλυφος "egg shell" like (εικόνα 2) .

Έγινε στεφανιογραφία και δεξιός καθετηριασμός του ασθενούς. Στην ακτινοσκόπηση ανερεύθηκε επίσης η ασβέστωση του περικαρδίου καθώς και ο περιορισμός στη διαστολή που αναδεικνύει το άκαμπτο περικάρδιο (εικόνα 3). Ο καρδιακός καθετηριασμός ανέδειξε τις αιμοδυναμικές διαταραχές που οφείλονται στη συμπιεστική περικαρδίτιδα.

Στην εικόνα 4 βλέπουμε ταυτόχρονη καταγραφή των πιέσεων του δεξιού κόλπου και της αριστερής κοιλίας. Επιδεικνύεται μορφολογία dip–plateau στη καταγραφή της αριστερής κοιλίας, ενώ από τη καταγραφή του δεξιού κόλπου παρατηρείται βαθύ κύμα x και ταχεία κάθοδος του y με μορφολογία κυματομορφής τύπου M. Παρατηρούνται αυξημένες πιέσεις στο δεξιό κόλπο και εξίσωση των πιέσεων του δεξιού κόλπου και της αριστερής κοιλίας. Στην εικόνα 5 έχουμε ταυτόχρονη καταγραφή των πιέσεων της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Παρατηρείται στη διαστολή αύξηση και εξίσωση της πίεσης της δεξιάς κοιλίας με της αριστερής (διαφορά <5mmHg), η εικόνα dip – plateau (σημείο τετραγωνικής ρίζας) δεξιάς-αριστερής κοιλίας, η τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας είναι μεγαλύτερη από το 1/3 της τελοσυστολικής πίεσης δεξιάς κοιλίας (RVEDP > 1/3 RVESP) και τέλος η αλληλεξάρτηση των πιέσεων των κοιλιών κατά την αναπνοή, όπου κατά την εισπνοή έχουμε αύξηση της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας και μείωση της πίεσης της αριστερής κοιλίας (discordance). Στην εικόνα 6 φαίνονται οι αλλαγές κατά τη διαστολή στη κλίση πίεσης μεταξύ πίεσης ενσφήνωσης και πίεσης αριστερής κοιλίας (αυξημένη πίεση ενσφήνωσης, μεταβολές με την αναπνοή, εξίσωση πιέσεων). Ο ασθενής έκανε περικαρδιεκτομή χωρίς μετεγχειρητικές επιπλοκές και βελτίωση της κλινικής του εικόνας.

Συζήτηση

Η συμπιεστική περικαρδίτιδα αποτελεί μια σπάνια αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Το περικάρδιο παρομοιάζεται ως σκληρό κέλυφος που περιβάλλει δεξιές και αριστερές κοιλότητες και επηρεάζει τη πλήρωση τους οδηγώντας σε σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και συμπτώματα αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Η πραγματική επίπτωση της νόσου δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί. Περίπου 0,5% των ασθενών με ιογενή περικαρδίτιδα θα μεταπέσει σε συμπιεστική ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 20% σε περιπτώσεις βακτηριακής περικαρδίτιδας ή φυματιώδους αιτιολογίας [1, 2]. Η ασβέστωση του περικαρδίου είναι πιο εμφανής στη πλάγια λήψη, παρατηρείται στο 27% των ασθενών με συμπιεστική περικαρδίτιδα, ωστόσο η απουσία της δεν αποκλείει τη πάθηση. Ο καρδιακός



Εικόνα 6. φαίνονται οι αλλαγές κατά τη διαστολή στη κλίση πίεσης μεταξύ πίεσης ενσφήνωσης και πίεσης αριστερής κοιλίας (αυξημένη πίεση ενσφήνωσης, μεταβολές με την αναπνοή, εξίσωση πιέσεων).

καθετηριασμός δίδει πολύτιμες πληροφορίες για την επιβεβαίωση και τη διαφορική διάγνωση της νόσου. Η συσχέτιση αυτή (discordance) μεταξύ των πιέσεων της αριστερής και δεξιάς κοιλίας έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (>90%) για τη διάγνωση της συμπιεστικής περικαρδίτιδας και στη διαφορική διάγνωση από περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (concordance συστολικών πιέσεων δεξιάς –αριστερής κοιλίας κατά την εισπνοή). Το δεύτερο πιο ειδικό χαρακτηριστικό είναι οι αλλαγές κατά την αναπνοή στη κλίση πίεσης κατά τη διαστολή μεταξύ πίεσης ενσφήνωσης και πίεσης αριστερής κοιλίας [3-5].

Βιβλιογραφία

1. Imazio, M., et al., Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. Circulation, 2011. 124(11): p. 1270-5.
2. Adler, Y., et al., 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J, 2015. 36(42): p. 2921-2964.
3. Imazio, M., et al., Medical therapy of pericardial diseases: part II: Noninfectious pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2010. 11(11): p. 785-94.
4. Welch, T.D., et al., Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. Circ Cardiovasc Imaging, 2014. 7(3): p. 526-34.
5. Talreja, D.R., et al., Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(3): p. 315-9.

Θέματα ειδικότητας καρδιολογίας
Θέματα πολλαπλής επιλογής

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2017

Ερώτηση 1

Σε ασθενή με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας οι ακόλουθες μετρήσεις έγιναν: Ογκος παλμού δια της μιτροειδούς βαλβίδας 80cc/beat, όγκος παλμού δια της αορτικής βαλβίδας 140 cc/beat, TVI της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας 100cm. Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας ειναι:

Α. μικρού βαθμού
Β. μετρίου βαθμού
Γ. σοβαρού βαθμού
Δ. Δεν μπορεί να καθορισθεί

Ερώτηση 2

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου με το stressecho?

Α Η διφασική απάντηση αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την ανάδειξη βιωσιμότητας μυοκαρδίου.
Β. Η συνεχής βελτίωση της συστολικής αποδοσης των δυσλειτουργούντων τμημάτων χαρακτηρίζει το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunned myocardium).
Γ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων αποτελεί τον καλύτερο προβλεπτικό δείκτη βελτίωσης της συστολικης αποδοσης μετά την επαναιμάτωση.
Δ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων σημαινει παρουσία σημαντικής νόσου στο επικαρδιακό αγγείο που αιματώνει την περιοχή.

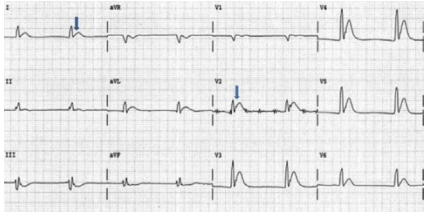
Ερώτηση 3

Ποια εκ των κατωτέρω αποτελούν ηλεκτροκαρδιογραφικα κριτηρια υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας?

Α. Δείκτης Sokolow-Lyon: SV1 + RV5 ή RV6 > 35mm
Β. Δείκτης Cornell: RaVL + SV3 > 28mm στους άντρες ή > 20mm στις γυναίκες
Γ. Τροποποιημένος δείκτης Cornell: RaVL<10 mm
Δ. Ατελές ή πλήρες block δεξιού σκέλους

Ερώτηση 4

Τα κάτωθι βελη δείχνουν



Α. Την πρώιμη αναπόλωση
Β. Ανάσπαση ST
Γ. Εικόνα προσθιοπλαγίου τοιχωματος
Δ. Βράχυνση του QT ως επι υπερασβεστιαιμίας

Ερώτηση 5

Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας

1. Με βάσει την υπερηχογραφική μελέτη μειωση του κλασματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
2. Μείωση του GLS>15% της βασικής τιμής
3. Αύξηση της τροπονίνης
4. Αύξηση του BNP
5. Δεν επηρεάζεται η τροπονίνη και το BNP

Ερώτηση 6

Υπερηχογραφικά κριτήρια σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας

1. Ακτίνα της PISA (PISAradius) >7mm
2. Ακτίνα της PISA (PISAradius)> 9mm
3. Vena contracta>7mm
4. Ε ταχύτητα>1cm/sec

Ερώτηση 7

Νόσος του Fabry. Επιλέξτε τη λάθος πρόταση:

1. Είναι φιλοσύνδετη διαταραχή του μεταβολισμού
2. Παρατηρούνται υψηλά επίπεδα α-γαλακτοσιδάσης
3. Η νόσος έχει πλήρη έκφραση στους άνδρες
4. Η διαφορική διάγνωση γίνεται κυρίως από την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Ερώτηση 8

Η εκτιμηση της βαρυτητας της στενωσης της αορτικης βαλβιδας με την υπερηχογραφικη μελετη επηρεαζεται από

Α. Την παρουσια μικρης ανεπάρκειας της μιτροειδους βαλβιδας
Β. Την παρουσια αρτηριακής υπερτασης
Γ. Το μεγεθος της αορτικης ριζας
Δ. Την παρουσια σιγμοειδους διαμορφωσης του μεσοκοιλιακου διαφραγματος

Ερώτηση 9

Σε περιπτώσεις στένωσης αορτικής βαλβίδας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η καλύτερη μελέτη για να αναδείξει την βαρύτητα της στένωσης είναι

1. καρδιακός καθετηριασμός
2. φαρμακευτική δοκιμασία φόρτισης με δοβουταμίνη
3. διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
4. σπινθηρογράφημα με θάλλιο

Ερώτηση 10

Αυξημένα επίπεδα BNP παρατηρούνται σε:

Α. Αριστερή καρδιακή ανεπαρκεια
Β. Νεφρική ανεπάρκεια
Γ. Χρόνια πνευμονική καρδία
Δ. Πρωτοπαθης πνευμονική υπερταση

Ερώτηση 11

Για την αρρυθμιογόνο μυοκαρδιοπάθεια/ δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας ισχύουν τα κάτωθι:

Α. Κληρονομική νόσος σε πλεον του 50% των περιπτωσεων
Β. Αποδιδεται σε μεταλλάξεις των δεσμοσωματων του μυοκαρδίου
Γ. Η νόσος επεκτείνεται από τις υπενδοκαρδιακές στις υποεπικαρδιακές στιβαδες
Δ. Κυμα <ε> ειδικό της νόσου

Ερώτηση 12

Κριτηρια για να θεωρηθει ο ασθενης με NSTEMI υψηλού κινδυνου και να οδηγηθεί στο αιμοδυναμικό εργαστηριο

GRACE score>140
Δυναμικές αλλαγες του ΗΚΓ οσον αφορα το ST διαστημα
Αιμοδυναμική ασταθεια ασθενούς
Προηγούμενη PCI.

Ερώτηση 13

Ο κινδυνος της πνευμονικής εμβολής στην εγκυμοσυνη ειναι μεγαλύτερος

Α. Στο πρωτο τριμηνο
Β. Στο δευτερο τριμηνο
Γ. Στο τριτο τριμηνο
Δ. Στο τριτο τριμηνο και στις 6 εβδομαδες μετα τον τοκετο

Ερώτηση 14

Τα πλέον συνηθη επείγοντα καρδιολογικά συμβάματα σε ογκολογικούς ασθενείς είναι:

Α. ο καρδιακός επιπωματισμός
Β. Η πνευμονική εμβολή
Γ. Τα θρομβοεμβολικά φαινόμενα
Δ. αρρυθμίες

Ερώτηση 15

Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά για την νοσο Kawasaki?

Α. Η παθηση αφορα κυρίως παιδια ηλικίας μικρότερης των 5 ετών
Β. Αποτελεί την κύρια αιτία ισχαιμικής καρδιοπαθειας στα παιδια.
Γ. Η θεραπεία μειωνει το ποσοστό των ανευρυσματων στα στεφανιαία αγγεια στο 3-5%.
Δ. Η θεραπεία δεν έχει καμια επιπτωση στην εμφάνιση των ανευρυσματων στα στεφανιαία αγγεία.

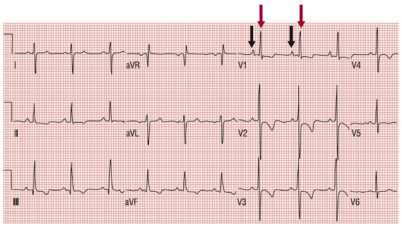
Ερώτηση 16

Ποια εκ των κατωθι είναι σωστα για το κύμα U?

Α. Εμφανίζεται πιο συχνα στις απαγωγες των άκρων
Β. Εμφανίζεται πιο συχνα στις προκάρδιες απαγωγές
Γ. Μπορεί να αυξηθεί το μέγεθος του σε υποκαλιαιμία
Δ. Δεν επηρεαζεται απο τα επιπεδα καλιου

Ερώτηση 17

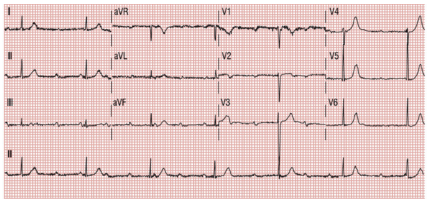
Τι ισχύει για το κάτωθι ΗΚΓ?



Α. Φυσιολογικο ΗΚΓ
Β. Το υψηλό κύμα P και υψηλό κύμα R στην V1 παριστά υπερτροφια της δεξιάς κοιλίας
Γ. RBBB
Δ. Straintης αριστερής κοιλίας

Ερώτηση 18

Το κάτωθι ΗΚΓ δείχνει:



Α. Πρωτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με σημαντική παράταση του PR
Β. 2ΟΥ βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό
Γ. Πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό
Δ. Φλεβοκομβική βραδυκαρδία

Ερώτηση 19

Καταστασεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αυξημενη τιμή της τροπονίνης

Α. Ταχυαρρυθμιες
Β. Βραδυακαρδίες
Γ. Σήψη
Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια

Ερώτηση 20

Ποια εκ των κατωτέρω συμβάλλουν στην διάγνωση του οξέως αορτικού συνδρόμου?

Η τροπονίνη
Τα D-Dimers
Διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
Αξονική Τομογραφία θώρακα

Ερώτηση 21

Στην κατηγορία ΙΙΙ των αντιαρρυθμικών κατά Vaughan-Williams ανήκουν όλα τα παρακάτω εκτός από ένα.

α. σοταλόλη
β. δοφετιλίδη
γ. προκαϊναμίδη
δ. αμιωδαρόνη

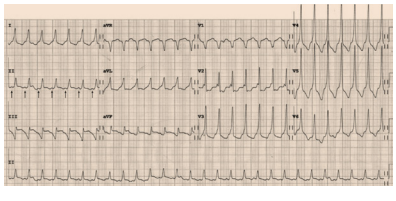
Ερώτηση 22

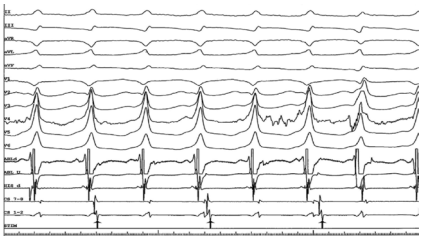
Η επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενή με το παρακάτω ΗΚΓ 12 απαγωγών περιλαμβάνει:

α. Μόνον φαρμακευτική αντιμετώπιση
β. Αγγειοπλαστική
γ. Προσωρινή βηματοδότηση
δ. α+β
ε. β+γ

Ερώτηση 23

70 ετών άνδρας με ιστορικό παλαιού εμφράγματος και το παρακάτω ΗΚΓκατά τη διάρκεια ταχυκαρδίασυποβάλλεται σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη κατά την οποία προκαλείται η κλινική του ταχυκαρδία.

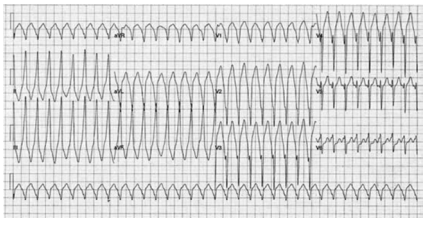




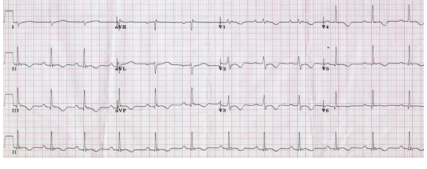
Τα βέλη στο κάτω μέρος, στο κανάλι του στεφανιαίου κόλπου δείχνουν τα κολπικά κύματα.
Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό:
Πρόκειται για:
α. κομβική ταχυκαρδία από επανείσοδο με αλλοδρομία
β. ταχυκαρδία με δεμάτιο
γ. κοιλιακή ταχυκαρδία

Ερώτηση 24

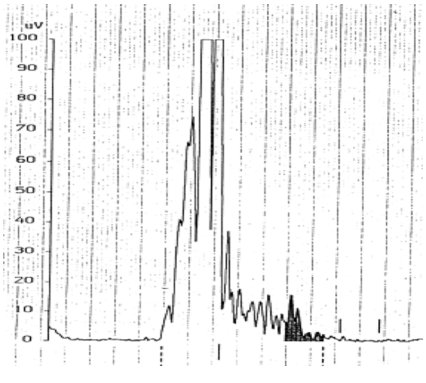
Αθλητής 19 ετών διερευνάται για ταχυκαρδία με διευρυσμέναQRS μετά από έντονη άσκηση .



Το ΗΚΓ του σε φλεβοκομβικό ρυθμό



Το συμψηφιστικό του ΗΚΓ (SAECG)

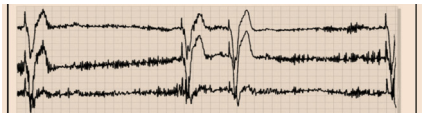


filter (fQRS = 165 ms, LAS = 106 ms, RMS = 4 μV).

Η επικρατέστερη διάγνωσηείναι
Ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία από το χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας
Κοιλιακή ταχυκαρδία με υπόστρωμα αρρυθμιογόνο δυσπλασία δεξιάς κοιλίας
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με αλλοδρομία ή προδιέγερση

Ερώτηση 25

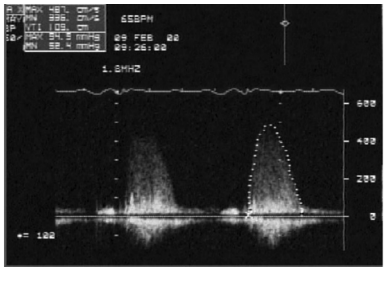
Ασθενής με κολπική μαρμαρυγή και VVIβηματοδότη από 7 ετίασεμφανίζει προσυγκοπτικά επεισόδια που αναπαράγονται κατά την άρση του αντίστοιχου με τον βηματοδότη άνω άκρου με την παρακάτω ΗΚΓ απεικόνιση.



Ποιά είναι η δυσλειτουργία του βηματοδότη:
α. Αδυναμία σύλληψης
β. Υπεραίσθηση
γ. Υποαίσθηση
δ. Μετακίνηση ηλεκτροδίου
ε. Εξάντληση γεννήτριας

Ερώτηση 26

75 ετών άνδρας με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας NYHA III εμφανίζει φύσημα γνωστό για πολλά έτη το οποίο δεν έχει διερευνηθεί ποτέ. Κατά την κλινική εξέταση η ΑΠ είναι 134/86mmHgκαι η ΚΣ 70bpm, φυσιολογική JVP, καρωτιδικός σφυγμός λεπτός και καθυστερημένος, S1 κφ, S2 ελαττωμένος, τραχύσυστολικό φύσημα 3/6 δεξιά ψηλά παραστερνικά, crescendo. Κατά τη διαθωρακικήυπερηχογραφική μελέτη η απεικόνισητουDopplerέδειξεμεαngradient στην αορτική βαλβίδα, 52mmHg, Peakvelocity 4,8m/sec.



Ποιό από τα παρακάτω είναι σωστό να συστήσετε για την αντιμετώπιση του:
α. Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδος
β. Συντηρητική αντιμετώπιση
γ. Αιμοδυναμική εκτίμηση της βαρύτητας της στένωσης
δ. ΤΟΕ

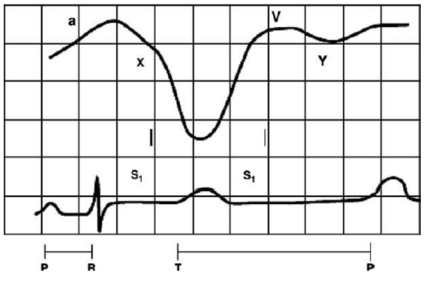
Ερώτηση 27

40 ετών άνδρας εκτιμάται για φύσημα. Με την παρακάτω ακτινογραφία θώρακος ποιά είναι η πιθανότερη διάγνωση:

α. Μεσοκολπική επικοινωνία με σύνδρομο Eisenmenger
β. Στένωση μιτροειδούς
γ. Ανοικτός αρτηριακός πόρος
δ. Ανωμαλία Ebstein
ε. Διγλώχινα αορτική βαλβίδα

Ερώτηση 28

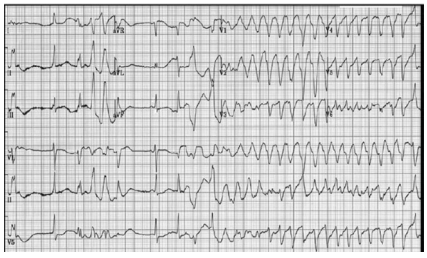
Ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση σε ασθενή με δύσπνοια και την παρακάτω καταγραφή πίεσης στο δεξιό κόλπο



α. Καρδιακός επιπωματισμός
β. Σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινος
γ. Συμπιεστική περικαρδίτιδα
δ. Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

Ερώτηση 29

15 ετών κορίτσι παρουσιάζει συγκοπτικό επεισόδιο και το παρακάτω ΗΚΓ.



Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό για την καταγεγραμμένη αρρυθμία.

α. Συνοδεύεται πάντα με οργανικό υπόστρωμα

β. Μπορεί το υπόστρωμα της να είναι κληρονομικό ή να προκαλείται από φάρμακα

γ. Η αμιωδαρόνη είναι το φάρμακο εκλογής

δ. Η βηματοδότηση δεν βοηθάει στην αντιμετώπιση της

Ερώτηση 30

Το σύνδρομο βηματοδότη περιλαμβάνει εκπλώσεις αιμοδυναμικής διαταραχής σε ασθενείς με βηματοδότη. Ποιο από τα παρακάτω δεν είναι σωστό:

α. Υπάρχει αναστολή της βηματοδότησης από αλληλοαναίρεση

β. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αδυναμία, συγκοπή, καρδιακή ανεπάρκεια

γ. Η κοιλιακή βηματοδότηση είναι ασύγχρονη με την κολπική συστολή

δ. Δεν υφίσταται επί κολπικής μαρμαρυγής σε VVIβηματοδότηση

Ερώτηση 31

Κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις σχετικά με τα ακροαστικά ευρήματα της μιτροειδούς βαλβίδας είναι σωστή εκτός από:

α) Η κλαγγή διανοίξεως είναι ένας πρώιμα διαστολικός ήχος.

β) Ένα μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ του δεύτερου καρδιακού τόνου (A2) και της κλαγγής διανοίξεως συνεπάγεται σοβαρή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας.

γ) Σε κολπική μαρμαρυγή, το διάστημα μεταξύ του δεύτερου καρδιακού τόνου (A2) και της κλαγγής διανοίξεως ποικίλει ανάλογα με το μήκος κύκλου της αρρυθμίας.

δ) Η κλαγγή διανοίξεως δημιουργείται από την ταχεία αναστροφή της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς στην αριστερά κοιλία.

ε) Η παρουσία της κλαγγής διανοίξεως υποδηλώνει ότι η πρόσθια γλωχίνα της μιτροειδούς βαλβίδας είναι κινητή.

Ερώτηση 32

Όλες οι παρακάτω καταστάσεις προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής εκτός από:

α) Θυρεοτοξίκωση.

β) Σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας.

γ) Νόσος beri-beri της καρδιάς.

δ) Κύηση.

ε) Αναιμία.

Ερώτηση 33

Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο ασθενούς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδος διαπιστώνεται χρόνος υποδιπλασιασμού της πίεσης της διαμιτροειδικής ροής (PHT) 250 m/sec. Το υπολογιζόμενο στόμιο της βαλβίδας που προκύπτει είναι:

α) 1.2 cm2.

β) 1.0 cm2.

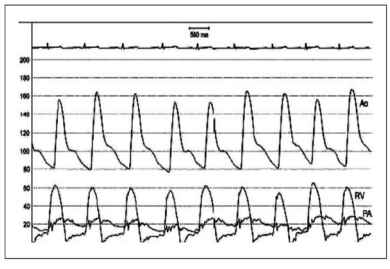
γ) 0.88 cm2.

δ) 0.66 cm2.

ε) 0.5 cm2.

Ερώτηση 34

Ποια είναι η διάγνωση από την παρακάτω καταγραφή:



α) Ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας.

β) Στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας.

γ) Ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας.

δ) Στένωση της πνευμονικής βαλβίδας.

ε) Στένωση της αορτικής βαλβίδας.

Ερώτηση 35

Νόσος Fabry: ποιο από τα παρακάτω δεν ισχύει;

α) Παρατηρούνται υψηλά επίπεδα της α--γαλακτοσιδάσης.

β) Η νόσος έχει πλήρη έκφραση στους άνδρες.

γ) Είναι φυλοσύνδετη διαταραχή του μεταβολισμού.

δ) Η διαφορική διάγνωση γίνεται κυρίως από την υπερτροφική μυο-καρδιοπάθεια και την αμυλοείδωση.

ε) Προκαλεί χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες.

Ερώτηση 36

Ένας άνδρας 55 χρονών με προσθετική μηχανική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς προσέρχεται με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Το INR είναι 3 και η στεφανιογραφία έδειξε ολική απόφραξη του προσθίου κατιόντα. Πριν τη διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής ποιο από τα παρακάτω θα πρέπει να γίνει;

α) Χορήγηση abciximab.

β) Καμία επιπρόσθετη χορήγηση αντιπηκτικού.

γ) Ενδοφλέβια έγχυση ηπαρίνης.

δ) Υποδόρια χορήγηση ενοξαπαρίνης.

ε) Χορήγηση μπιβαλιρουδίνης.

Ερώτηση 37

Ένας 35χρονος άντρας με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης προσέρχεται στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία με αναπνευστική δυσχέρεια και αφού διασωληνώθηκε η αρτηριακή πίεση του είναι 73/48 mmHg, οι σφύξεις του 130/λεπτό και ο αναπνευστικός ρυθμός του είναι 20 αν/λεπτό. Μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ (μονάδα εντατικής θεραπείας), και έγινε δεξιός καθετηριασμός με καθετήρα Swan-Ganz. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι έχουν ως εξής:

1) πίεση του δεξιού κόλπου (RA) 22 mmHg ,

2) πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PA) 20/10 mmHg,

3) καρδιακή παροχή (CO) 3.5 L /min/m2 ,

4) πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) 12 mmHg, και

5) συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR) 1.690 dyne/sec/cm5.
Ποια είναι η διάγνωσή σας;

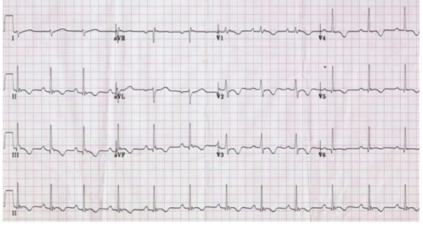
α) Πνευμονική εμβολή.
β) Καρδιογενής καταπληξία.
γ) Οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας.
δ) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
ε) Υποογκαιμική καταπληξία.

Ερώτηση 38

Σε stress echo με δοβουταμίνη διφασική απάντηση σε ένα ή περισ-σότερα τμήματα σημαίνει:
α. Ισχαιμία του τμήματος.
β. Έμφραγμα του τμήματος.
γ. Φυσιολογική απάντηση στη δοβουταμίνη.
δ. Ισχαιμία και βιωσιμότητα του τμήματος.
ε. Ακαθόριστο αποτέλεσμα

Ερώτηση 39

Μια 38χρονη γυναίκα προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών για δύο επεισόδια συγκοπής τις προηγούμενες 24 ώρες, ενώ έκανε οικιακές εργασίες. Ο σύζυγός της που ήταν μάρτυρας αναφέρει απώλεια συνείδησης για 30 sec χωρίς πρόδρομα συμπτώματα ή σπασμούς. Το ατομικό και το οικογενειακό της ιστορικό ήταν ελεύθερο. Από την κλινική εξέτασή της η αρτηριακή πίεση είναι 110/60mm Hg και η καρδιακή συχνότητα 62 σφ/λεπτό. Η εξέταση από όλα τα συστήματα ήταν φυσιολογική. Το ΗΚΓ/μα απεικονίζεται παρακάτω. Το υπερηχογράφημα καρδιάς ήταν φυσιολογικό. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Ποιο είναι το επόμενο βήμα για την αντιμετώπιση της ασθενούς;



α) Holter καρδιακού ρυθμού για 24 ώρες.
β) Παρακολούθηση καρδιακού ρυθμού για 14 ημέρες με ειδικό Holter.
γ) Πραγματοποίηση ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης για πρόκληση αρ-ρυθμίας.
δ) Πραγματοποίηση μαγνητικής καρδιάς (MRI).
ε) Επανεκτίμηση σε περίπτωση υποτροπής.

Ερώτηση 40

Ποιο από τα παρακάτω αιμοδυναμικά ή ηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά δεν απαντάται στην συμπιεστική περικαρδίτιδα;
α) Παράδοξος σφυγμός.
β) Συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας > 60 mmHg.
γ) Εξίσωση δεξιών - αριστερών κοιλιακών πιέσεων πλήρωσης.
δ) Προεξέχουσα κάθοδος του κύματος y στη φλεβική πίεση.
ε) Αυξημένο πάχος περικαρδίου.

ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ (ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2017)

Θέμα 1
α) Νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες στην περιφερική αρτηριακή νόσο.Τι αλλάζει;
Β) Παραβαλβιδικές διαφυγές βαλβίδων: Διάγνωση και σύγχρονη αντιμετώπιση

Θέμα 2
α) Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα και κολπική μαρμαρυγή - Θεραπευτική αντιμετώπιση
β) Αντιμετώπιση ογκολογικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Θέμα 3
α) Συνήθη εξωκαρδιακά αντικειμενικά ευρήματα κλινικής εξέτασης με την επισκόπιση σχετιζόμενα με καρδιακή νόσο .
β) Περιγραφή των κυμματομορφών της σφαγίτιδας.

Θέμα 4
Α) Είδη βιοαπορροφήσιμων stents. Πότε χρησιμοποιούνται και ποια τα προβλήματα;
Β) Αγγειοπλαστική στελέχους: Πότε και με ποιες τεχνικές;

Θέμα 5
α) Διαφορές των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων μεταξύ οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος, οξείας περικαρδίτιδος και καλοήθους πρώιμης αναπόλωσης.
Β) Τι είναι το σημείον Spodick και ποια τα κριτήρια Sbarbossa;

Θέμα 6
Αρτηρίτιδα Takayasu: αιτιοπαθογένεια, κλινικές εκδηλώσεις, διαγνωστικά κριτήρια και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Θέμα 7
Αίτια, κλινικά - ηχωκαρδιογραφικά και αιμοδυναμικά ευρήματα της χρόνιας σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδος. Θεραπευτικές επιλογές.

Θέμα 8
α) Ευρήματα κλινικής εξέτασης σε:
1) κοιλιακές ταχυκαρδίες
2) οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
3) οξύ πνευμονικό οίδημα
β) Φάρμακα που προκαλούν προαρρυθμία μέσω παράτασης QT.

Θέμα 9
Κλινικές καταστάσεις και προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή.Πως πετυχαίνουμε τροποποίηση των προδιαθεσικών παραγόντων.

Θέμα 10
α) Ενδείξεις εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη μετά από διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδος.
β) Ενδείξεις αμφικοιλιακήςβηματοδότησης.

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2018

Ερώτηση 1

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής στα κάτωθι σύνδρομα είναι:

1. Στο σύνδρομο Long-QT 5-10%
2. Brugadasyndrome 10-20 %
3. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια 5-15%
4. Αρρυθμιογενή δεξιά κοιλία με VTs>40%

Ερώτηση 2

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής στην εγκυμοσύνη

1. Η ηλεκτρική ανάταξη μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε σταδιο της εγκυμοσύνης και συστήνεται σε αιμοδυναμική αστάθεια (ένδειξη IC)
2. Τα NOACS μπορεί να χορηγηθούν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης
3. Τα NOACS αντενδείκνυται να χορηγηθούν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

Ερώτηση 3

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για το LCZ696:

1. Περιέχει μόνο την Βαλσαρτάνη
2. Συνδυάζει την Βαλσαρτάνη και αναστολέα νεπριλισίνης
3. Αποτελεί αναστολέα μόνο της νεπριλισίνης

Ερώτηση 4

Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας

1. Με βάσει την υπερηχογραφική μελέτη μειωση του κλασματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
2. Μείωση του GLS>15% της βασικής τιμής
3. Αύξηση της τροπονίνης
4. Αύξηση του BNP
5. Η τροπονίνη και το BNP παραμένουν πάντα σε φυσιολογικά επίπεδα

Ερώτηση 5

Σε ασθενή με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες μετρήσεις: Όγκος παλμού δια της μιτροειδους βαλβιδα 80cc/beat, όγκος παλμού δια της αορτικής βαλβίδας 140 cc/beat, TVI της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας 100cm. Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας είναι:

1. Μικρού βαθμού
2. Μετρίου βαθμού
3. Σοβαρού βαθμού
4. Δεν μπορεί να καθοριστεί

Ερώτηση 6

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να συνοδεύεται με:

1. Ανωμαλίες στεφανιαίων αρτηριών
2. Στένωση ισθμού αορτής
3. Μεσοκολπική επικοινωνία
4. Τίποτα από τα παραπάνω

Ερώτηση 7

Ακτινογραφία θώρακος επί στένωσης ισθμού της αορτής

1. Σημεία διάτασης της αριστερής κοιλίας
2. Το σημείο ¨3¨ στην περιοχή του αορτικού τόξου λόγω έκφυσης της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας και μεταστενωτικής διάτασης της αορτής
3. Οδόντωση του κάτω μέρους των πλευρών
4. α + γ
5. β + γ

Ερώτηση 8

Ποια εκ των κατωτέρω συμβάλλουν στην διάγνωση του οξέως αορτικού συνδρόμου?

1. Η τροπονίνη
2. Τα D-Dimers
3. Διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
4. Αξονική Τομογραφία θώρακα

Ερώτηση 9

Υπερηχογραφικά κριτήρια σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας

1. Ακτίνα της PISA (PISAradius) >7mm
2. Ακτίνα της PISA (PISAradius)> 9mm
3. Vena contracta>7mm
4. Ε ταχύτητα>1cm/sec

Ερώτηση 10

Νόσος του Fabry. Επιλέξτε τη λάθος πρόταση:

1. Είναι φιλοσύνδετη διαταραχή του μεταβολισμού
2. Παρατηρούνται υψηλά επίπεδα α-γαλακτοσιδάσης
3. Η νόσος έχει πλήρη έκφραση στους άνδρες
4. Η διαφορική διάγνωση γίνεται κυρίως από την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και την αμυλοείδωση.

Ερώτηση 11

Εκφύλιση της βιολογικής προσθετικής βαβδίδας παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς

Α. Με συστηματικά φλεγμωνώδη νοσήματα
Β. Με χρόνια νεφρικής νόσο
Γ. Ασθενείς <60 ετών
Δ. Κανένα από τα ανωτέρω

Ερώτηση 12

Η θεραπευτική δοση του fondaparinuxστην πενυμονική εμβολή είναι:

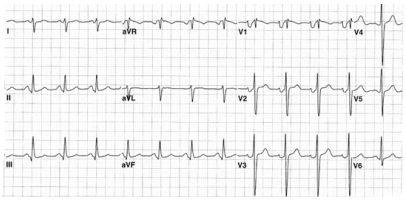
Α. 5mg για σωματικό βάρος<50kg (μια φορά ημερησίως)
Β. 7.5 mgανεξάρτητα του βάρους (μια φορά ημερησίως)
Γ. 10mg για σωματικό βάρος >100kg (μια φορά ημερησίως)
Δ. 10 mgγια σωματικό βάρος >100kg(δυο φορές ημερησίως)

Ερώτηση 13

Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή στην οξεία φάση της πνευμονικής εμβολής μπορεί να είναι:

A. Rivaroxaban 15mg δυο φορες ημερησιως για 3 εβδομάδες και στην συνέχεια 20mg ημερησίως
B. Apixaban 10mg δυο φορές ημερησίως για 10 ημέρες και στην συνέχεια 5mg δυο φορές ημερησίως
Γ. Dabigadran 150 mgδυο φορές ημερησίως ανεξάρτητα αν λαμβάνει βεραπαμίλη ο ασθενής
Δ. Δεν έχουν ένδειξη τα νεώτερα αντιπηκτικά στην πνευμονική εμβολή

Ερώτηση 14
Η πιο πιθανή διάγνωση στο κάτωθι ΗΚΓ είναι



A. Πνευμονική εμβολή
B. Οπίσθιο έμφραγμα μυοκαρδίου
Γ. Σοβαρή στένωση μιτροειδους βαλβίδας
Δ. Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβιδας

Ερώτηση 15
Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που εμφανίζεται η ενδοπροθετική θρομβωση, ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά?
A. Οξεία, όταν εμφανίζεται το πρώτο 24ωρο μετά την τοποθέτηση.
B. Οξεία όταν εμφανίζεται τα 3 πρωτα 24ωρα μετά την τοποθέτηση.
Γ. Υποξεία, όταν εμφανίζεται μετά το πρωτο 24ωρο και μέχρι 30 ημέρες από την τοποθέτηση
Δ. Οψιμη, όταν εμφανίζεται μετά τον πρώτο χρόνο.

Ερώτηση 16
Η δραστική δόση της προπαφενόνης για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής είναι
a. 300-600mg
b. 450-600 mg
c. 600-800mg
d. 500-800 mg

Ερώτηση 17
Το συνδρομο μετα περικαρδιοτομή εμφανίζεται σε
A. 5% των περιπτωσεων
B. 10%
Γ. 20-30%
Δ. <5%

Ερώτηση 18
Για τον καθορισμό του EuroSCORE συμπεριλαμβανονται οι κάτωθι παράγοντες:
A. Η ηλικία
B. Η χρόνια πνευμονική νόσος με την χρήση βρογχοδιασταλτικών ή κορτιζόνης
Γ. Παλαιο έμφραγμα μυοκαρδίου
Δ. Επηρεασμενη η συστολικη απόδοση της αριστερής κοιλίας
Ε. Συστολική υπερταση με συστολική πίεση στην πνευμονική >40mmHg

Ερώτηση 19
Ποια εκ των κατωθι είναι χαρακτηριστικά της σοβαρής ανεπαρκειας μιτροειδους βαλβιδας?
A. Venacontracta>0.7cm
B. Συστολικη αναστροφη στις πνευμονικες φλεβες
Γ. Παλιδρομουν όγκος >40ml/παλμό
Δ. Παλινδρομούν κλασμα >30%

Ερώτηση 20
Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά για την κολχικίνη?
A. Είναι φάρμακο με αντιμιτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
B. Η πιο συχνη ανεπιθυμητη ενέργεια είναι η δυσανεξία από το πεπτικο
Γ. Χορηγειται σε εγκυμοσύνη
Δ. Δεν αντενδεικνυται σε ηπατική ανεπάρκεια

Ερώτηση 21
Ένα κορίτσι ηλικίας 16 ετών εισήχθη στη στεφανιαία μονάδα μετά από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η ασθενής αφυπνίσθηκε για να απαντήσει σε μια τηλεφωνική κλήση και ξαφνικά κατέρρευσε, διαπιστώθηκε ότι ήταν σε κοιλιακή μαρμαρυγή και απινιδώθηκε επιτυχώς με ένα shock. Από το οικογενειακό ιστορικό της αναφέρεται για μια αδελφή που πέθανε ξαφνικά στην ηλικία των 20 ετών. Με βάση την παραπάνω παρουσίαση της ασθενούς ποιος αναμένεται να είναι ο πιο πιθανός γονότυπος για τον παρουσιαζόμενο φαινότυπο του συνδρόμου μακρού QT ;

α) Σύνδρομο μακρού QT 1.
β) Σύνδρομο μακρού QT 2.
γ) Σύνδρομο μακρού QT 3.
δ) Το σύνδρομο Jervell και Lange - Nielsen.
ε) Σύνδρομο Romano-Ward.

Ερώτηση 22
Ποιά από τις ακόλουθες προτάσεις σχετικά με τον παράδοξο σφυγμό είναι σωστές;
α) Κατά την εισπνοή παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα μια μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μέχρι 15mmHg.
β) Για τον ακριβή προσδιορισμό του παράδοξου σφυγμού απαιτείται αιματηρή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.
γ) Ο παράδοξος σφυγμός στον καρδιακό επιπωματισμό συνήθως συνο-δεύεται από το σημείο Kussmaul.
δ) Ο παράδοξος σφυγμός είναι απίθανο να υπάρχει σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας ακόμη και με παρουσία καρδιακού επιπωματισμού.
ε) Ο παράδοξος σφυγμός είναι συχνός σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποφρακτικού τύπου.

Ερώτηση 23
Όλες οι ακόλουθες προτάσεις είναι αληθείς εκτός από:
α) Κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της καρδιακής παροχής είναι ο καρδιακός ρυθμός και ο όγκος παλμού της

αριστερής κοιλίας.
β) Το μυοκάρδιο προσλαμβάνει σχεδόν το μέγιστο του οξυγόνου από το αίμα σε ηρεμία, έτσι ώστε ο κορεσμός του οξυγόνου στο στεφανιαίο κόλπο είναι <40%.
γ) Κατά τη διάρκεια της έντονης άσκησης, η κατανάλωση του οξυγόνου μπορεί να αυξηθεί έως και 18 φορές.
δ) Η μέγιστη πρόσληψη του οξυγόνου και ο αναερόβιος ουδός όπως υπολογίζεται με τις καρδιοπνευμονικές δοκιμασίες άσκησης είναι αναπαραγώγιμες όταν υπολογίζονται ημέρες ή και εβδομάδες χωριστά.
ε) Υπολογιζόμενη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου 20mL/min/kg στη δοκιμασία κόπωσης υποδεικνύει σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια και πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ερώτηση 24

Το ΗΚΓ/μα στο παρακάτω σχήμα είναι συμβατό με όλες τις παρακάτω διαγνώσεις εκτός από:

α) Θραύση της μόνωσης του ηλεκτροδίου.
β) Υπερκαλιαιμία.
γ) Αποκόλληση του ηλεκτροδίου από το ενδοκάρδιο.
δ) Χαλάρωση της βίδας που σταθεροποιεί το ηλεκτρόδιο στη γεννήτρια.
ε) Επικείμενη εξάντληση της μπαταρίας.

Ερώτηση 25

Μια γυναίκα ηλικίας 57 ετών προσέρχεται στο καρδιολογικό ιατρείο αναφέροντας από εξαμήνου κόπωση, απώλεια βάρους και περιόδους ταχυκαρδίας, ερυθρότητας και διάρροιες. Από την κλινική εξέταση: ακρόαση πνευμόνων χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα, ακανόνιστο σφυγμό, διατεταμένες σφαγίτιδες με προεξέχον κύμα v και α, ολοσυ-στολικό φύσημα αριστερά παραστερνικά και περιφερικό οίδημα. Είναι απύρετη. Ποια είναι η πιθανή αιτία πάθησής της;
α) Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.
β) Καρκινοειδές σύνδρομο.
γ) Ανωμαλία Ebstein.
δ) Χρόνια πνευμονική εμβολή.
ε) Φαιοχρωμοκύτωμα.

Ερώτηση 26

Σε υποτροπή περικαρδίτιδας θεραπεία εκλογής αποτελεί:
α) Η κορτιζόνη.
β) Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.
γ) Ο συνδυασμός κολχικίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για 3 μήνες.
δ) Ο συνδυασμός κολχικίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για 6 μήνες
ε) Ο συνδυασμός κορτιζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για 3μήνες.

Ερώτηση 27

Ένα 16χρονο αγόρι προσέρχεται σε εσάς μετά από ένα ηλεκτρο-καρδιογράφημα που του έγινε για προαθλητικό έλεγχο το οποίο έχει εικόνα προδιέγερσης. Ποιο είναι το επόμενο βήμα στην εκτίμησή του;
α) Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος και κατάλυση του δεματίου.
β) Εμπειρική θεραπεία με β-αναστολέα.
γ) Δεν χρειάζεται περαιτέρω εκτίμηση.
δ) Υπερηχογράφημα.
ε) Τίποτα από τα παραπάνω.

Ερώτηση 28

Ποιά από τα παρακάτω είναι σωστό για τη χρήση των αμινογλυκοσιδών στη θεραπεία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας;
α) Σε μικροοργανισμούς ανθεκτικούς στην πενικιλλίνη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες.
β) Βοηθά στην αντιμετώπιση πιο "προβληματικών" μικροοργανισμών.
γ) Απαιτεί τον έλεγχο των επιπέδων τους μία φορά/εβδομάδα.
δ) Πρέπει να χορηγούνται μία φορά την ημέρα (μικρότερη νεφροτοξικότητα).
ε) Όλα τα παραπάνω.

Ερώτηση 29

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και χαμηλού χειρουργικού κινδύνου προτείνεται χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας σε όλες τις παρακάτω περιπτώσεις εκτός από:
α) Πολύ σοβαρού βαθμού αορτική στένωση με μέγιστη ταχύτητα (Vmax) > 5.5 m/s.
β) Σοβαρού βαθμού ασβέστωση της βαλβίδας και ρυθμός εξέλιξης αυτής Vmax > 0.5 m/s/έτος.
γ) Σημαντικά αυξημένα επίπεδα BNP (>τριπλάσια από το κανονικό για την ηλικία και διορθωμένα με βάση το φύλο) επιβεβαιωμένα σε επανα-λαμβανόμενες μετρήσεις χωρίς άλλη αιτιολογία.
δ) Σοβαρού βαθμού πνευμονική υπέρταση (συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας σε ηρεμία >60mmHg επιβεβαιωμένη με επεμβατική μέτρηση) χωρίς άλλη αιτιολογία.
ε) Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή σε χειρουργική επέμβαση ανιούσης αορτής ή άλλης βαλβίδας.

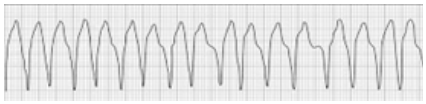
Ερώτηση 30

Ποιό από τα παρακάτω χημειοθεραπευτικά φάρμακα έχει συσχετισθεί με τη μικρότερη τοξικότητα στην συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας;
α) Δοξορουβικίνη.
β) Κυκλοφωσφαμίδη.
γ) Πακλιταξέλη.
δ) Επιρουβικίνη.
ε) Καρφιλζομίμπη.

Ερώτηση 31

Ασθενής 45ετών με ιστορικό αισθήματος παλμών από την εφηβική ηλικία, προσέρχεταιστο Τμήμα Επειγόντων επείγοντα με ταχυκαρδία από 3ώρου

χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση.



Φέρει μαζί του το παρακάτω ΗΚΓ 12 απαγωγών:

Η επείγουσα θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει
A. δακτυλίτιδα
B. προκαϊναμίδη
C. βεραπαμίλη
D. DCshock

Ερώτηση 32

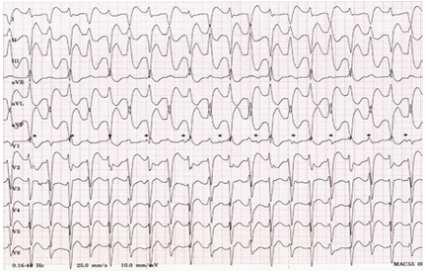
Στο LQTS τι δεν ισχύει από τα παρακάτω:
A. Οι β-αποκλειστές είναι φάρμακο εκλογής στο LQT1, LQT2, LQT3
B. Οι β-αποκλειστές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στο LQT3
C. Ηβηματοδότηση μπορεί να είναι χρήσιμη στο LQT3
D. Ο εμφυτεύσιμοσαπινιδωτής είναι θεραπεία εκλογής όταν ο ασθενής με LQTS παρουσιάσει αποτραπέντα αιφνίδιο θάνατο

Ερώτηση 33

Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος σχετικά με το σύνδρομο Brugada
A. Η κορυφή της δεξιάς κοιλίας έχει αναγνωρισθεί ως η αιτία των ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών και της αρρυθμικής δραστηριότητας
B. Ο χώρος εξόδου της δεξιάς κοιλίας έχει αναγνωρισθεί ως η αιτία των ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών και της αρρυθμικής δραστηριότητας
C. Οι ανωτέρω εκδηλώσεις αποδίδονται κυρίως στην από το Itoελεγχόμενη φάση 1 και το επικαρδιακόnotchτουδυναμικού δράσης.

Ερώτηση 34

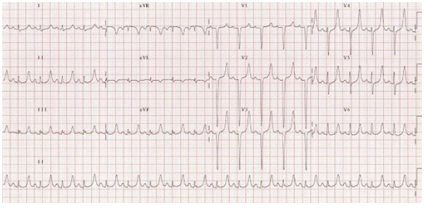
Η παρακάτω ΗΚΓ εικόνα μπορεί να απαντάται σε όλες τις παρακάτω καταστάσεις εκτός από μία.



A. Υπερασβεστιαιμία
B. Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία
C. Δηλητηρίαση με δακτυλίτιδα

Ερώτηση 35

Το παρακάτω ΗΚΓ υποδηλώνει:



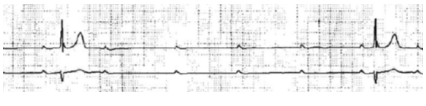
A. Ισχαιμία μυοκαρδίου
B. Φυσική παραλλαγή
C. Υπερκαλιαιμία
D. Υποκαλιαιμία

Ερώτηση 36

Ποιός από τους παρακάτω ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχει CHA2DS2-VAScscore2?
A. Γυναίκα 70 ετών με υπέρταση
B. Άνδρας 60ετών με σακχαρώδη διαβήτη
C. Άνδρας 80 ετών με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
D. Άνδρας 70 ετών με προηγούμενο έμφραγμα και καρδιακή ανεπάρκεια
E. Άνδρας 70 ετών με υπέρταση

Ερώτηση 37

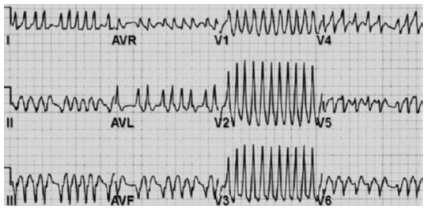
Κατά τη διάρκεια Holter ρυθμού καταγράφηκε το παρακάτω στιγμιότυπο. Ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός. Ποια η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση.



A. ICD
B. Εμφυτεύσιμοςκαταγραφέαςρυθμού
C. Προγραμματισμός για νέα Holterκαταγραφή και κλινική συνεκτίμηση
D. Εμφύτευση διπλοεστιακού βηματοδότη
E. Εμφύτευση μονοεστιακού βηματοδότη

Ερώτηση 38

Άνδρας 45 ετών εμφανίζεται στο τμήμα επειγόντων με ζάλη και αίσθημα παλμών. Η ΑΠ είναι 110/80mmHg. Προηγούμενο ιστορικό ελεύθερο. Σαν αρχική θεραπεία ποιά θα επιλέγατε ως ποιο ενδεδειγμένη.



A. Αδενοσίνη
B. Β-αποκλειστή
C. Προκαϊναμίδη
D. Διλτιαζέμη
E. Αμιωδαρόνη

Ερώτηση 39

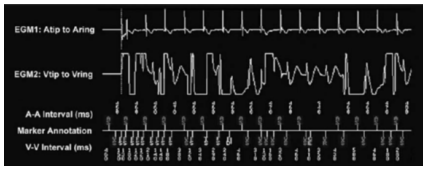
Αθλητής 20 ετών υγιής μέχρι τώρα κατά τη διάρκεια αγώνα tennisπέφτει στο έδαφος αιφνίδια μετά από πρόσκρουση της μπάλλας στο θώρακα. Βρίσκεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή από τον ιατρό αγώνα.Ποιά η πιθανότερη διάγνωση.

A. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
B. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
C. Διαυλοπάθεια
D. Commotio cordis
E. Takotsumbo

Ερώτηση 40

Κατά τη διάρκεια ελέγχου διπλοεστιακούαπινιδωτήγια αναφερόμενη εκφόρτισησε άνδρα 75 ετών, ο οποίος εμφυτεύθηκε προ 3 ετών λόγω εμμένουσας μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια με ΚΕ 30%, καταγράφονται τα παρακάτω. Ποια η

πιθανότερη διάγνωση:



Α. Απρόσφορη εκφόρτισηλογωπαροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής
Β. Πρόσφορη εκφόρτιση λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας
C. Πρόσφορη εκφόρτιση λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής
D. Θραύση απινιδωτικού ηλεκτροδίου
Ε. Τίποτε από τα ανωτέρω

ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2018

Θέμα 1
Α)Ποιες οι μονοπολικές, οι διπολικές προκάρδιες απαγωγές του ΗΚΓ και ποιες οι συμπληρωματικές; Τι καταγράφουν και τι αξιολογούν;
Β) Τι είναι το κύμα U; Ποια η κλινική σημασία του;

Θέμα 2
Α) Σημαντικότεροι βιοδείκτες στην αθηροσκλήρωση και σταθερή στηθάγχη. Ποια η κλινική σημασία τους;
Β)Διαφορές στην σύσταση της αθηρωματικής πλάκας μεταξύ διάβρωσης (erosion) και ρήξεως (rupture)

Θέμα 3
Α) Σιωπηλή Κολπική μαρμαρυγή: Διάγνωση θεραπεία και πρόγνωση
Β) Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες. Στρατηγική κατάλυσης.

Θέμα 4
Α)Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια.
Β) Κατηγορίες ινοτρόπων στην Καρδιακή Ανεπάρκεια. Τρόπος δράσεως, δοσολογία και ενδείξεις χορηγήσεως.

Θέμα 5
Α) Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.
Β) Σύνδρομο Eisenmerger: ορισμός, κλινικά χαρακτηριστικά, εργαστηριακές εξετάσεις και αντιμετώπιση.

Θέμα 6
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιογενής καταπληξία: αιτιολογία, ταξινόμηση και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Θέμα 7
Α) Εγχειρήσεις Bentall, Blalock-Taussig, Corridor, Dor, Fontan Ross και Maze: τι είναι και σε ποιές παθήσεις πραγματοποιούνται.
Β) Αίτια επίκτητης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας με παράταση του QTc.

Θέμα 8
Α) Νευροκαρδιογενής συγκοπή. Ορισμός, επίπτωση, νεότερα θεραπευτικά μέτρα
Β) Εμφυτεύσιμες συσκευές παρακολούθησης ρυθμού βρόγχου: Περιγραφή,Ενδείξεις.

Θέμα 9
Α) Μεσοκοιλιακήεπικοινωνία. Τύποι, φυσικά σημεία, ευρήματα καρδιακού καθετηριασμού, αντιμετώπιση.
Β) Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία. Αίτια, Κλινικές εκδηλώσεις, Αντιμετώπιση.

Θέμα 10
Οξεία ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδος: Αιτια, διάγνωση, θεραπεία.

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018

Ερώτηση 1
Ποιά εν των κάτωθι είναι λάθοσγια την παράδοξη σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας?
Α. Μπορεί να οφείλεται στην παρουσία σοβαρής ανεπαρκειας της μιτροειδιους βαλβίδας
Β. Χαρακτηρίζεται από μικρή κοιλία με σημαντική υπερτροφία των τοιχωμάτων
Γ. Συνηθως αφορα ηλικιωμένες γυναίκες
Δ. Χαρακτηριζεται από διατεταμενη αριστερη κοιλία με επηρεασμενη συστολική λειτουργία

Ερώτηση 2
Ποια εκ των κατωτερω είναι σωστά για την διαστολικη λειτουργία της αριστερης κοιλίας:
Α. Ο λόγος Ε/e' μεγαλύτερος του 15 συνηγορεί για αυξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.
Β. Ο λόγος Ε/e' μικρότερος το 8 συνηγορεί για φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.
Γ. Η διαφορά του ευρους του Α των πνευμονικών φλεβών-Α της διαμιτροειδικής ροής μεγαλύτερη του 30msecs συνηγορεί για φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.
Δ. Χαμηλες ταχυτητες του e'και του a' μικρότερες του 8cm/sec συνηγορουν υπερ της περιοριστικής φυσιολογίας

Ερώτηση 3
Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά:
Α. Περίπου το 50% των ασθενών με διπτυχη αορτική βλαβιδα και στένωση αορτικής βαλβιδας έχουν διαταση ανιουσας αορτής.
Β. Γυναίκες με διπτυχη αορτική βαλβιδα

και διαταση ανιουσας αορτής>50mm π΄ρεπει να οδηγηθούν στο χειρουργείο προ της εγκυμοσύνης.
Γ. Σε στένωση μιτροειδους βαλβιδος με στομιο 1.5-2cm2 επιδεινωνεται η συμπτωματολογία στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.
Δ. Η θρομβόλυση προτιμάται της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σε περιπτωσεις STEMI κατά την διαρκεια της εγκυμοσύνης.

Ερώτηση 4

Παράδοξος σφυγμός στην περικαρδίτιδα ορίζεται ως εξής:
Α. Μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης >10mmHg κατά την εισπνοή.
Β. Μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης >20mmHg κατά την εισπνοή.
Γ. Μείωση της διαστολικής πίεσης με την εισπνοή.
Δ. Παραμονή σταθερής της διαστολικής πίεσης με την εισπνοή.

Ερώτηση 5

Αιτια ανθεκτικης ή εμμενουσας υπερτασης
Α. Συγχορήγηση αγωγής με κοτρικοειδή
Β. Χρηση καφείνης
Γ. Υποογκαιμία
Δ. Χρηση ανορεξιογόνων

Ερώτηση 6

Σε ασθενή με ανεπαρκεια της αορτικής βαλβιδας οι ακολουθες μετρήσεις εγιναν: Ογκος παλμου δια της μιτροειδους βαλβιδα 80cc/beat, ογκος παλμου δια της αορτικής βαλβιδας 140 cc/beat, TVI της ανεπαρκειας της αορτικής βαλβιδας 100cm. Η ανεπαρκεια της αορτικής βαλβιδας ειναι:
Α. μικρου βαθμου
Β. μετριου βαθμου
Γ. σοβαρου βαθμου
Δ. Δεν μπορεί να καθορισθει

Ερώτηση 7

Η διπτυχη αορτική βαλβιδα μπορεί να συνοδευεται με:
Α. ανωμαλιες στεφανιαίων αρτηριών
Β. Στενωση ισθμου αορτής
Γ. Μεσοκολπική επικοινωνία
Δ. Τιποτα από τα παραπάνω

Ερώτηση 8

Τα παρακατω δεδομενα αφορουν ανδρα 72 ετων με ασβεστωση της αορτικής βαλβιδας: ταχυτητα χωρου εξοδου της αριστερης κοιλίας V1=0.8 m/sec, ταχυτητα δια της αορτικής βαλβιδος V2=4 m/sec, διαμετρος χωρου εξοδου της αριστερης κοιλίας (LVOT=2cm). Το υπολογισθεν στομιο της αορτικής βαλβιδας είναι:
Α. 0.4 cm2
Β. 0.6 cm2
Γ. 0.8 cm2
Δ 1 cm2

Ερώτηση 9

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες?
Α. Ασπιρίνη: COX-1 αναστολέας
Β. Κλοπιδογρέλη: P2Y112 αναστολέας
Γ. Τικαγρελόλη: μη αναστρεψιμος παράγοντας
Δ. Αμπσιξιμπάμπη: αναστολέας της γλυκοπρωτείνης IIb/IIIa

Ερώτηση 10

Ποιοι εκ των κατωθι αποτελούν παράγοντες αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια?
Α. Κοιλιακή ταχυκαρδία
Β. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
Γ. Πάχος μυοαρδιακου τοιχώματος>30mm
Δ. Οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου

Ερώτηση 11

Ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά?
Α. Στην αμυλοείδωση, τα ινίδια του αμυλοειδούς δεσμεύουν τη δακτυλιτιδα με κίνδυνο τοξικότητας του φαρμακου
Β. Στην αμυλοείδωση, η βεραπαμίλη και η νιφεδιπίνη θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω της συχνής προσβολής του ερεθισματαγωγού συστήματος
Γ. Στην σαρκοείδωση, κλινικά καρδιολογικές εκδηλώσεις ανιχνευονται στο 15% των περιπτωσεων.
Δ. Στην σαρκοείδωση, το μυοκάρδιο προσβάλλεται υπενδοκαρδιακά

Ερώτηση 12

Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά για την νοσο Kawasaki?
Α. Η παθηση αφορα κυρίως παιδια ηλικίας μικρότερης των 5 ετών
Β. Αποτελεί την κύρια αιτία ισχαιμικής καρδιοπαθειας στα παιδια.
Γ. Η θεραπεία μειωνει το ποσοστό των ανευρυσματων στα στεφανιαία αγγεια στο 3-5%.
Δ. Η θεραπεία δεν έχει καμια επιπτωση στην εμφάνιση των ανευρυσματων στα στεφανιαία αγγεία.

Ερώτηση 13

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου με το stressecho?
Α Η διφασική απάντηση αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την ανάδειξη βιωσιμότητας μυοκαρδίου.
Β. Η συνεχής βελτίωση της συστολικής αποδοσης των δυσλειτουργουντων τμηματων χαρακτηρίζει το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunnedmyocardium).
Γ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργουντων μυοκαρδιακών τμημάτων αποτελεί τον καλύτερο προβλεπτικό δείκτη βελτίωσης της συστολικης αποδοσης μετά την επαναιμάτωση.
Δ. Το πάχος των δυσλειτουργουντων μυοκαρδιακών τμημάτων συνεκτιμάται στην μελέτη βιωσιμότητας μυοκαρδίου

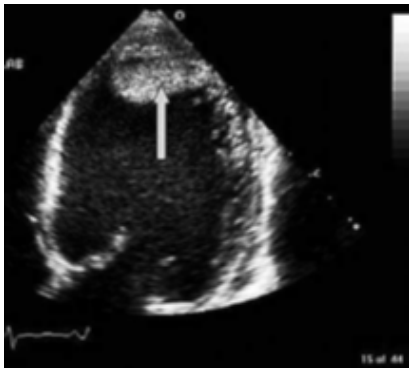
Ερώτηση 14

Ποια εκ των κατωτερω είναι σωστα για την εκτίμηση της σημαντικής στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών με την χρήση του IVUS;
Α. Ελάχιστη επιφάνεια αυλού<4mm2 (για το εγγύς τμημα των στεφανιαίων αρτηριών-LAD, LCX, RCA)
Β. Ελάχιστη επιφάνεια αυλού<6mm2 (για το εγγύς τμημα των στεφανιαίων αρτηριών)
Γ. Ελάχιστη διάμετρος <2.9mm (για το εγγύς τμημα των στεφανιαίων αρτηριών)
Δ. Ελάχιστη διάμετρος <1.8mm (για το εγγύς τμημα των στεφανιαίων αρτηριών)

Ερώτηση 15
Ο τέταρτος τόνος
Α. είναι σπάνιο εύρημα στη χρόνια ανεπάρκεια της μιτροειδούς
Β. είναι σύνηθες εύρημα στη χρόνια ανεπάρκεια της μιτροειδούς
Γ. δεν ανευρίσκεται ποτέ στην οξεία ανεπάρκεια της μιτροειδούς
Δ. τα Β+Γ είναι σωστά

Ερώτηση 16
Αυξημένα επίπεδα BNP παρατηρούνται σε:
Α. Αριστερή καρδιακή ανεπαρκεια
Β. Νεφρική ανεπάρκεια
Γ. Χρόνια πνευμονική καρδία
Δ. Πρωτοπαθης πνευμονική υπερταση

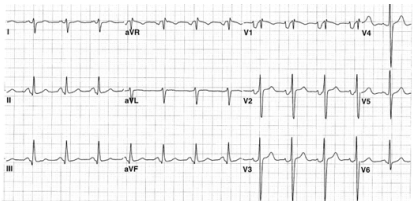
Ερώτηση 17
Το βελος στην κατωθι εικονα δειχνει:
Α. Θρομβο της κορυφης της αριστερης κοιλιας
Β. Θρομβο δεξιας κοιλίας
Γ.Θρομβο αριστερου κολπου



Ερώτηση 18
Το ΗΚΓ 12 απαγωγών κατά τη διαρκεια της εγκυμοσύνης αλλάζει. Ποιά εκ των κατωτέρω είναι σωστά
Α. Μετατώπιση του άξονα QRS στο μετωπιαίο επιπεδο
Β.Μη ειδικές αλλαγές του τμηματος ST και του κύματος Τ στο 50%.
Γ. Μη ειδικές αλλαγές του τμηματος ST και του κύματος Τ στο 4% ως 14%.
Δ. Οι δεξιόστροφες μετατοπίσεις είναι πιο συνήθεις από τις αριστερόστροφες.

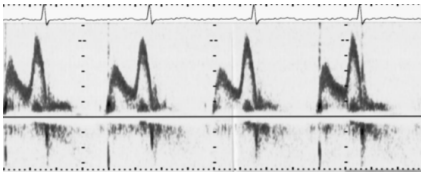
Ερώτηση 19
Εκφύλιση της βιολογικής προσθετικής βαβδίδας παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς
Α. Με συστηματικά φλεγμωνώδη νοσήματα
Β. Με χρόνια νεφρικής νόσο
Γ. Ασθενείς <60 ετών
Δ. Κανένα από τα ανωτέρω

Ερώτηση 20
Η πιο πιθανή διάγνωση στο κάτωθι ΗΚΓ είναι



Α. Πνευμονική εμβολή
Β. Οπίσθιο έμφραγμα μυοκαρδίου
Γ. Σοβαρή στένωση μιτροειδους βαλβίδας
Δ. Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβιδας

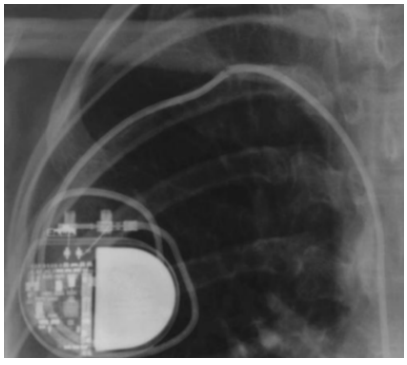
Ερώτηση 21
Ποια από τις ακόλουθες καταστάσεις σχετίζεται με το σήμα του Doppler της διαμιτροειδικής ροής που φαίνεται στο παρακάτω σχήμα;



α) Γαστρορραγία.
β) Συμπιεστική περικαρδίτιδα.
γ) Φυσιολογική γήρανση.
δ) Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια.
ε) Υπερθυρεοειδισμός.

Ερώτηση 22
Σε κάθε μία από τις παρακάτω καταστάσεις μπορεί να έχουμε έκδηλο ηλεκτροκαρδιογραφικό κύμα Q χωρίς την παρουσία εμφράγματος εκτός από:
α) Αποκλεισμός αριστερού σκέλους.
β) Διάταση αριστερής κοιλίας με οπίσθια περιστροφή της καρ-διάς.
γ) Κακή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων.
δ) Οξέωση.
ε) Σύνδρομο Wolff-Parkinson-White.

Ερώτηση 23
Το εύρημα της ακτινογραφίας θώρακος που παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα με ποιά από τις ακόλουθες μετρήσεις μπορεί να συσχετισθεί κατά τον έλεγχο του βηματοδότη;



α) Αυξημένος ουδός βηματοδότησης, υψηλή αντίσταση ηλεκτροδίου.
β) Χαμηλός ουδός βηματοδότησης, υψηλή αντίσταση ηλεκτροδίου.
γ) Αυξημένος ουδός βηματοδότησης, χαμηλή αντίσταση ηλεκτροδίου.
δ) Χαμηλός ουδός βηματοδότησης, χαμηλή αντίσταση ηλεκτροδίου.
ε) Αυξημένος ουδός βηματοδότησης, κανονική αντίσταση ηλεκτροδίου.

Ερώτηση 24
Ποια από τις ακόλουθες προτάσεις σχετικά με τη χρήση της αμιωδαρόνης για την θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών είναι σωστή;
α) Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αμιωδαρόνης είναι 6 μήνες.
β) Μεταξύ των ασθενών με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, η αμιωδαρό-νη έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τον εμφυτεύσιμο απινιδιστή για την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.
γ) Οι εναποθέσεις στον κερατοειδή αναπτύσσονται σε <10% των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία με αμιωδαρόνη για περισσότερο από 6 μήνες.
δ) Η αμιωδαρόνη μπορεί να οδηγήσει σε υπερπαραθυρεοειδισμό.
ε) Η πνευμονική τοξικότητα που προκαλείται από την αμιωδαρόνη μπορεί να αναπτυχθεί εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας.

Ερώτηση 25
Ποιά από τις ακόλουθες προτάσεις σχετικά με την στένωση του ισθμού της αορτής είναι σωστή;
α) Μετά από επιτυχή αποκατάσταση, συχνά η συστηματική υπέρταση επιμένει.
β) Η στένωση του ισθμού της αορτής είναι συχνότερη στις γυναίκες.
γ) Θωρακικό άλγος και αίσθημα παλμών είναι κοινά συμπτώματα στα μεγαλύτερα παιδιά και στους ενήλικες.
δ) Μεσοκολπική επικοινωνία είναι το συνηθέστερο καρδιακό εύρημα που συνυπάρχει με την στένωση του ισθμού της αορτής.
ε) Ένα μεσοσυστολικό φύσημα στην κοιλιακή χώρα είναι συχνό.

Ερώτηση 26
Κάθε μιά από τις παρακάτω προτάσεις σχετικά με το ανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας (LV) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) είναι σωστή εκτός από:
α) Τα ανευρύσματα συνήθως κυμαίνονται από 1 έως 8cm σε διάμετρο.
β) Τα κατώτερο-οπίσθια ανευρύσματα είναι συνηθέστερα από τα ανευρύσματα κορυφής.
γ) Η παρουσία ανευρύσματος αυξάνει τη θνητότητα σε σύγκριση με ασθενείς με παρόμοια κλάσματα εξώθησης χωρίς ανεύρυσμα.
δ) Εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος στο ΗΚΓ/μα δεν υποδηλώνει αναγκαστικά το σχηματισμό ανευρύσματος.
ε) Τα αληθή ανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας (LV) σπάνια ρήγνυνται.

Ερώτηση 27
Κάθε μιά από τις παρακάτω προτάσεις σχετικά με την χορήγηση νιτρωδών στην στεφανιαία νόσο είναι σωστή εκτός από:
α) Τα νιτρώδη προκαλούν άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.
β) Οι αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις των νιτρωδών είναι περισσότερο δραστικές στην φλεβική κυκλοφορία.
γ) Οι στεφανιαίες αρτηρίες με σημαντική αθηροσκλήρυνση συχνά διαστέλλονται μετά τη χορήγηση νιτρωδών.
δ) Απαιτείται ακέραιο ενδοθήλιο για την επαγόμενη από τα νιτρώδη αγγειοδιαστολή.
ε) Τα νιτρώδη μειώνουν την τοιχωματική τάση της αριστερής κοιλίας.

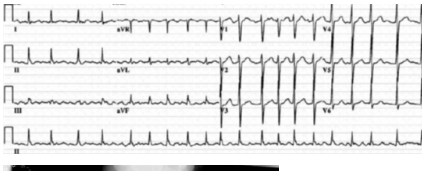
Ερώτηση 28
Ποιά από τις ακόλουθες προτάσεις σχετικά με τη φυσική εξέλιξη της αορτικής στένωσης (AS) χωρίς θεραπεία είναι αληθής;
α) Η μέση επιβίωση από την εμφάνιση συγκοπτικών επεισοδίων είναι περίπου 6 μήνες.
β) Η μέση επιβίωση από την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι περίπου 2 χρόνια.
γ) Η συγκοπή που οφείλεται σε αορτική στένωση συμβαίνει συνήθως σε ηρεμία.
δ) Ο αιφνίδιος θάνατος σε ασθενείς με αορτική στένωση συμβαίνει συνήθως σε προηγουμένως ασυμπτωματικά άτομα.
ε) Η κολπική μαρμαρυγή είναι συνήθως καλά ανεκτή σε ασθενείς με προχωρημένη αορτική στένωση.

Ερώτηση 29
Όλες οι ακόλουθες προτάσεις σχετικά με την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι σωστές εκτός από:
α) Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν φυσιολογική ή αυξημένη αρτηριακή πίεση.
β) Η μιλρινόνη δεν βελτιώνει την ενδονοσοκομειακή θνητότητα.
γ) Τα επίπεδα βαζοπρεσίνης του ορού είναι αυξημένα σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και συμβάλλουν στην υπονατριαιμία, ένας δείκτης κακής πρόγνωσης.
δ) Η τολβαπτάνη, ένας ανταγωνιστής υποδοχέων βαζοπρεσίνης, μειώνει τον κίνδυνο θανάτου και των επανεισαγωγών λόγω καρδιακής ανεπάρ-κειας.
ε) Μη επεμβατικός αερισμός σε ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα δεν μειώνει βραχυπρόθεσμα τη θνησιμότητα σε σύγκριση μόνο με την χορήγηση οξυγόνου.

Ερώτηση 30
Ποιό από τα παρακάτω είναι σωστό σχετικά με την επίδραση των φαρμάκων στο προφίλ των λιπιδίων του ορού;
α) Οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς αυξάνουν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL).
β) Τα θειαζιδικά διουρητικά μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.
γ) Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα μειώνει τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.
δ) Οι αναστολείς πρωτεάσης αυξάνουν την ολική χοληστερόλη και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.
ε) Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

Ερώτηση 31
Ποιο από τα παρακάτω δεν είναι σωστό
Α. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας παίζει σημαντικό ρόλο στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου των αγγείων
Β. Η βλάβη του γλυκοκάλυκα προκαλεί αύξηση του σακχάρου αίματος
Γ. Η εκτίμηση του γίνεται μη επεμβατικά με videοκαταγραφές τριχοειδών κάτω από τη γλώσσα.

Ερώτηση 32
Γυναίκα 85 ετών προσέρχεται στο ΤΕΠ με σοβαρή ορθόπνοια. Έχει ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης για 40 έτη. Πρόσφατο υπερηχογράφημα καρδιάς αποκάλυψε ΚΕ 65%, υπερτροφία αρ κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία. Ζωτικάσημεία: ΑΡ: 192/45mmHg, ΚΣ: 108 bpm, Αναπνοές: 34/min, Κορεσμός οξυγόνου: 86% στον αέρα, Cr: 1.4 mg/dL. Το ΗΚΓ και η α/α θώρακος παρουσιάζονται



Ποια θα είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση?
Α. Ρύθμιση ΑΠ
2. Έλεγχος ΚΣ
3. Διούρηση
4. Ανάταξη ρυθμού μετά από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς
5. Όλα τα παραπάνω
6. Τίποτε από τα παραπάνω

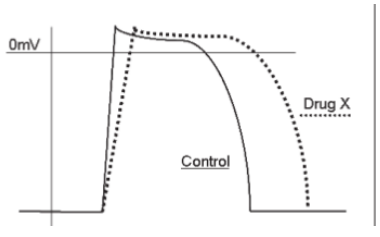
Ερώτηση 33

Εκτίμηση 45ετών άνδρα για ολοσυστολικό φύσημα με την παρακάτω ακτινογραφία

Ποιά από τα παρακάτω είναι η πιο πιθανή διάγνωση.
Α. Μεσοκολπική επικοινωνία με σύνδρομο Eisenmerger
Β. Διγλώχινα αορτική βαλβίδα
Γ. Ανοικτός αορτικός πόρος
Δ. Ανωμαλία Ebstein

Ερώτηση 34

Ποιο από τα ακόλουθα αντιαρρυθμικά φάρμακα έχει επίδραση στο δυναμικό δράσης, η οποία σκιαγραφείται στην παρακάτω εικόνα σαν φαρμακοΧ?



Δυναμικό δράσης καρδιακού κυττάρου
Α. Προαϊναμίδη
Β. Αδενοσίνη
Γ. Προπαφαινόνη
Δ. Φλεκαϊνίδη
Ε. Ξυλοκαΐνη

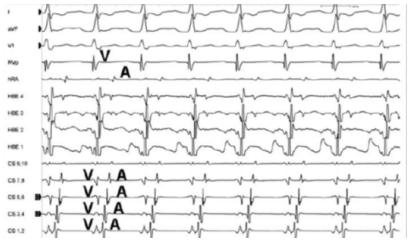
Ερώτηση 35

Ποια είναι η διάγνωση από την παρακολούθηση της διακύμανσης της ΑΠ στην κερκιδικναρτηρια και του ΗΚΓ κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

Α. περιοριστική καρδιομυοπάθεια
Β. Συμπιεστική περικαρδίτιδα
Γ. Ισχαιμική καρδιομυοπάθεια
Δ. Καρδιακός επιπωματισμός

Ερώτηση 36

Γυναίκα 38 ετών παρουσιάζει από ηλικίας 18 ετών επεισόδια ταχυκαρδίας. Το ΗΚΓ ηρεμίας είναι φυσιολογικό. Κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη προκαλείται η κλινική της ταχυκαρδία. Παρουσιάζονται απαγωγές από το ΗΚΓ επιφανείας και ενδοκάρδιες καταγραφές από το δ. κόλπο, τη δ. κοιλία, το His και τον δεκαπολικό καθετήρα του στεφανιαίου κόλπου (CS) στη διάρκεια της ταχυκαρδίας.



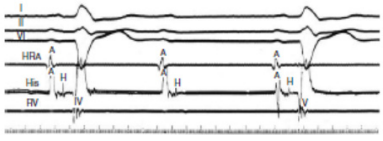
Πρόκειται για ταχυκαρδία:
Α. Κομβική από επανείσοδο ταχυκαρδία
Β. Δεσμιδική κοιλιακή ταχυκαρδία
Γ. Ορθόδρομη ταχυκαρδία με αποκεκρυμμένο αριστερό δεμάτιο
Δ.Ορθόδρομη ταχυκαρδία με αποκεκρυμμένο δεξιό δεμάτιο.

Ερώτηση 37

Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό μετά από θωρακοτομή:
Α. Μετά από επεμβάσεις θωρακοτομής είναι συχνές κοιλιακές αρρυθμίες
Β. Μετά από επεμβάσεις θωρακοτομής είναι συχνές υπερκοιλιακές αρρυθμίες
Γ. Είναι συχνοί και οι 2 τύποι αρρυθμιών.
Δ. Τίποτε από τα ανωτέρω

Ερώτηση 38

Ασθενής 68 ετών με συγκοπτικά επεισόδια, αρνητικό προηγούμενο καρδιολογικό ιστορικό και ΚΕ 55% υποβάλλεται σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Κατά την καταγραφή των βασικών ενδοκάρδιων διαστημάτων από τα ηλεκτρόδια στον δ κόλπο (RA), δ κοιλία (RV) και His έχουμε τα παρακάτω ευρήματα.



Η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι:
Α. Φαρμακευτική αγωγή
Β. Εμφύτευση απινιδωτή
Γ. Εμφύτευση βηματοδότη
Δ. τίποτε από τα παραπάνω

Ερώτηση 39

Ποιο από τα παρακάτω δεν ισχύει για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο:
Α. Προάγει θρομβώσεις σε φλέβες και αρτηρίες
Β. Σχετίζεται με επιπλοκές εγκυμοσύνης
Γ. Συνοδεύεται πάντα με διάχυτο ερυθηματώδη λύκο
Δ. Είναι επίκτητο αυτοάνοσο νόσημα

Ερώτηση 40

Ποιο από τα παρακάτω δεν ισχύει για τους αναστολείς PCSK9.
Α. Είναι μονοκλωνικά αντισώματα
Β. Είναι ενέσιμες στατίνες
Γ. Μπορεί να προκαλέσουν μυϊκά ενοχλήματα και διάσπαση της προσοχής
Δ. Ελαττώνουν δραστικά την ανθιστάμενη LDL

ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018

Θέμα 1

α.Σε ποιές καταστάσεις αναφέρεται το

σύνδρομο MINOCA (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς απόφραξη στεφανιαίων αρτηριών)
β. Σύγχρονη διαχείριση στένωσης καρωτίδων και νεφρικής αρτηρίας.

Θέμα 2
α.Διαφορές μεταξύ περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας και συμπιεστικής περικαρδίτιδας στο Echo και Αιμοδυναμικό Εργαστήριο.
β.Σύγχρονη θεραπεία σε ανθιστάμενη περικαρδίτιδα.

Θέμα 3
α.Διαφορές μεταξύ χρονίας και οξείας αορτικής ανεπάρκειας (Echo+αιμοδυναμικό εργαστήριο)
β.Ορισμός και αίτια προτριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης.

Θέμα 4
α.Βηματοδότηση στην καρδιακή ανεπάρκεια . Τι νεότερο;
β. BNP ή NT-pro BNP στην καρδιακή ανεπάρκεια . Τι επιλέγουμε και πότε;

Θέμα 5
α) Αίτια και εκλυτικοί παράγοντες καρδιογενούς και μη καρδιογενούς οξέος πνευμονικού οιδήματος. Ενδείξεις διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.
β) Χρόνιος διαχωρισμός της αορτής: ορισμός και αντιμετώπιση.

Θέμα 6
α) Κριτήρια διάγνωσης της αρρυθμιογόνου μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας.
β) Είδη και λειτουργία απολιπρωτεινών, ταξινόμηση δυσλιπιδιαμιών. Τι είναι η ομοκυστείνη και παράγοντες που την επηρεάζουν.

Θέμα 7
α) Υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαιμία και υποασβεστιαιμία: ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και θεραπευτικοί αλγόριθμοι.
β) Αίτια και αλγόριθμος αντιμετώπισης συμπτωματικής ρυθμικής βραδυκαρδίας.

Θέμα 8
Διαυλοπάθειες-Σύνδρομο μακρού QT, σύνδρομο Brugada, κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία. Διάγνωση, αντιμετώπιση.

Θέμα 9
Α. Σύνδρομο προδιέγερσης-αντιμετώπιση.
Β. Σύνδρομο κακοήθους πρώϊμηςεπαναπόλωσης. Διάγνωση, αντιμετώπιση.

Θέμα 10
Α. Μυοκαρδίτιδες. Ταξινόμηση-θεραπεία.
Β. Αίτια αναστρέψιμου πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού

Το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας της δαβιγατράνης επιβεβαιώθηκε σε μια μεγάλη προοπτική ανάλυση σε πραγματικές συνθήκες

Ίνγκελχαϊμ, Γερμανία

Στο ετήσιο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιακού Ρυθμού (EHRA 2018) παρουσιάστηκαν νέα δεδομένα από την GLORIATM-AF, μία από τις μεγαλύτερες προοπτικές, παγκόσμιες, υπό εξέλιξη μελέτες που εξετάζει τη χρήση αντιθρομβωτικών από το στόμα για την πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής.1,2 Στην μελέτη καταγραφής εξετάστηκαν οι διετείς εκβάσεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σχεδόν 5.000 ασθενών με ΚΜ στους οποίους χορηγήθηκε δαβιγατράνη. Τα αποτελέσματα της ολοκλήρωμένης μελέτης Φάσης II GLORIATM-AF,1 που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της συνεδρίας 'Τελευταίες επιστημονικές εξελίξεις: μελέτες καταγραφής', έδειξαν χαμηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας (0,97%) και εγκεφαλικών επεισοδίων (0,65%). Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την παρατεταμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαβιγατράνης και είναι απολύτως συμβατά με το προφίλ μακροχρόνιας ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε άλλα στοιχεία από πραγματικές συνθήκες, καθώς και σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Σε μία συμπληρωματική ανάλυση από τη μελέτη GLORIATM-AF2, αξιολογήθηκε η ασφάλεια της συνεχιζόμενης θεραπείας με δαβιγατράνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιαγγειακές (ΚΑ) επεμβάσεις. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου / συστηματικής εμβολής ήταν πολύ χαμηλά, δηλ. σημειώθηκε ένα επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας και ένα συστηματικό εμβολικό επεισόδιο σε 412 ΚΑ επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία με δαβιγατράνη.

Boehringer Ingelheim
Corporate Communications
Media + PR

Friederike Middeke
55216 Ingelheim/Γερμανία
Τηλ.: +49 6132 – 77 141 575
Fax: +49 6132 – 77 6601
Email: press@boehringer-ingelheim.com

www.boehringer-ingelheim.com