ΤΕΥΧΟΣ 2 - ΤΟΜΟΣ 4
ΙΟΥΛΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
ΕΚΔΟΣΗ

Σύγχρονη ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ
CURRENT cardiology

HALF SCIENCE EDITION

ISSUE 2 - VOLUME 4
JULY - DECEMBER 2018
www.currentcardiology.gr

Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΟΡΤΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΑ
60 χρόνια
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ & ΠΡΟΣΦΟΡΑΣ

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή μετά έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική. Τι νεότερο;
Π. Φουντουλάκης, Α. Αντωνόπουλος, Ε. Οικονόμου, Δ. Τούσουλης

Υπέρταση και συνοδές παθήσεις. Τι νεότερο όσον αφορά τα όρια έναρξης αντι-υπερτασικής αγωγής και τα επίπεδα-στόχοι ρύθμισης;
Π. Ηλιάκης, Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Δ. Τούσουλης

Ο ρόλος των νεότερων αντιδιαβητικών στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Ποιος ο ρόλος των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης
Λ. Κολιαστάσης, Β. Χ. Μυστακίδη, Ε. Οικονόμου, Γ. Σιάσος, Ε. Μπλέτσα, Π.Κ. Σταμπούλογλου, Κ. Μπατζιάς, Π. Φουντουλάκης, Δ. Τούσουλης

CASE REPORT

Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και Νόσος Parkinson: ένας εξαιρετικά σπάνιος συνδυασμός κλινικών παθήσεων
Β.Χ. Μυστακίδη, Μ. Ξανθοπούλου, Χ. Αντωνίου, Σ. Τσαλαμανδρής, Γ. Λάζαρος, Δ. Τούσουλης

ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

Θέματα πολλαπλής επιλογής - Θέματα ανάπτυξης (Ιούνιος - Οκτώβριος 2018)

REVIEW ARTICLES

Antiplatelet treatment after acute coronary syndrome and after percutaneous coronary intervention. What's New?
Fountoulakis P; Antonopoulos A; Oikonomou E; Tousoulis D

Arterial hypertension and related diseases: What is new regarding the thresholds for starting therapy and the blood pressure targets?
Iliakis P; Dimitriadis K; Tsioufis K; Tousoulis D

The role of new anti-diabetic agents in patients with cardiovascular diseases. What about inhibitors of the sodium/glucose cotransporter
L. Koliastasis; V.C.Mystakidi; E. Oikonomou; G. Siasos; E. Bletsa; P. K. Stampouloglou; K. Batzias; P. Fountoulakis; D. Tousoulis

CASE REPORT

Takotsubo cardiomyopathy and comorbidities
V.C.Mystakidi; M. Xanthopoulou; C. Antoniou; S. Tsalamandris; G. Lazaros; D. Tousoulis

CARDIOLOGY QUIZ

Multiple Choice Questions – Essay Test Questions (June - October 2018)

ΕΚΔΙΔΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ
«ΚΑΡΔΙΑ»

PHILIPS

EPIQ CVx

Designed for cardiologists. Built for better care.

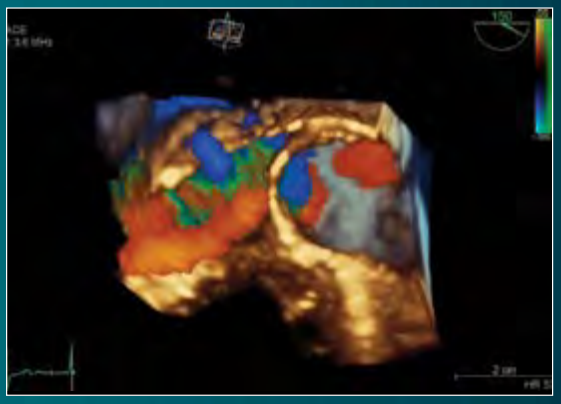
Developed for you and your patients, the new Philips EPIQ CVx ultrasound system helps you provide answers to complex cardiology questions – with consistent, high-quality images, efficient workflow and the latest quantification and visualization tools. For example, TrueVue with its virtual light source helps you visualize defects and depth, while MultiVue lets you crop live 3D images helping you align and select the right devices for interventional procedures. Take your cardiovascular ultrasound performance to the next level with EPIQ CVx.
There's always a way to make life better.

Μάθετε περισσότερα στο **www.philips.gr/healthcare**

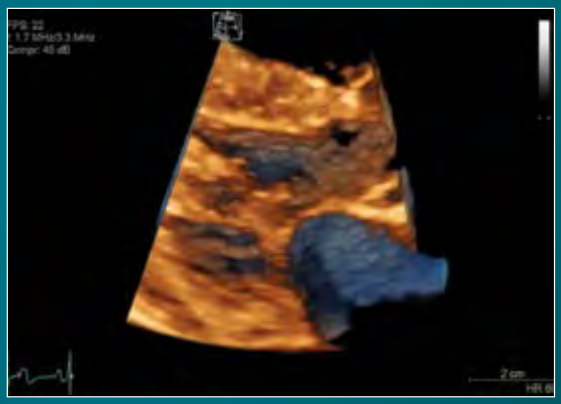
innovation you

Imaging. Elevated.

High 2D spatial, temporal and contrast resolution with the new one-probe solution, the 4Vc-D.



High 4D TEE color volume rates at large volume sizes in single-beat acquisition with new Vmax technology.



Ultra-high 4D volume rates in single-beat acquisition, offering exquisite spatial and temporal resolution.

Excellent 3D visualization combining HD technology with the 4Vc-D's ultra-high volume rates.

Vivid E95

Better. Faster. Smaller.

With the expanded processing power of the cSound™ software beamformer, as well as new advanced algorithms and innovative probes, the Vivid™E95 brings you enhanced image quality at ultra-high volume rates – plus excellent ergonomics and smooth workflow. Experience Vivid ultrasound today to unlock even greater potential to support exceptional cardiovascular care.

GE Healthcare AE.
Σωρού 8-10, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, T 210 8930600, F 210 9625 931

Αγ. Γεωργίου 5, "COSMOS Offices"
55535 Πατριαρχικά Πυλαίας, Θεσσαλονίκη, T 2310 365118, 2310 844081, F 2310 847654

The listed features/functionalities are not available on all Vivid products. Please contact your GEHC sales representative for a full list of features and options available on each individual Vivid product.

GE, GE Monogram, cSound, HD*live* and Vivid are trademarks of General Electric Company or one of its subsidiaries.

CARDIO ATHENA 2019

Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής
Meeting on Cardiovascular Medicine

8-10 Μαρτίου 2019

Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα

www.cardioathena2019.gr

Οργάνωση:

Ίδρυμα Καρδιαγγειακής Έρευνας & Επιμόρφωσης «ΚΑΡΔΙΑ»

Υπό την αιγίδα:

Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών

Σε συνεργασία με:

Α΄ Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC CARDIOLOGICAL SOCIETY

Οργάνωση - Γραμματεία

TheMASTERMINDGroup
Organizing your success

Μαραθωνομάχων 26, 15124 Μαρούσι
Τ: 210 6827405, 210 6839690-1 | F: 210 6827409 | E: mbriki@tmg.gr | W: www.tmg.gr

ΤΕΥΧΟΣ 2 - ΤΟΜΟΣ 4
ΙΟΥΛΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018

www.currentcardiology.gr

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
ΕΚΔΟΣΗ

Σύγχρονη ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ
CURRENT cardiology

HALF SCIENCE EDITION

ISSUE 2 - VOLUME 4
JULY - DECEMBER 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ **19**

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή μετά έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική. Τι νεότερο; **23**

Υπέρταση και συνοδές παθήσεις. Τι νεότερο όσον αφορά τα όρια έναρξης αντι-υπερτασικής αγωγής και τα επίπεδα-στόχοι ρύθμισης; **35**

Ο ρόλος των νεότερων αντιδιαβητικών στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Ποιος ο ρόλος των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης **44**

CASE REPORT

Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και Νόσος Parkinson: ένας εξαιρετικά σπάνιος συνδυασμός κλινικών παθήσεων **52**

ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

Θέματα πολλαπλής επιλογής - Θέματα ανάπτυξης (Ιούνιος - Οκτώβριος 2018) **54**

ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ
«ΚΑΡΔΙΑ»

Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ISSUE 2 - VOLUME 4
JULY - DECEMBER 2018

www.currentcardiology.gr

HALF
SCIENCE
EDITION

current CARDIOLOGY

ΣΥΓΧΡΟΝΗ καρδιολογία

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΤΕΥΧΟΣ 2 - ΤΟΜΟΣ 4
ΙΟΥΛΙΟΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018

CONTENTS

EDITORIAL **19**

REVIEW ARTICLES

Antiplatelet treatment after acute coronary syndrome and after percutaneous coronary intervention. What's New? **23**

Arterial hypertension and related diseases: What is new regarding the thresholds for starting therapy and the blood pressure targets? **35**

The role of new anti-diabetic agents in patients with cardiovascular diseases. What about inhibitors of the sodium/glucose cotransporter **44**

CASE REPORT

Takotsubo cardiomyopathy and comorbidities **52**

CARDIOLOGY QUIZ

Multiple Choice Questions – Essay Test Questions (June - October 2018) **54**

INSTITUTE OF CARDIOVASCULAR
RESEARCH AND EDUCATION
"KARDIA"

1ST DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, ATHENS
UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, "HIPPOKRATION"
HOSPITAL, ATHENS, GREECE

SAMSUNG

Intuitive.
Inspiring.

Strain+

Quantitative tool for measuring global and segmental wall motion of the left ventricle (LV)

Advanced visualization for cardiovascular diagnosis

With their comprehensive suite of visualization tools enabling advanced cardiovascular diagnosis, Samsung's HS60 supports your knowledge and experience to help you to make clear, confident decisions.

Samsung Ultrasound system **HS60**

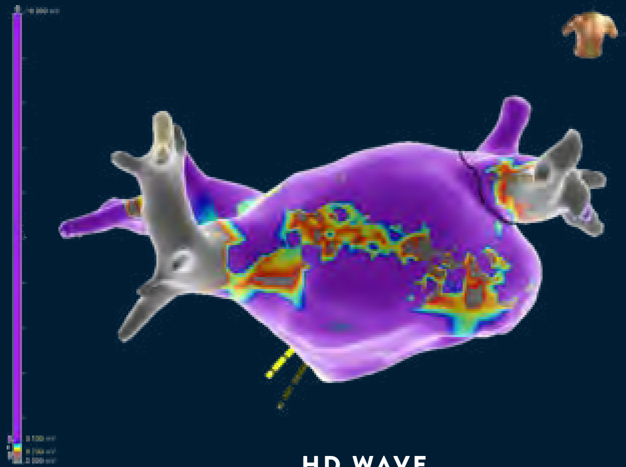
Authorized Representative in Greece
SMG Healthcare Hellas SA
393 Mesogeion Ave - Agia Paraskevi - Athens
Tel: +30 210 6018414 - e-mail: info@smg.gr
www.samsunghealthcare.com

Abbott

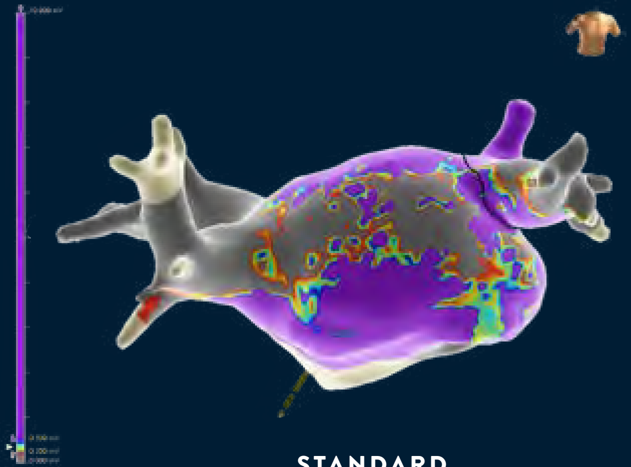
ACCURACY MATTERS

See Things Differently

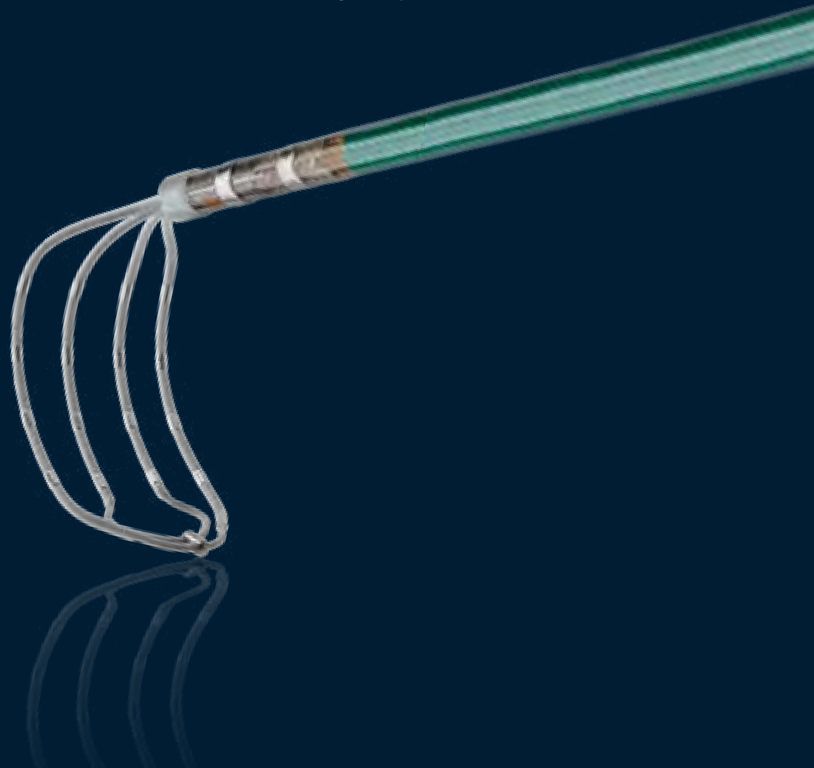
PERSISTENT AF



HD WAVE



STANDARD



INTRODUCING

Advisor™

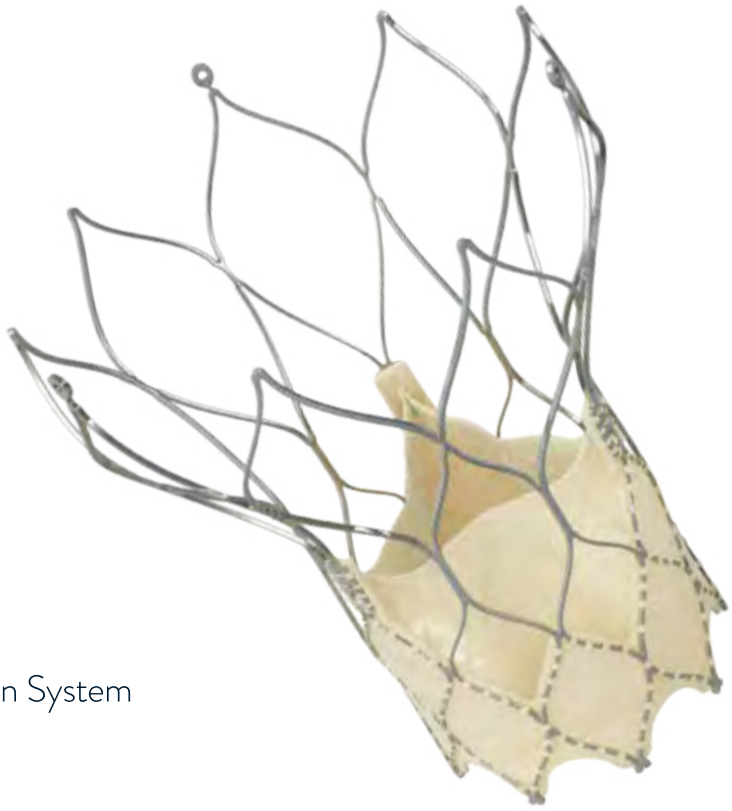
HD Grid Cardiac Mapping Catheter, Sensor Enabled™

Abbott
The Corporate Village, Da Vincilaan 11 Box F1, 1935 Zaventem, Belgium, +32 2 774 68 11
SJM.com
St. Jude Medical is now Abbott.

Brief Summary: Prior to using these devices, please review the Instructions for Use for a complete listing of indications, contraindications, warnings, precautions, potential adverse events and directions for use.

™ Indicates a trademark of the Abbott group of companies.
‡ Indicates a third party trademark, which is property of its respective owner.
© 2018 Abbott. All Rights Reserved.
28121-SJM-HRS-0418-0111a | Information contained herein intended for audiences from outside the United States only.

Abbott



PORTICO®

Transcatheter Aortic Implantation System

THINK YOU KNOW PORTICO? THINK AGAIN.

Abbott Vascular International BVBA Park Lane, Culliganlaan 2B, B-1831 Diegem, Belgium

This product is intended for use by or under the direction of a physician. Prior to use, reference the Instructions for Use for more detailed information on Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Events.
Prior to use, appropriate Portico valve training must be completed by physician. Check the regulatory status of the device in areas where CE marking is not the regulation in force. Information contained herein is for distribution for Europe, Middle East and Africa ONLY.

Illustrations are artist's representations only and should not be considered as engineering drawings or photographs. (tm) indicates a trademark of the Abbott Group of Companies © 2018 Abbott. All rights reserved. 9-EH-3-7517-01 01-2018

Ιδιοκτήτης:
Ίδρυμα Καρδιαγγειακής Έρευνας και Επιμόρφωσης «Καρδιά»

ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ & ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ «ΚΑΡΔΙΑ»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης:
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ
MD, PhD, FESC, FACC, Α 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
Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο»
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ
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 info@doctorsmedia.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 (2).

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.

Σε συνέχεια της πολύχρονης ιστορίας και σημαντικής εμπειρίας καθώς και ως αποτέλεσμα της εντατικής ερευνητικής προσπάθειας, το 2018 οι δημοσιεύσεις της **Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής** στα πλέον έγκριτα επιστημονικά περιοδικά έχουν ξεπεράσει τις **150** 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.

Το **2018** μάλιστα αποτελεί χρονιά σταθμό για την **Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική** καθώς ολοκληρώνονται 60 χρόνια από την ίδρυση της. Τα 60 χρόνια λειτουργίας και προσφοράς της **Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής** εορτάσθηκαν σε μία σειρά από εκδηλώσεις όπως σε ειδική εκδήλωση στο διεθνές συνέδριο καρδιαγγειακής ιατρικής CardioAthena και σε ειδικό αφιέρωμα στο Ευρωπαϊκό Περιοδικό Καρδιολογίας «European Heart Journal» (Φωτογραφία 1).

CardioAthena Meeting 2018, Greece

The First Department of Cardiology of the National and Kapodistrian University of Athens celebrated 60 years of an ever-growing department, at its 2018 annual meeting

Φωτογραφία 1.

Πρόσφατα δε, σε εκδήλωση που διοργάνωσε ο Διευθυντής της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής Καθηγητής Καρδιολογίας Δημήτρης Τούσουλης στα Προπύλαια -το κεντρικό κτίριο του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών- εορτάστηκαν και επισήμως τα 60 έτη από την ίδρυση της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής υπό την παρουσία της Α.Ε Προέδρου της Δημοκρατίας Προκόπη Παυλόπουλου, του Μακαριωτάτου Αρχιεπισκόπου Αθηνών και Πάσης Ελλάδος Κ.κ. Ιερώνυμου Β΄, του Πρύτανη του ΕΚΠΑ Καθηγητή Μελέτιου Δημόπουλου, της Διοικήτριας του Ιπποκράτειου ΓΝΑ, καθώς και πλήθους ακόμα προσωπικοτήτων του Ακαδημαϊκού, πολιτικού και επιστημονικού κόσμου (Φωτογραφίες 2, 3). Στην εκδήλωση αυτή παρουσιάστηκε οπτικοακουστικό υλικό με την ιστορία της κλινικής, των Καθηγητών που διετέλεσαν διευθυντικά στελέχη της κλινικής, των υλικοτεχνικών υποδομών και των τμημάτων της κλινικής και του πλούσιου Ακαδημαϊκού και ερευνητικού έργου της κλινικής ταυτόχρονα με την παροχή υψηλού επιπέδου ιατρικών υπηρεσιών ως μέρος του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης έγινε →

Φωτογραφία 2.

Φωτογραφία 3.

ιδιαίτερη αναφορά στο έμψυχο δυναμικό της κλινικής, νοσηλευτές και ιατρούς, που πρωταγωνιστούν καθημερινά και διεκπεραιώνουν το απαιτητικό, εξειδικευμένο και υψηλού επιπέδου έργο που πραγματοποιείται σε όλα στα τμήματα της κλινικής, ταυτόχρονα με το εκπαιδευτικό έργο προς τους προπτυχιακούς, μεταπτυχιακούς, διδακτορικούς φοιτητές και ειδικευόμενους. Βραβεύθηκαν επίσης, πρώην στελέχη της κλινικής και μέλη της Ακαδημαϊκής κοινότητας που επί δεκαετίες προσέφεραν τις υπηρεσίες τους αναβαθμίζοντας με την προσωπικότητα και το κύρος τους το επίπεδο της Ά Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, ενώ παρουσιάστηκε και ο τιμητικός τόμος που εκδόθηκε για τα 60 έτη προσφοράς της κλινικής. Μετά τις ομιλίες διακεκριμένων προσκεκλημένων, η εκδήλωση έκλεισε με την ομιλία της Α.Ε Προέδρου της Δημοκρατίας Προκόπη Παυλόπουλου ο οποίος συνεχάρη τον νυν Διευθυντή και Καθηγητή κ. Τούσουλη και τα στελέχη της κλινικής για τα ανωτέρω επιτεύγματα, με την ευχή η Ά Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική να συνεχίσει να προσφέρει της υπηρεσίες της στον Ελληνικό Λαό και να συνεχίσει να πρωταγωνιστεί στο Διεθνές Ακαδημαϊκό περιβάλλον διαφημίζοντας έτσι την Χώρα μας και το Ελληνικό Πανεπιστήμιο στο εξωτερικό.

Με την ευκαιρία δε της ανασκόπησης της «πορείας» των 60 χρόνων λειτουργίας της **Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής** θα ήθελα να αναφερθώ και στην κοινωνική προσφορά του τμήματος. Η **Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική** με συνέπεια συμμετέχει τα τελευταία χρόνια σε μία σειρά από κοινωνικές εκδηλώσεις και δραστηριότητες με παροχή υγειονομικής κάλυψης και καρδιολογικού ελέγχου. Πρόσφατα δε το Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ) της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής συμμετείχε στο Κλασικό Μαραθώνιο Δρόμο της Αθήνας με προληπτική εξέταση άνω των 100 συμμετεχόντων δρομέων και παροχή των απαραίτητων πρώτων βοηθειών (Φωτογραφία 4).

Σε αυτό το τεύχος, η **«Σύγχρονη Καρδιολογία»** φιλοξενεί 3 ανασκοπήσεις με κλινικό προσανατολισμό. Ειδικότερα αναλύονται οι νεότερες κατευθύνσεις και θεραπευτικές επιλογές σε περιπτώσεις ασθενών με υπέρταση. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίδεται στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης που επιλέγονται για την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής καθώς και στην επιλογή της κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής έναρξης με τη χρήση συνήθως συνδυασμού αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Τέλος οι ιδιαιτερότητες των ασθενών ανάλογα με τις συνοσυρότητες αναλύονται τόσο όσον αφορά τα επίπεδα στόχου της αντιυπερτασικής αγωγής όσο και του ενδεδειγμένου συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Φωτογραφία 4.

Ένα άλλο πεδίο με συνεχή εξέλιξη τα τελευταία χρόνια είναι η επιλογή της κατάλληλης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική. Ειδικότερη η εισαγωγή στην κλινική πράξη πλέων ισχυρών και αποτελεσματικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων αλλά και η πολυπλοκότητα των αγγειοπλαστικών σε ασθενείς με αυξημένες συνοσυρότητες και προχωρημένη ηλικία κάνει επιτακτική την εξατομικευμένη ανά ασθενή επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακών καθώς και της επιλογής του χρόνου χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενή.

Στο τελευταίο άρθρο ανασκόπησης αναλύονται τα νεότερα δεδομένα αναφορικά με τα αντιδιαβητικά φάρμακα. Νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων έχουν εισέλθει στην κλινική φαρέτρα. Τα νεότερα αυτά φάρμακα επιτυγχάνουν όχι μόνο ευνοϊκές μεταβολικές αλλαγές αλλά και μείωση σε ορισμένες περιπτώσεις της ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας καθώς και της εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας.

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.

Αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή μετά έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική. **Τι νεότερο;**

Πέτρος Φουντουλάκης, Αλέξιος Αντωνόπουλος, Ευάγγελος Οικονόμου, Δήμητριος Τούσουλης
Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Antiplatelet treatment after acute coronary syndrome and after percutaneous coronary intervention. What's New?

Petros Fountoulakis, Alexios Antonopoulos, Evangelos Oikonomou, Dimitrios Tousoulis
1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece.

Abstract
Coronary Artery Disease is one of the most common and deadly diseases in industrialized countries of Europe. For the reduction of acute coronary syndromes, antiplatelet therapy after reperfusion is the fundamental treatment, which has been modified over the years in dosage and duration of its regimens. The aim of this review is to focus on modern treatments for antiplatelet therapy following acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention, based on the latest guidelines of the European Heart Association.
Keywords: Coronary artery disease; Acute coronary syndromes; Antiplatelet therapy; Percutaneous coronary intervention.

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) αποτελεί μια από τις πλέον συχνές και θανατηφόρες νόσους στις βιομηχανικές χώρες της Ευρώπης. Για την θεραπευτική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά από επεμβάσεις επαναιμάτωσης αποτελεί την θεμέλια βάση και έχει υποστεί τροποποιήσεις ανά τα χρόνια στη δοσολογία και στη διάρκεια των σχημάτων της. Στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να εστιάσει στις σύγχρονες θεραπείες της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική, βάση των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Λέξεις κλειδιά:
Στεφανιαία νόσος, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, επεμβάσεις επαναιμάτωσης.

Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος είναι μια διαδεδομένη πάθηση που ευθύνεται για 1 στους 3 θανάτους διεθνώς, και 1 στους 2 θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Πιο συγκεκριμένα, στην Ελλάδα 17,000 ασθενείς ανά έτος καταλήγουν από ισχαιμία του μυοκαρδίου [1, 2]. Η θεραπεία της στεφανιαίας νόσου στηρίζεται στη μυοκαρδιακή επαναιμάτωση και την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία μετά από εμφύτευση stent ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οφείλει να είναι διπλή. Ως αποτέλεσμα, ο αριθμός των ασθενών υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με συνδυασμό ασπιρίνης με έναν αναστολέα του υποδοχέα των αιμοπεταλίων P2Y12 για την διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), έχει αυξηθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου στην Ευρωπαϊκή Επικράτεια [3].

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι ανάμεσα στις πιο εντατικά μελετημένες θεραπευτικές επιλογές στον τομέα της καρδιαγγειακής ιατρικής. Πάνω από 35 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει τα βέλτιστα σχήματα διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ταυτόχρονα με την εξέλιξη των στεφανιαίων ενδοπρο-

	PRECISE-DAPT score[10]	DAPT score[11]	
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of uneventful DAPT	
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)	
Score calculation*	HB WBC Age CrCl Prior Bleeding Score Points	Age ≥75 65 to <75 <65 Cigarette smoking Diabetes mellitus MI at presentation Prior PCI or prior MI Paclitaxel-eluting stent Stent diameter <3 mm CHF or LVEF <30% Vein graft stent	 −2 pt −1 pt 0 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +2 pt +2 pt
Score range	0 to 100 points	−2 to 10 points	
Decision making cut-off suggested	Score ≥25 → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score ≥2 → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT	
Calculator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org	

Σχήμα 1. Επικυρωμένες στρατηγικές διαστρωμάτωσης κινδύνου για λήψη αποφάσεων με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. HB= Αιμοσφαιρίνη, WBC= Λευκά αιμοσφαίρια, CrCL= Κάθαρση της κρεατινίνης, CHF= συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, LVEF= Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, MI= Έμφραγμα του μυοκαρδίου, PCI= Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

θέσεων (stents), ώστε να καθορισθεί η διάρκεια και η ασφάλεια του εκάστοτε σχήματος. Αναμφισβήτητα, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι αποτελεσματική, καθώς μειώνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάμματα, όπως και την θρόμβωση των νεότερης γενιάς στεφανιαίων ενδοπροθέσεων. Παρόλα αυτά, το όφελος αυτό πρέπει να συνεκτιμηθεί με τον κίνδυνο αιμορραγίας ειδικά σε ασθενείς υπό παρατεταμένη χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. [4]

Ως εκ τούτου, απαιτείται άριστη γνώση του ιδανικού τύπου και διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υπόκεινται σε θεραπεία επαναιμάτωσης [5]. Ο στόχος της παρούσης ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν οι σύγχρονες οδηγίες στην διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.

Μέσα διαστρωμάτωσης του ισχαιμικού και του αιμορραγικού κινδύνου

Η παρατεταμένη χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για πάνω από ένα έτος μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ή θεραπεία επαναιμάτωσης σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά αιμορραγίας και θνητότητα της τάξεως του 15% [6]. Προς αυτή την κατεύθυνση, έχουν αναπτυχθεί διαφορετικά μοντέλα διαστρωμάτωσης του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου για να γίνεται εξατομικευμένη προσαρμογή της διάρκειας της DAPT.

Αρχικά, αναπτύχθηκε το DAPT score που στηρίχθηκε στον πληθυσμό της μελέτης DAPT και PROTECT [7]. Αυτό το μοντέλο πρόβλεψης αναγνώρισε εννέα παράγοντες κινδύνου μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η ηλικία, το κάπνισμα, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ο διαβήτης, η προηγηθείσα αγγειοπλαστική ή έμφραγμα, η αγγειοπλαστική φλεβικού μοσχεύματος, η διάμετρος στεφανιαίας ενδοπρόθεσης <3 χιλιοστά και η ενδοπρόθεση που εκλύει πακλιταξέλη. Ένα υψηλό αποτέλεσμα (≥2) σχετιζόταν με μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της θρόμβωσης της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και των καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων μετά από θεραπεία διάρκεια 30 μηνών με μία μέτρια αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Από την άλλη, ένα χαμηλό αποτέλεσμα (<2) σχετιζόταν με σημαντική αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών μετά από παρατεταμένη χρήση της DAPT. Μέχρι στιγμής, η αξία του DAPT score έχει αναδειχθεί αποτελεσματική στον καθορισμό στη διάρκεια της DAPT σε πληθυσμό μόνο της προαναφερθείσας μελέτης [7].

Ένα άλλο μοντέλο διαστρωμάτωσης περιλαμβάνει το PRECISE-DAPT score. Πρόκειται για μοντέλο το οποίο εφαρμόστηκε στον πληθυσμό της μελέτης PLATO και του αρχείου Bern PCI [8], Περιλαμβάνει πέντε παράγοντες κινδύνου: την ηλικία, την κάθαρση της κρεατινίνης, την αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και την προϋπάρχουσα αυτόματη αιμορραγία. Σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου με (PRECISE-DAPT score≥25), η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για λιγότερο από 12 μήνες σχετιζόταν με μείωση του αιμορραγικού κινδύνου. Αντίθετα, οι ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο (PRECISE-DAPT score <25), θα μπορούσαν να ανεχθούν την καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή για 12-24 μήνες [9] (Σχήμα 1).

Πίνακας 1. Συστάσεις για την επιλογή αναστολέα P2Y12	
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), συστήνεται η τικαγκρελόρη (180 mg δόση φόρτισης και μετά 90 mg δύο φορές ημερησίως) με την ασπιρίνη, ανεξάρτητα από την αρχική θεραπευτική στρατηγική, συμπεριλαμβανομένου και ασθενών που έλαβαν προ-θεραπεία με κλοπιδογρέλη (η οποία πρέπει να διακόπτεται όταν γίνεται έναρξη της τικαγκρελόρης, εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις.	IB
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υφίστανται πρωτογενή αγγειοπλαστική (PCI), συστήνεται η πρασουγρέλη (60 mg δόσης φόρτισης και 10 mg μία φορά ημερησίως) με την ασπιρίνη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTE-ACS) ή σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) που αντιμετωπίστηκε αρχικά συντηρητικά εφόσον υπάρχει η ένδειξη για πρωτογενή αγγειοπλαστική ή σε ασθενείς με STEMI που υφίστανται άμεσα στεφανιογραφία εκτός και αν υπάρχει υψηλός κίνδυνος απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας ή άλλες αντενδείξεις.	IB
Προ-θεραπεία με αναστολέα P2Y12 γενικά συστήνεται σε όλους τους ασθενείς, στους οποίους η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων είναι γνωστή και έχει ληφθεί η απόφαση για PCI, όπως επίσης και σε ασθενείς με STEMI.	IA
Σε ασθενείς με NSTE-ACS που υφίστανται επεμβατική διαχείριση, η χορήγηση τικαγκρελόρης (180 mg δόση φόρτισης και μετά 90 mg δύο φορές ημερησίως) ή κλοπιδογρέλης (600 mg δόση φόρτισης και 75 mg μία φορά ημερησίως) εφόσον δεν μπορεί να γίνει επιλογή της τικαγκρελόρης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν έχει τεθεί η διάγνωση.	IIaC
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, η προετοιμασία με κλοπιδογρέλη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, αν η πιθανότητα για PCI είναι υψηλή.	IIbC
Η κλοπιδογρέλη (600 mg δόση φόρτισης και 75 mg μία φορά ημερησίως) συστήνεται με την ασπιρίνη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υφίστανται εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και σε ασθενείς με ACS που δεν είναι δυνατό να λάβουν τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη, όπως επίσης και αυτούς με ιστορικό προηγηθείσας ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή ένδειξης για αντιπηκτικό από του στόματος (OAC).	IA
Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης σε ασθενείς <=75 ετών και 75 mg μία φορά ημερησίως) συστήνεται με την ασπιρίνη σε ασθενείς με STEMI που λαμβάνουν θρομβόλυση.	IA
Η τικαγκρελόρη ή η πρασουγρέλη πρέπει να ληφθεί με την ασπιρίνη αντί για την κλοπιδρογρέλη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υφίστανται PCI, λαμβάνοντας υπόψη τον ισχαιμικό (πχ υψηλό SYNTAX σκορ, προηγηθείσα θρόμβωση της ενδοπρόθεσης, η εντόπιση και ο αριθμός των εμφυτευμένων ενδοπροθέσεων) και τον αιμορραγικό κίνδυνο (πχ σύμφωνα με το PRECISE-DAPT σκορ).	IIbC
Σε ασθενείς με NSTE-ACS στους οποίους δεν είναι γνωστή η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων, δε συστήνεται η χορήγηση πρασουγρέλης.	IIIB

SYNTAX= Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery. PRECISE-DAPT= PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy
Αντενδείξεις για τικαγκρελόρη: προηγηθείσα ενδοκράνιος αιμορραγία ή ενεργός αιμορραγία.
Αντενδείξεις για πρασουγρέλη: προηγηθείσα ενδοκράνιος αιμορραγία, προηγούμενο ισχαιμικό ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ενεργός αιμορραγία, ηλικία >75 ετών και σωματικό βάρος <60 kg.

Παρόλα αυτά, κανένα από αυτά τα μοντέλα δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και η αξία τους παραμένει ασαφής.

Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και στιγμή έναρξης

Κλοπιδογρέλη: Η κλιπιδογρέλη είναι πιο ασφαλής σε σχέση με την τικλοδιπίνη, κυρίως σε θέματα αλλεργίας, δερματικών και γαστρεντερικών διαταραχών και ουδετεροπενίας. Ταυτόχρονα, διατηρεί τον ίδιο βαθμό αναστολής του υποδοχέα P2Y12 με αντίστοιχο αιμορραγικό κίνδυνο. [10]

Πρασουγρέλη: Επιτυγχάνει πιο γρήγορη και μεγαλύτερου βαθμού αναστολή P2Y12 σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Το συγκεκριμένο αντιαιμοπεταλιακό χρειάζεται δύο στάδια για τον σχηματισμό των ενεργών του μεταβολιτών, τα οποία έχουν χημική συγγένεια με τον ενεργό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η μελέτη η οποία εισήγαγε την πρασουγρέλη ως αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, ήταν η TRITON-TIMI 38 [11]. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα προς προγραμματισμένη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, η θεραπεία με πρασουγρέλη συσχετίστηκε με σημαντικά λιγότερα ποσοστά ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, αλλά με αυξημένο κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας [11]. Η συγκεκριμένη μελέτη επέβαλε την χρήση της πρασουγρέλης ή της κλοπιδογρέλης μετά από στεφανιογραφία εάν υπήρχε ένδειξη για πραγματοποίηση πρωτοπαθούς αγγειοπλαστικής. Προθεραπεία

επιτρεπόταν μόνο σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα με ανάσπαση του διαστήματος ST όπου θα ακολουθούσε πρωτοπαθής αγγειοπλαστική, όπως αποδείχθηκε στην μελέτη TRILOGY ACS [12].

Η πρασουγρέλη αντενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων δεν είναι γνωστή και δεν έχει τεθεί η ένδειξη της πρωτοπαθούς αγγειοπλαστικής. Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) οι οποίοι πρέπει να υποβληθούν σε άμεσο στεφανιογραφικό έλεγχο και πρωτοπαθή αγγειοπλαστική, εάν ενδείκνυται [13]. Παρατεταμένη χρήση της πρασουγρέλης οδήγησε σε μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων προστατεύοντας μεν από τη θρόμβωση του stent, αλλά προκάλεσε σημαντική αύξηση στα επεισόδια μετρίων προς σοβαρού βαθμού αιμορραγίες ειδικά σε λήψη της για 30 μήνες. [14]

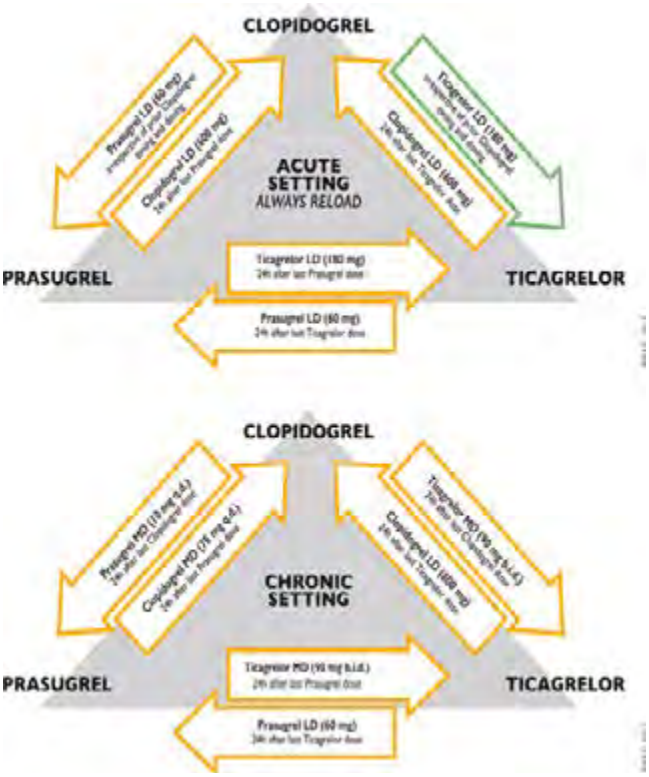
Τικαγκρελόρη: Υπάγεται στην οικογένεια των κυκλοπεντυλτριαζολοπυριμιδινών και είναι ένας άμεσος αναστρέψιμος από του στόματος αναστολέας του P2Y12 με χρόνο ημιζωής στο πλάσμα περίπου 12 ώρες. Στη μελέτη PLATO, η τικαγκρελόρη αποδείχθηκε ανώτερη από την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, στους οποίους επετράπη προθεραπεία με κλοπιδρογρέλη, ανεξάρτητα από το είδος της παρέμβασης επαναιμάτωσης που θα γινόταν. Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά μειζόνων αιμορραγιών μεταξύ των ομάδων στης κλοπιδογράλης και της τικαγρελόρης [9]. Επιπλέον, αρχόμενο από 1 έτος πριν, η παρατεταμένη θεραπεία με τικαγρελόρη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου για πάνω από 1 χρόνο μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας [15].

Η προνοσοκομειακή χορήγηση τικαγρελόρης σε ασθενείς με οξύ STEMI φαίνεται να είναι ασφαλής, αλλά δεν βελτίωσε την στεφανιαία επαναιμάτωση πριν την αγγειοπλαστική, όπως έδειξε και η μελέτη ATLANTIC [16] (Πίνακας 1).

Μέτρα για μείωση της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Τα αιμορραγικά επεισόδια μετά από μία επιτυχή πρωτογενή αγγειοπλαστική σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα [17]. Συνεπώς, η εξατομίκευση της θεραπείας είναι απαραίτητη. Τα κατάλληλα μέτρα που πρέπει να ληφθούν για την μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών περιλαμβάνουν την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία:

1. *Χρήση της κερκιδικής προσπέλασης έναντι της μηριαίας* για στεφανιογραφία και πρωτογενή αγγειοπλαστική εάν αυτή εκτελείται από έναν έμπειρο επεμβατικό καρδιολόγο. ΙΑ [18, 19]
2. *Τη σωστή δοσολογία των θεραπειών.* Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συστήνεται η καθημερινή δόση της ασπιρίνης μεταξύ 75-100 mg. ΙΑ [20-23]
3. *Τη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs).* ΙΒ Καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία για τους PPIs που να αυξάνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα, μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έδειξαν ότι η ομεπραζόλη και η εσομεπραζόλη φαίνεται να έχουν την μεγαλύτερη τάση για κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις, ενώ η παντοπραζόλη και η ραμπεπραζόλη έχουν την μικρότερη [24-27].
4. *Κατάλληλη επιλογή των αναστολέων P2Y12.* Δε συστήνεται ως τακτικός ο έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων για προσαρμογή της δοσολογίας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πριν ή μετά από εκλεκτική τοποθέτηση ενδοπρόθεσης. ΙΙΙΑ [28-30].



Σχήμα 2. Αλγόριθμος για εναλλαγή μεταξύ από του στόματος αναστολείς P2Y12 σε οξεία και χρόνια βάση. LD= δόση φόρτισης, MD=δόση συντήρησης πράσινο βέλος από κλοπιδογρέλη σε τικαγκρελόρη δείχνει τον μόνο θεραπευτικό αλγόριθμο αλλαγής για τον οποίο υπάρχουν επαρκή δεδομένα από ασθενής με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Τα πορτοκαλί βέλη αναδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις άλλες θεραπευτικές εναλλαγές.

Εναλλαγή μεταξύ από του στόματος αναστολέων P2Y12

Η μετάβαση από κλοπιδογρέλη σε τικαγκρελόρη είναι η μόνη επιτρεπόμενη επιλογή μεταξύ των αναστολέων P2Y12 που έχει μελετηθεί σε κλινική μελέτη. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε κλοπιδογρέλη, η μετάβαση από κλοπιδογρέλη σε τικακρελόρη συστήνεται πριν την εισαγωγή

στο νοσοκομείο με δόση φόρτισης των 180 mg ανεξάρτητα από τον χρόνο και την δόση φόρτισης της κλοπιδογρέλης εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις για την τικαγκρελόρη (IB) [9]. Στη μελέτη PLATO, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τικαγκρελόρης δεν επηρεάστηκαν από την προηγηθείσα έκθεση στην κλοπιδογρέλη [31] (Σχήμα 2). Επιπλέον αλλαγή μεταξύ αναστολέων P2Y12 μπορεί να πραγματοποιηθεί σε περιπτώσεις παρενεργειών ή δυσανεξίας στο φάρμακο βάση των προτεινόμενων αλγορίθμων. (IIbC) Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένα δεδομένα από κλινικές μελέτες, όπου να έχει μελετηθεί η εναλλαγή μεταξύ και των άλλων αναστολέων P2Y12. Συνεπώς, αποθαρρύνεται η πρακτική της εναλλαγής λόγω της έλλειψης δεδομένων και αποτελεσματικότητας.

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση για σταθερή στεφανιαία νόσο

Μετά από μια πρωτογενή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι η βάση της θεραπείας. Προκειμένου να βρεθούν τα πιο ιδανικά θεραπευτικά σχήματα διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που θα ήταν προσαρμοσμένα στις νεότερης γενιάς στεφανιαίας ενδοπροθέσεις, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Στα πλαίσια των μελετών, συγκρίθηκαν σχήματα διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μικρής (για 3 με 6 μήνες) και μακράς διάρκειας (>12 μήνες) και ερευνήθηκε η συμβατότητα των νεότερης γενιάς ενδοπροθέσεων με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Τα συμπεράσματα των ερευνών κατέληξαν στις ακόλουθες οδηγίες:

1. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που αντιμετωπίζονται με εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στηριζόμενη στην ασπιρίνη και στην κλοπιδογρέλη ενδείκνυται για 6 μήνες, ανεξάρτητα από το είδος της πρόθεσης. IA [32-39]
2. Ανεξάρτητα από την προγραμματισμένη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η χρήση φαρμακο-εκλυουσών στεφανιαίων ενδοπροθέσεων (DES) είναι η θεραπεία εκλογής IA [38-42].
3. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, η οποία συνοδεύεται από υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (πχ PRECISE-DAPT≥25), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η λήψη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 3 μήνες (IIaB). Τα δεδομένα αυτής της σύστασης προέρχονται από δύο μελέτες όπου διερευνήθηκε ο συνδυασμός ενδοπρόθεσης εκλύουσας με zotarolimus (zotarolimus-eluting Endeavour sprint stent) με σχήμα διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 3 μήνες [43, 44].
4. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που θεραπεύονται με μπαλόνια επικαλυμμένα με φάρμακα, θα πρέπει να γίνεται λήψη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 6 μήνες (IIaB) [45-47].
5. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που θεραπεύονται με βιοαπορροφήσιμα αγγειακά ικριώματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η λήψη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 12 μήνες (IIaC).
6. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, οι οποίοι ανέχθηκαν την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς αιμορραγική επιπλοκή και έχουν χαμηλό αιμορραγικό και υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο, ίσως μπορεί να ληφθεί υπόψη η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλης για >6 μήνες και <30 μήνες (IIbA) [48-50].
7. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, στους οποίους η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θέτει ζητήματα ασφάλειας, ίσως μπορεί να ληφθεί υπόψη η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για ένα μήνα (IIbC). Η αγωγή ενός μήνα μετά από εμφύτευση ενδοπρόθεσης τύπου zotarolimus-eluting Endeavour sprint ή Biofreedom μείωσε τον κίνδυνο της επανάληψης της παρέμβασης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης σε σχέση με τις γυμνές μεταλλικές ενδοπροθέσεις με ίδια διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής [38, 39].

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

1. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίσθηκαν με εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) με έναν αναστολέα P2Y12 με την ασπιρίνη συστήνεται για 12 μήνες εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις όπως αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος π.χ. PRECISE-DAPT≥25 (IA) [9, 11, 51].
2. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και εμφύτευση ενδοπρόθεσης που είναι σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (π.χ. PRECISE-DAPT≥25), πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με τον αναστολέα P2Y12 μετά από 6 μήνες (IIaB) [8, 52, 53].
3. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και βιοαπορροφήσιμα αγγειακά ικριώματα, η DAPT θα πρέπει να λαμβάνεται για τουλάχιστον 12 μήνες (IIaC).
4. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με καλή ανοχή της DAPT και χωρίς αιμορραγική επιπλοκή, ίσως μπορεί να ληφθεί υπόψη η συνέχιση της DAPT για πάνω από 12 μήνες (IIbA) [54, 55].
5. Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο που ανέχθηκαν τη DAPT και χωρίς αιμορραγική επιπλοκή, μπορεί να προτιμηθεί η τικαγκρελόρη 60 mg δυο φορές ημερησίως για πάνω από 12 μήνες με την ασπιρίνη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη ή την πρασουγρέλη (IIbB). Ο υψηλός ισχαιμικός κίνδυνος ορίζεται ηλικία>50 ετών και ένας από τους παράγοντες που ακολουθούν: ηλικία >65 ετών, σακχαρώδης διαβήτης που χρήζει φαρμακευτικής αγωγής, ένα δεύτερο έμφραγμα μυοκαρδίου, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οριζόμενη ως κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min [15, 42, 56, 57].

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για ασθενείς με φαρμακευτικά αντιμετωπιζόμενο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Τα στοιχεία για τη χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά, στηρίζονται στα αποτελέσματα των μελετών CHARISMA και CURE για την κλοπιδογρέλη [51, 58], την TRILOGY για την πρασουγρέλη [12], όπως επίσης και την PLATO και την PEGASUS για την τικαγρελόρη [9, 15]. Αρχικά δεν υπάρχουν δεδομένα υπέρ της χρήσης της πρασουγρέλης για τη θεραπεία ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που έχουν αντιμετωπισθεί φαρμακευτικά, στηριζόμενοι στα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης TRILOGY [11].

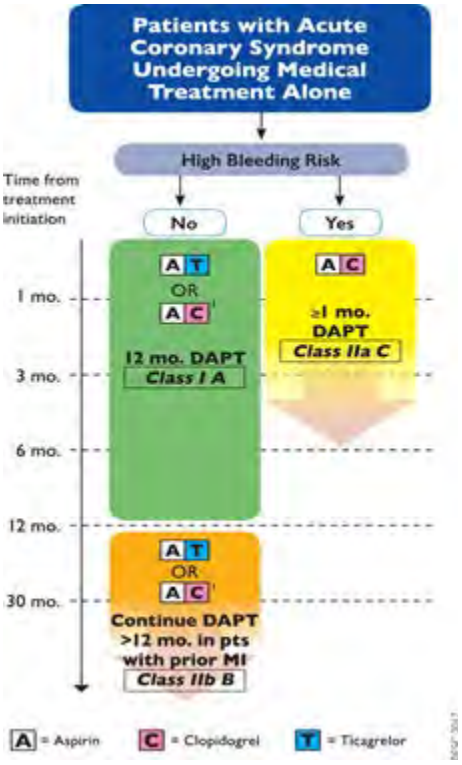
Αντίθετα, τα αποτελέσματα της μελέτης CURE έδειξαν σημαντικό όφελος σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα από τη χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για μέση διάρκεια 9 μήνες σε σύγκριση με 1 μήνα αγωγής σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST, ανεξάρτητα από την τελική τους διαχείριση [51]. Στην υπο-ομάδα των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου της μελέτης CHARISMA προέκυψε σημαντικό όφελος με έναν αριθμό ασθενών που πρέπει να θεραπευτούν (NNT) της τάξεως του 100, αλλά με αιμορραγικό κίνδυνο για έναν στους 90 ασθενείς [12].

Η μελέτη PLATO απέδειξε σημαντικό όφελος στα φαρμακευτικά αντιμετωπιζόμενα οξέα στεφανιαία σύνδρομα από τη χρήση της τικαγκρελόρης 90 mg δύο φορές ημερησίως μετά από σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τη συγκεκριμένη δοσολογία αντιαιμοπεταλιακά [59].

Στη μελέτη PEGASUS, στους ασθενείς στους οποίους δεν είχε προηγηθεί η εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης προέκυψαν σταθερά οφέλη και κίνδυνοι από τη χρήση της τικαγρελόρης έναντι του εικονικού φαρμάκου πάνω από την ασπιρίνη σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν ιστορικό εμφύτευσης ενδοπρόθεσης.

Προσοχή, επίσης, απαιτείται στους ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTE-ACS), στους οποίους δεν εντοπίζεται απόφραξη του αυλού. Στους ασθενείς αυτούς έχει παρατηρηθεί υψηλή επίπτωση διαβρωμένων αθηρωματικών πλακών με τη χρήση ενδοαγγειακής απεικόνισης (ως και το 50% των ασθενών με βάση ευρήματα μελετών με οπτική συνεκτική τομογραφία). Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να στερηθούν τα οφέλη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, λαμβάνοντας υπόψη τον αιμορραγικό κίνδυνο [60].

Τα παρόντα δεδομένα για τη αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) μετά από συντηρητική αντιμετώπιση ή θρομβόλυση στηρίζουν τη χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 12 μήνες εκτός και αν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός οπότε η διάρκεια της θεραπείας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μπορεί να περιοριστεί στον 1 μήνα [61, 62] (Πίνακας 2). Επειδή αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να υποβληθούν σε επεμβατική αντιμετώπιση, είναι λογικό να γίνει παράταση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής



Σχήμα 3. Αλγόριθμος για τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά. Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος λαμβάνεται υπόψη ως αυξημένος κίνδυνος αυτόματης αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της DAPT (π.χ. PRECISE-DAPT>=25). Χρώμα : πράσινο=Ia, κίτρινο=IIa, πορτοκαλί=IIB. 1. Αν ο ασθενής δεν είναι σωστή επιλογή για τικαγκρελόρη.

λαμβάνοντας υπόψη τον αιμορραγικό κίνδυνο (Σχήμα 3). Στον ακόλουθο πίνακα αναγράφονται οι οδηγίες για τη λήψη της DAPT σε φαρμακευτικά αντιμετωπιζόμενο έμφραγμα.

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική μη καρδιακή παρέμβαση

Εκτιμάται ότι το 5-25% των ασθενών με στεφανιαίες ενδοπροθέσεις, ίσως χρειαστούν κάποια μη καρδιακή επέμβαση εντός 5 ετών μετά από την εμφύτευση των ενδοπροθέσεων [64]. Η διαχείριση αυτών των ασθενών που απευθύνονται σε χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να στηρίζεται στους εξής άξονες: α. τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης (Πίνακας 3, ειδικά αν χρειαστεί διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής), β. τις συνέπειες της καθυστέρησης της χειρουργικής παρέμβασης, τον ενδο- και περι-εγχειρητικό αιμορραγικό κίνδυνο και τις πιθανές συνέπειες της αιμορραγίας αν συνεχιστεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία [65-67]. Η πολυπλοκότητα αυτών των επεμβάσεων επιβάλλει τη

Πίνακας 2. Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά.	
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά μόνο με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT), συστήνεται να συνεχιστεί ο αναστολέας P2Y12 (είτε τικαγκρελόρη είτε κλοπιδρογρέλη) για 12 μήνες [9, 51].	IA
Η τικαγκρελόρη συστήνεται έναντι της κλοπιδογρέλης, εκτός και αν ο αιμορραγικός κίνδυνος υπερβαίνει τον πιθανό ισχαιμικό όφελος [9].	IB
Σε ασθενείς με φαρμακευτικά αντιμετωπιζόμενο ACS, που έχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (π.χ. PRECISE-DAPT≥25), η DAPT πρέπει να λαμβάνεται για έναν τουλάχιστον μήνα.	IIaC
Σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου (MI) με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο, που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά μόνο και έχουν ανεχθεί τη DAPT χωρίς αιμορραγική επιπλοκή, η συνέχιση της DAPT με τη μορφή της τικαγκρελόρης με την ασπιρίνη ίσως να λαμβάνεται υπόψη για περισσότερο από 12 μήνες έως 36 μήνες. Ως προηγούμενο MI με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο ορίζεται η ηλικία ≥50 ετών και ένα από τα ακόλουθα: ηλικία >65 ετών ή περισσότερο, σακχαρώδης διαβήτης που χρήζει αγωγής, δεύτερο προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος, χρόνια νεφρική νόσος με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min [63].	IIbB
Σε ασθενείς με προηγούμενο (MI) μη επαναγγειωθέν με στεφανιαία ενδοπρόθεση, οι οποίοι έχουν ανεχθεί τη DAPT χωρίς αιμορραγική επιπλοκή και δεν είναι κατάλληλη για θεραπεία με τικαγρελόρη, η συνέχιση της κλοπιδογρέλης με την ασπιρίνη ίσως πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για πάνω από 12 μήνες.	IIbC
Η πρασουγρέλη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με φαρμακευτικά αντιμετωπιζόμενο ACS [12].	IIIB

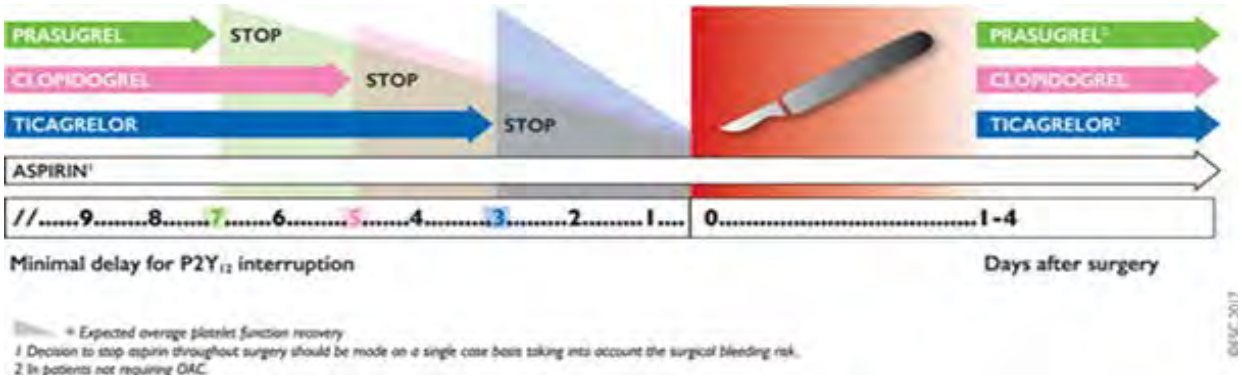
Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου των υποτροπιαζόντων ισχαιμικών συμβάντων που σχετίζονται με ενδοπροθέσεις
• Προηγηθείσα θρόμβωση της ενδοπρόθεσης υπό επαρκή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. • Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στην τελευταία φανερή στεφανιαία αρτηρία. • Διάχυτη πολυαγγειακή νόσος σε διαβητικους ασθενείς • Χρόνια νεφρική νόσος (Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min • Εμφύτευση τουλάχιστον 3 ενδοπροθέσεων • Θεραπεία τουλάχιστον 3 αλλοιώσεων • Διχασμός με εμφύτευση 2 ενδοπροθέσεων • Ολικό μήκος ενδοπρόθεσης > 60 mm • Θεραπεία χρόνιας ολικής απόφραξης

δημιουργία μίας πολυπαραγοντικής προσέγγισης του ασθενούς παρουσία καρδιολόγου, επεμβατικού καρδιολόγου, αναισθησιολόγου, αιματολόγου και χειρουργού, ώστε να γίνει η καλύτερη επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής.

Οι χειρουργικές παρεμβάσεις χωρίζονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου με εκτιμώμενες πιθανότητες σε 30 ημέρες για καρδιακό θάνατο η έμφραγμα του μυοκαρδίου της τάξεως <1%, 1-5% και ≥5% αντίστοιχα, βάση των συστάσεων της ομάδας Stent after surgery [68]. Σε χειρουργικές επεμβάσεις με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια για να μη γίνει διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής διεγχειρητικά. Σε επεμβάσεις με μέτριο αιμορραγικό κίνδυνο, πρέπει να διατηρείται η θεραπεία με ασπιρίνη και να διακόπτεται ο αναστολέας P2Y12 όταν είναι αναγκαίο. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε επεμβάσεις όπου ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αυξημένος, όπως στην περίπτωση των αγγειακών επιδιορθώσεων, πολύπλοκες σπλαγχνικές, νευροχειρουργικές και τραχειοβρογχικές επεμβάσεις [69-71]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται ο χρόνος διακοπής της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ώστε να μειωθεί η προεγχειρητική περίοδος χωρίς κάλυψη από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Σχήμα 4).

Προς αυτή την κατεύθυνση έχουν προταθεί τα εξής:

1. Συστήνεται συνέχιση της ασπιρίνης διεγχειρητικά αν ο αιμορραγικός κίνδυνος το επιτρέπει και να γίνεται επανέναρξη της προτεινόμενης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όσο πιο σύντομα μετεγχειρητικά (IB) [72-76].
2. Μετά από εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, εκλεκτικό χειρουργείο στο οποίο απαιτείται διακοπή του αναστολέα P2Y12, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μετά από 1 μήνα, ανεξάρτητα από τον τύπο της ενδοπρόθεσης, αν η ασπιρίνη δύναται να διατηρηθεί κατά την περιεγχειρητική περίοδο (IIaB) [77].
3. Διακοπή του αναστολέα P2Y12 πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τουλάχιστον 3 ημέρες πριν το χειρουργείο για την τικαγκρελόρη, τουλάχιστον 5 ημέρες για την κλοπιδογρέλη



Σχήμα 4. Ελάχιστα χρονικά όρια διακοπής και επανέναρξης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για ασθενείς με μη καρδιακό χειρουργείο.

και τουλάχιστον 7 ημέρες για την πρασουγρέλη (IIaB) [78-80].

4. Μία διεπιστημονική ομάδα ειδικών πρέπει να διαμορφώνεται για την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενούς με την ένδειξη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση (IIaC).
5. Σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή άλλους παράγοντες υψηλού ισχαιμικού κινδύνου που χρειάζονται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ενδέχεται να γίνεται διακοπή του χειρουργείου έως 6 μήνες (IIbC) [74, 81, 82].
6. Αν και οι δυο από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή παράγοντες πρέπει να διακοπούν περιεγχειρητικά, ενδέχεται να λαμβάνεται υπόψη μια στρατηγική γεφύρωσης με ενδοφλέβιους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, ειδικά αν το χειρουργείο πρέπει να πραγματοποιηθεί εντός 1 μηνός από την εμφύτευση της ενδοπρόθεσης (IIbC) [83-86].
7. Δε συστήνεται να γίνεται διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εντός του πρώτου μήνα θεραπείας σε ασθενείς που υφίστανται μη καρδιακή παρέμβαση (IIIB) [87].

Ασθενείς που αναπτύσσουν αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αιμορραγικές επιπλοκές ενώ είναι υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι ένας ιδιαίτερος πληθυσμός για τον οποίο δεν υπάρχει καθοδήγηση από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η δύσκολη απόφαση για συνέχιση ή διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στηρίζεται στην εκτίμηση της ισορροπίας ανάμεσα στον ισχαιμικό και στον υποτροπιάζοντα ή παρατεταμένο αιμορραγικό κίνδυνο [88]. Ακολουθεί ένας πρακτικός αλγόριθμος για την διαχείριση της αιμορραγίας ασθενών υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στηριζόμενος στο διαχωρισμό της αιμορραγίας σε 2 είδη [89]:

1. **Σοβαρή αιμορραγία:** Ορίζεται ως οποιαδήποτε αιμορραγία, η οποία χρήζει νοσηλείας, σχετίζεται με σοβαρή απώλεια αίματος > 5 g/dl αιμοσφαιρίνης, η οποία είναι αιμοδυναμική σταθερή αργά εξελισσόμενη. Π.χ. Σοβαρή αιμορραγία από το ουρογεννητικό, αναπνευστικό ή ανώτερο/κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Σε αυτήν την περίπτωση:
   Α. Να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και συνέχιση με μονή, κατά προτίμηση τον αναστολέα P2Y12 ειδικά σε περίπτωση αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού.
   Β. Αν η αιμορραγία επιμένει παρά τη θεραπεία ή η θεραπείαδεν είναι δυνατή, να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή όλων των αντιθρομβωτικών φαρμάκων.
   Γ. Όταν η αιμορραγία έχει σταματήσει, να γίνει επανεκτίμηση της ανάγκης για διπλή ή μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κατά προτίμηση του αναστολέα P2Y12, σε περίπτωση αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού.
   Δ. Αν γίνει έναρξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, να λαμβάνεται υπόψη η μικρότερη διάρκεια της συγκεκριμένης αγωγής ή η αλλαγή σε έναν λιγότερο ισχυρό αναστολέα P2Y12 (από τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη σε κλοπιδογρέλη), ειδικά σε υποτροπιάζουσα αιμορραγία.

2. **Αιμορραγία απειλητική για τη ζωή:** Ορίζεται ως η οποιαδήποτε αιμορραγία που θέτει τη ζωή του ασθενούς άμεσα σε κίνδυνο. Π.χ. μαζική φανερή αιμορραγία από το ουρογεννητικό, αναπνευστικό ή ανώτερο/κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα, ενεργός ενδοκράνιος, ενδο-οφθαλμική αιμορραγία, αιμορραγία νωτιαίου μυελού ή οποιαδήποτε αιμορραγία προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια.Σε αυτή την κατάσταση:
   Α. Να γίνεται άμεση διαοπή όλων των αντιθρομβωτικών φαρμάκων.
   Β. Όταν έχει σταματήσει η αιμορραγία, να γίνεται επανεκτίμηση της ανάγκης για μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κατά προτίμηση του αναστολέα P2Y12, σε περίπτωση αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού.

Συμπεράσματα

Η συμβολή των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μαζί με τις στεφανιαίες ενδοπροθέσεις νεότερης γενιάς είναι μία σημαντική ανακάλυψη που συνέβαλε στην ενίσχυση της αντιθρομβωτικής αγωγής και στον περιορισμό της θνητότητας των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Επίσης, η ανάπτυξη στρατηγικών διαστρωμάτωσης για την εκτίμηση του ισχαιμικού και του αιμορραγικού φορτίου έχει βοηθήσει στη λήψη πιο σωστών αποφάσεων στη διαχείριση ασθενών υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, καθώς και στην πιο ορθή διαχείριση τους καθώς ένα ποσοστό αυτών ενδέχεται να έρθουν αντιμέτωποι με μη καρδιολογικής αρχής χειρουργικές επεμβάσεις. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επιπλοκών της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, παρά μόνο απόψεις ειδικών. Παρόλα αυτά, χρειάζεται να πραγματοποιηθεί περισσότερη έρευνα, ώστε να διερευνηθούν καλύτερα τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά και να ληφθούν μέτρα για να μειωθούν οι αιμορραγικές τους επιπλοκές.

Βιβλιογραφία

1. Volgman, A.S., et al., Atherosclerotic Cardiovascular Disease in South Asians in the United States: Epidemiology, Risk Factors, and Treatments: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 2018. 138(1): p. e1-e34.
2. Pitsavos, C., et al., Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. BMC public health, 2003. 3: p. 32-32.
3. Valgimigli, M., et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTSThe Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal, 2018. 39(3): p. 213-260.
4. McFadden, E.P., et al., Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet, 2004. 364(9444): p. 1519-21.
5. Valgimigli, M., et al., Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. EuroIntervention, 2015. 11(1): p. 68-74.
6. Mozaffarian, D., et al., Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 2016. 133(4): p. 447-54.
7. Yeh, R.W., et al., Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. Jama, 2016. 315(16): p. 1735-49.
8. Costa, F., et al., Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet, 2017. 389(10073): p. 1025-1034.
9. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2009. 361(11): p. 1045-57.
10. Bertrand, M.E., et al., Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation, 2000. 102(6): p. 624-9.
11. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2007. 357(20): p. 2001-15.
12. Roe, M.T., et al., Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med, 2012. 367(14): p. 1297-309.
13. Montalescot, G., et al., Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2013. 369(11): p. 999-1010.
14. Garratt, K.N., et al., Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberte paclitaxel-eluting coronary stent placement. Circulation, 2015. 131(1): p. 62-73.
15. Bonaca, M.P., et al., Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med, 2015. 372(19): p. 1791-800.
16. Montalescot, G., et al., Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med, 2014. 371(11): p. 1016-27.
17. Steg, P.G., et al., Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2011. 32(15): p. 1854-64.
18. Valgimigli, M., et al., Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet, 2015. 385(9986): p. 2465-76.
19. Ferrante, G., et al., Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. JACC Cardiovasc Interv, 2016. 9(14): p. 1419-34.
20. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002. 324(7329): p. 71-86.
21. Lorenz, R.L., et al., Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation. Lancet, 1984. 1(8389): p. 1261-4.
22. Peters, R.J., et al., Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute

coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation, 2003. 108(14): p. 1682-7.
23. Steinhubl, S.R., et al., Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. Ann Intern Med, 2009. 150(6): p. 379-86.
24. Agewall, S., et al., Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J, 2013. 34(23): p. 1708-13, 1713a-1713b.
25. Bhatt, D.L., et al., Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med, 2010. 363(20): p. 1909-17.
26. Gargiulo, G., et al., Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY trial. Am Heart J, 2016. 174: p. 95-102.
27. Moukarbel, G.V. and D.L. Bhatt, Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. Circulation, 2012. 125(2): p. 375-80.
28. Collet, J.P., et al., Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med, 2012. 367(22): p. 2100-9.
29. Trenk, D., et al., A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(24): p. 2159-64.
30. Price, M.J., et al., Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. Jama, 2011. 305(11): p. 1097-105.
31. Cannon, C.P., et al., Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet, 2010. 375(9711): p. 283-93.
32. Gwon, H.C., et al., Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. Circulation, 2012. 125(3): p. 505-13.
33. Valgimigli, M., et al., Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation, 2012. 125(16): p. 2015-26.
34. Schulz-Schupke, S., et al., ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. Eur Heart J, 2015. 36(20): p. 1252-63.
35. Han, Y., et al., Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. Circ Cardiovasc Interv, 2016. 9(2): p. e003145.
36. Hong, S.J., et al., 6-Month Versus 12-Month Dual-Antiplatelet Therapy Following Long Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv, 2016. 9(14): p. 1438-46.
37. Kereiakes, D.J., et al., Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. Jama, 2015. 313(11): p. 1113-21.
38. Urban, P., et al., Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med, 2015. 373(21): p. 2038-47.
39. Valgimigli, M., et al., Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. J Am Coll Cardiol, 2015. 65(8): p. 805-815.
40. Valgimigli, M., et al., Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. Bmj, 2014. 349: p. g6427.
41. Vora, A.N., et al., Selection of Stent Type in Patients With Atrial Fibrillation Presenting With Acute Myocardial Infarction: An Analysis From the ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry-Get With the Guidelines. Journal of the American Heart Association, 2017. 6(8): p. e005280.
42. Byrne, R.A., et al., Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. Eur Heart J, 2015. 36(38): p. 2608-20.
43. Kim, B.K., et al., A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). J Am Coll Cardiol, 2012. 60(15): p. 1340-8.
44. Feres, F., et al., Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. Jama, 2013. 310(23): p. 2510-22.
45. Alfonso, F., et al., A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol, 2015. 66(1): p. 23-33.
46. Byrne, R.A., et al., Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-

DESIRE 3): a randomised, open-label trial. Lancet, 2013. 381(9865): p. 461-7.
47. Alfonso, F., et al., A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). J Am Coll Cardiol, 2014. 63(14): p. 1378-86.
48. Palmerini, T., et al., Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2015. 385(9985): p. 2371-82.
49. Navarese, E.P., et al., Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj, 2015. 350: p. h1618.
50. Giustino, G., et al., Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol, 2015. 65(13): p. 1298-1310.
51. Yusuf, S., et al., Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med, 2001. 345(7): p. 494-502.
52. Palmerini, T., et al., Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. Eur Heart J, 2017. 38(14): p. 1034-1043.
53. Costa, F., et al., Incremental Value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. J Am Heart Assoc, 2015. 4(12).
54. Mauri, L., et al., Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med, 2014. 371(23): p. 2155-66.
55. Bonaca, M.P., et al., Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J, 2016. 37(14): p. 1133-42.
56. Hermiller, J.B., et al., Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents. JACC Cardiovasc Interv, 2016. 9(2): p. 138-47.
57. Costa, F., et al., Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. Int J Cardiol, 2015. 201: p. 179-81.
58. Bhatt, D.L., et al., Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med, 2006. 354(16): p. 1706-17.
59. James, S.K., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ, 2011. 342.
60. Iannaccone, M., et al., Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016. 17(10): p. 1128-37.
61. Chen, Z.M., et al., Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2005. 366(9497): p. 1607-21.
62. Sabatine, M.S., et al., Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med, 2005. 352(12): p. 1179-89.
63. Riccio, C.C., et al., ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE Consensus Document: the clinical management of chronic ischaemic cardiomyopathy. European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology, 2017. 19(Suppl D): p. D163-D189.
64. Kristensen, S.D., et al., 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J, 2014. 35(35): p. 2383-431.
65. Chee, Y.L., et al., Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol, 2008. 140(5): p. 496-504.
66. Fleisher, L.A., et al., 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol, 2014. 64(22): p. e77-137.
67. Siller-Matula, J.M., et al., Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017. 6(8): p. 753-770.
68. Glance, L.G., et al., The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. Ann Surg, 2012. 255(4): p. 696-702.
69. Chapman, T.W., et al., Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2001. 22(5): p. 478-9.
70. Ernst, A., et al., Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. Chest, 2006. 129(3): p. 734-7.
71. Moore, M.B.F.R.C.A.R.S.I.M. and M.B.F.F.A.R.C.S.I.F.A.C.P.M. Power, Perioperative Hemorrhage and Combined Clopidogrel

and Aspirin Therapy. Anesthesiology, 2004. 101(3): p. 792-794.
72. Abualsaud, A.O. and M.J. Eisenberg, Perioperative management of patients with drug-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv, 2010. 3(2): p. 131-42.
73. Dimitrova, G., D.B. Tulman, and S.D. Bergese, Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia, 2012. 4(3): p. 153-167.
74. Kaluza, G.L., et al., Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol, 2000. 35(5): p. 1288-94.
75. van Werkum, J.W., et al., Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(16): p. 1399-409.
76. Iakovou, I., et al., Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. Jama, 2005. 293(17): p. 2126-30.
77. Holcomb, C.N., et al., The Incremental Risk of Coronary Stents on Postoperative Adverse Events: A Matched Cohort Study. Ann Surg, 2016. 263(5): p. 924-30.
78. Hansson, E.C., et al., Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. Eur Heart J, 2016. 37(2): p. 189-97.
79. Tomsic, A., et al., Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. Eur J Cardiothorac Surg, 2016. 50(5): p. 849-856.
80. Gherli, R., et al., Safety of Preoperative Use of Ticagrelor With or Without Aspirin Compared With Aspirin Alone in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. JAMA Cardiol, 2016. 1(8): p. 921-928.
81. Burger, W., et al., Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med, 2005. 257(5): p. 399-414.
82. Merritt, J.C. and D.L. Bhatt, The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. J Thromb Thrombolysis, 2004. 17(1): p. 21-7.
83. Savonitto, S., et al., Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. Br J Anaesth, 2010. 104(3): p. 285-91.
84. Bay, C., P.L. Cyr, and I. Jensen, Estimating The Value Of Cangrelor From Eliminating Preloading In Coronary Artery Bypass Graft (Cabg) Patients. Value Health, 2014. 17(7): p. A480.
85. De Servi, S., et al., Bridge therapy or standard treatment for urgent surgery after coronary stent implantation: Analysis of 314 patients. Vascul Pharmacol, 2016. 80: p. 85-90.
86. Voeltz, M.D. and S.V. Manoukian, Cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: the BRIDGE study. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013. 11(7): p. 811-6.
87. Hawn, M.T., et al., Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. Jama, 2013. 310(14): p. 1462-72.
88. Halvorsen, S., et al., Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J, 2017. 38(19): p. 1455-1462.
89. Amin, A.P., et al., Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status. J Am Coll Cardiol, 2013. 61(21): p. 2130-8.

Υπέρταση και συνοδές παθήσεις. Τι νεότερο όσον αφορά τα όρια έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής και τα επίπεδα-στόχοι ρύθμισης;

Π. Ηλιάκης, Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Δ. Τούσουλης
Α΄ Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Arterial hypertension and related diseases: What is new regarding the thresholds for starting therapy and the blood pressure targets?

P. Iliakis, K. Dimitriadis, C. Tsioufis, D Tousoulis
First Cardiology Clinic, University of Athens, Hippokration Hospital, Athens, Greece

Abstract
Current guidelines recommend starting therapy when blood pressure (BP) is above 140/90 mmHg in the office and these levels are verified by out-of-office measurements. Given the latest meta-analyses and randomized trials treatment to lowest thresholds is recommended <130/80 mmHg if tolerated to the majority of patients and less than 140/90 mmHg to all. Regarding the lower values no reduction <120/70 mmHg should be achieved. It is of importance not to lower BP aggressively in elderly (≥ 65 years) and chronic kidney disease patients in order to maintain therapeutic range between 130-140 mmHg for systolic BP and 70-80 for diastolic BP. The main novelty regarding the new guidelines are the notion of single pill strategy for combination antihypertensive therapy that is proposed to be the first choice in most of the patients. In this review these updated trends in diagnosis and therapeutic management in hypertension are summarized.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν έναρξη θεραπείας σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ≥ 140/90 mmHg τα οποία θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και από μετρήσεις εκτός ιατρείου. Βάσει των πρόσφατων μετα-αναλύσεων και των τυχαιοποιημένων μελετών ο πρώτος στόχος θα πρέπει να είναι η μείωση της ΑΠ <140/90 mmHg σε όλους τους ασθενείς που βρίσκονται σε φαρμακευτική αγωγή. Υπό την προϋπόθεση ότι η θεραπεία είναι καλώς ανεκτή, συστήνεται μείωση της ΑΠ < 130/80 mmHg ή και χαμηλότερες τιμές στους περισσότερους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) καθώς και στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπου ο στόχος της ΣΑΠ θα πρέπει να είναι μεταξύ 130 και 140 mmHg και η ΔΑΠ σε <80 mmHg. Τέλος, όσον αφορά τις ελάχιστες επιθυμητές τιμές ΑΠ, θα πρέπει να αποφεύγονται τιμές ΑΠ μικρότερες από 120/70 mmHg. Σημαντική καινοτομία είναι η σύσταση για έναρξη θεραπείας με συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ένα χάπι στην πλειοψηφία των ασθενών. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης παρουσιάζονται οι σύγχρονες τάσεις διάγνωσης και θεραπευτικής στρατηγικής στην αρτηριακή υπέρταση.

Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα αρτηριακής υπέρτασης

Ως αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ορίζεται η συστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου ≥140 mmHg ή/και διαστολική ΑΠ ιατρείου ≥90 mmHg. Αυτό βασίζεται σε δεδομένα από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες ότι η θεραπεία των ασθενών με αυτές τις τιμές της αρτηριακές πίεσης είναι ευεργετική [(1)]. Σύμφωνα με τις τιμές αρτηριακής πίεσης ιατρείου, ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπέρτασης εκτιμάται ότι θα είναι 1,13 δισ. το 2015 [(2)], με επιπολασμό που αγγίζει τα 150 εκατ. στην κεντρική και ανατολική Ευρώπη. Όσον αφορά τους ενηλίκους, ο επιπολασμός της ΑΥ είναι 30-45%, ενώ όσο ο πληθυσμός γερνά, ο επιπολασμός της αυξάνεται και συναντάται στο 60% των ατόμων άνω των 60 ετών [(3)]. Η αυξημένη ΑΥ ήταν η κυριότερη αιτία πρόωρου θανάτου παγκοσμίως το 2015, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους και πάνω από 200 εκατομμύρια χρόνια ζωής αναπροσαρμοσμένης αναπηρίας [(4)]. Σε πολλές μελέτες έχει φανεί η ισχυρή συσχέτιση τόσο των τιμών της αρτηριακής πίεσης ιατρείου, όσο και των τιμών αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου με την εμφάνιση σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αιμορραγικό και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος, καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αγγειακής νόσος) και τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου [(5)]. Η συνεχής και σταθερή συσχέτιση της ΑΠ με τα παραπάνω νοσήματα έχει φανεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Ιδιαίτερα, μετά την ηλικία των 50 ετών η υψηλή συστολική ΑΠ έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία, ενώ αντίθετα η υψηλή διαστολική ΑΠ συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μικρότερες ηλικίες (<50 ετών). Τέλος, αυτό που αξίζει να σημειωθεί είναι ότι η αυξημένη πίεση παλμού έχει επιπλέον προγνωστική σημασία στους ηλικιωμένους [(6)].

Ταξινόμηση

Για την ταξινόμηση της αρτηριακής πίεσης χρησιμοποιούνται οι τιμές ιατρείου όπως φαίνονται στον πίνακα 1, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες [(1)].

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΑΠ ιατρείου και ορισμός σταδίων αρτηριακής υπέρτασης

	Συστολική ΑΠ (mmHg)		Διαστολική ΑΠ (mmHg)
Βέλτιστη	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	και/ή	80-84
Υψηλά Φυσιολογική	130-139	και/ή	85-89
ΑΠ σταδίου 1	140-159	και/ή	90-99
ΑΠ σταδίου 2	160-179	και/ή	100-109
ΑΠ σταδίου 3	≥180	και/ή	≥110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥140	και	≤90

ΑΠ= Αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ = Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = Διαστολική αρτηριακή πίεση (1)

Ρύθμιση της Αρτηριακής Πίεσης και Παθοφυσιολογία της Υπέρτασης

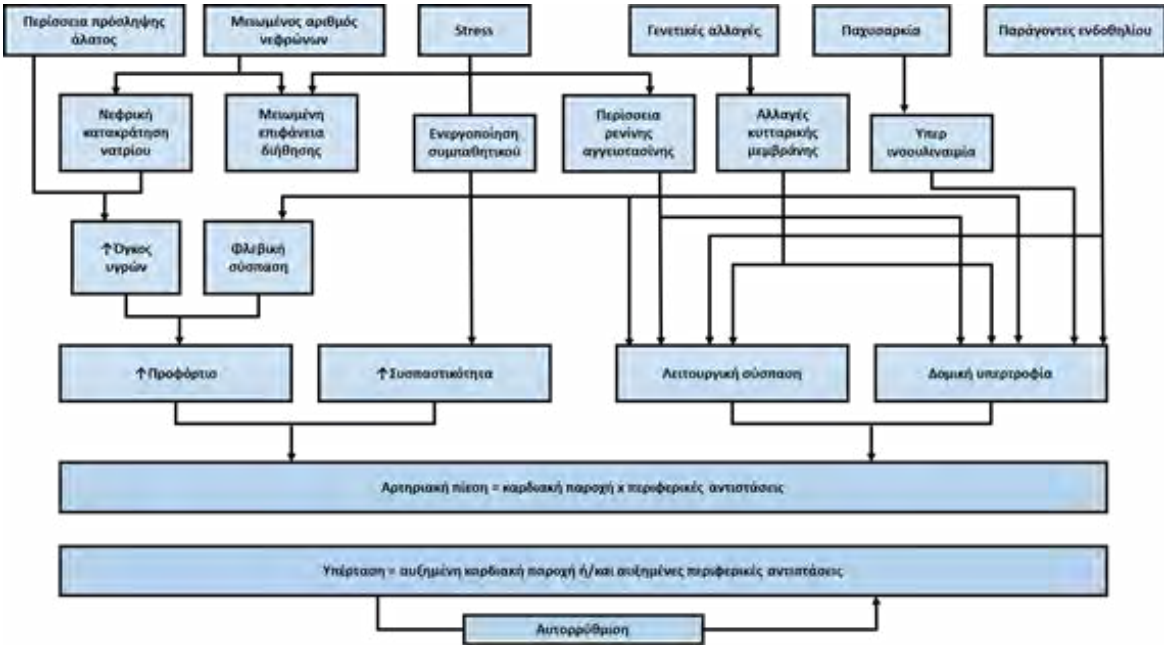
Η παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης είναι πολυποίκιλη και πολυπαραγοντική. Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (>95%) δεν αναγνωρίζεται κάποιο σαφές αίτιο και αναφέρεται ως ιδιοπαθής ΑΥ. Στο υπόλοιπο ποσοστό που συνιστά τη δευτεροπαθή ΑΥ ανευρίσκονται συχνότερα παθήσεις των νεφρών (νεφροπαρεγχυματική νόσος, νεφραγγειακή υπέρταση) ή των ενδοκρινών αδένων (πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, φαιοχρωμοκύττωμα) και πολύ σπανιότερα άλλα αίτια. Η σταθερή αύξηση της ΑΠ, όπως προαναφέρθηκε, οφείλεται είτε σε αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις, είτε σε αυξημένη καρδιακή παροχή, είτε στο συνδυασμό τους. Στην παθογένεση της ΑΥ συμμετέχουν πολλαπλά παθοφυσιολογικά μονοπάτια (Εικόνα 1): η διαταραχή της αποβολής νατρίου από τους νεφρούς, αγγειακή αναδιαμόρφωση, υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η παχυσαρκία, η γενετική προδιάθεση και το εμβρυϊκό περιβάλλον [(1,7-14)]

Εκτίμηση του Καρδιαγγειακού Κινδύνου σε Υπερτασικούς ασθενείς

Η υπέρταση σπάνια εμφανίζεται μονομερώς, και συνήθως συνυπάρχει με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και η δυσλιπιδαιμία. Για την εκτίμηση του κινδύνου αυτού στον υπερτασικό πληθυσμό, ήδη από το 2003, χρησιμοποιείται το SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation system), που εκτιμά τον 10ετή κίνδυνο ενός πρώτου θανατηφόρου αθηροσκληρωτικού συμβάντος, σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τις συνήθειες καπνίσματος, το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης και τις τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου [(15,16)], κατατάσσοντας τους ασθενείς σε μικρού, μέτριου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (Πίνακας 2).

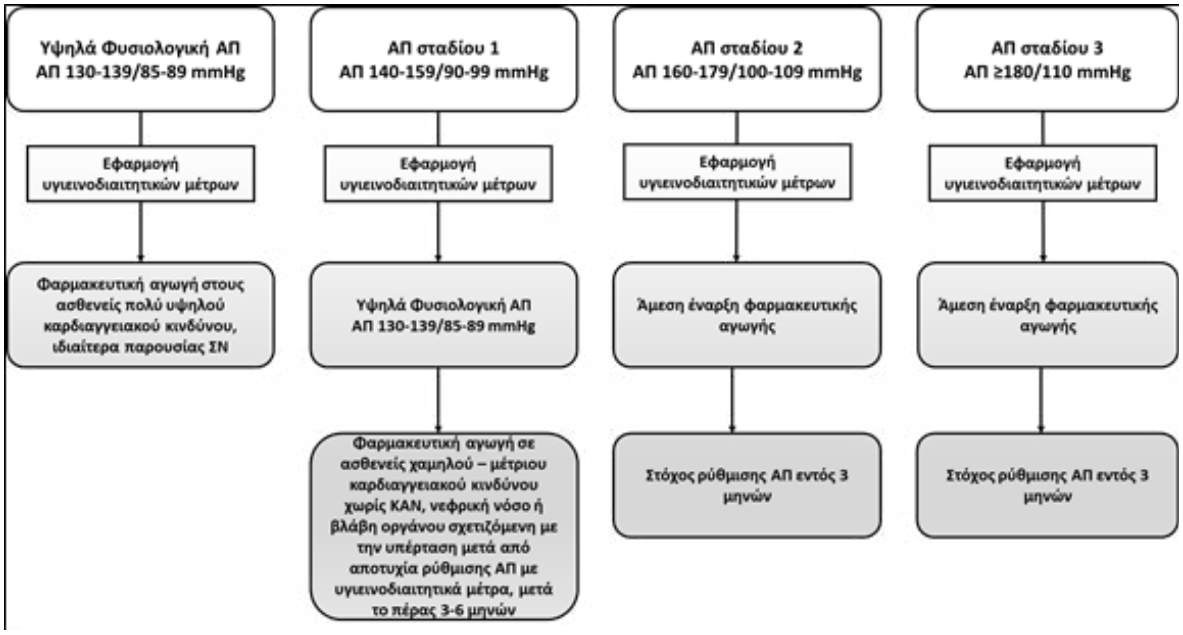
Θεραπεία

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (άσκηση, υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες, κάπνισμα, αλκοόλ) και η φαρμακευτική θεραπεία συνιστούν τις δύο βασικές στρατηγικές αντιμετώπισης της ΑΥ[(1)]. Η αντϊυπερτασική θεραπεία οδηγεί σε σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας, και το όφελος αυτής είναι το ίδιο σε άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών, συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων με μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν ότι η πτώση της ΣΑΠ κατά 10mmHg ή της ΔΑΠ κατά 5mmHg οδηγούν σε σημαντική μείωση όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 20%, της ολικής θνησιμότητας κατά 10-15%, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 35%, των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων κατά 20% και της καρδιακής ανεπάρκειας κατά 40% [(17,18)]. Επομένως, το όφελος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία ΑΥ (τροποιημένο από Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th edition.

Πίνακας 2. Κατηγορίες 10ετούς καρδιαγγειακούς κινδύνου (Systematic Coronary Risk Evaluation)	
Πολύ υψηλού κινδύνου	Ασθενείς με οποιοδήποτε από ακόλουθα: • Κλινικά έκδηλη ΚΑΝ: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία επαναιμάτωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αορτικό ανεύρυσμα και περιφερική αγγειακή νόσος • Απεικονιστικά τεκμηριωμένη ΚΑΝ: σημαντική αθηρωματική πλάκα (≥50% στένωση) σε αγγειογραφία ή υπερηχογράφημα – δε περιλαμβάνει αύξηση του πάχους του καρωτιδικού έσω μέσου χιτώνα • Σακχαρώδη διαβήτης με βλάβη οργάνου-στόχου • 10ετης καρδιαγγειακός κίνδυνος (SCORE) ≥ 10%
Υψηλού κινδύνου	Ασθενείς με οποιοδήποτε από ακόλουθα: • Σημαντική διαταραχή ενός παράγοντα κινδύνου, πχ. χοληστερόλη >310mg/dl, οικογενής υπερχοληστερολαιμία, σταδίου 3 υπέρταση (ΣΑΠ≥180mmHg) • Περισσότεροι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη – εξαιρούνται μερικοί νέοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και χωρίς παράγοντες κινδύνου, που μπορεί να είναι μετρίου κινδύνου
	Υπερτασική Υπερτροφία Αριστερής κοιλίας
	Μέτριου βαθμού ΧΝΝ – eGFR 30-59 ml/min/1.73m^2
	10ετης καρδιαγγειακός κίνδυνος (SCORE) 5-10%
Μετρίου κινδύνου	Ασθενείς με: • 10ετης καρδιαγγειακός κίνδυνος (SCORE) 1-5% • Αρτηριακή Υπέρταση σταδίου 2 • Αρκετοί ασθενείς μέσης ηλικίας ανήκουν στην κατηγορία αυτή
Χαμηλού κινδύνου	Ασθενείς με: • 10ετης καρδιαγγειακός κίνδυνος (SCORE) ≤ 1%
ΑΠ= Αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ= Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΚΑΝ= Καρδιαγγειακή Νόσος, SCORE= Systematic Coronary Risk Evaluation (1).	



Εικόνα 2 Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής και στάδια ΑΠ (1)

Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής

- Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στην άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, παράλληλα με αλλαγές στις υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες (θα αναλυθούν παρακάτω) σε υπερτασικούς ασθενείς με σταδίου 2 και 3.
- Όσον αφορά υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 1, πρόσφατη μετα-ανάλυση, που περιορίστηκε σε τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με υπέρταση βαθμού 1 και χαμηλού - μέτρου καρδιαγγειακού κινδύνου, κατέδειξε σημαντική μείωση όλων των κύριων καρδιαγγειακών συμβάντων μετά αντϊυπερτασική θεραπεία – μείωση του συνδυασμού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου κατά 34%, και της συνολικής θνησιμότητας κατά 19%, για μείωση της ΣΑΠ κατά ~ 7 mmHg (36). Επομένως αυτό που συστήνεται σε ΑΥ σταδίου 1 χαμηλού – μέτριου κινδύνου είναι έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, εάν παραμένουν σε υψηλά επίπεδα ΑΥ μετά την εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων.
- Στους υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 1 με βλάβη οργάνου σχετιζόμενο με την υπέρταση ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνεται άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.
- Στους ασθενείς με υψηλά φυσιολογική ΑΠ, αυτό που συστήνεται είναι η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων – σε αυτούς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, και ιδιαίτερα επί παρουσίας στεφανιαίας νόσου, συστήνεται άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής
- Τέλος, στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών) ασθενείς συστήνεται έναρξη φαρμακευτική αγωγής, επί ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160mmHg.

Στον Πίνακα 4, συνοψίζονται τα κατώτερα όρια των τιμών της συστολικής και διαστολικής πίεσης ιατρείου, για τις οποίες συστήνεται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, σε συνάρτηση με την ηλικία και την παρουσία συμπαρομαρτούντων νοσημάτων (σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρικής νόσος, στεφανιαία νόσος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) που συχνά συνυπάρχουν στον υπερτασικό ασθενή και μεταβάλλουν το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Στόχοι αντιυπερτασικής θεραπείας

Ο πρωταρχικό στόχος της θεραπευτικής αγωγής του υπερτασικού ασθενούς είναι η μέγιστη δυνατή μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα. Αυτό προϋποθέτει και επιτυγχάνεται όχι μόνο μέσω ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης εντός θεραπευτικών στόχων αλλά και μέσω της συνολικής προσέγγισης και αντιμετώπισης αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου και της διαχείρισης συνυπαρχόντων κλινικών νοσημάτων. Σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς η ΑΠ πρέπει να μειωθεί τουλάχιστον κάτω από την τιμή των 140/90mmHg. Αυτό ίσχυε μέχρι τη δημοσίευση της μελέτης SPRINT [19]. Η SPRINT συνιστά ορόσημο στο χώρο της αρτηριακής υπέρτασης και της καρδιαγγειακής ιατρικής. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν δύο διαφορετικοί στρατηγικές μείωσης της ΣΑΠ

Πίνακας 4. Σύνοψη τιμών κατώτατων ορίων ΑΠ ιατρείου για έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής

Ηλικία	ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)					ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)
	ΑΥ	+ ΣΔ	+ ΧΝΝ	+ ΣΝ	+ ΑΕΕ/ΠΙΕ	
18 – 65 ετών	≥140	≥140	≥140	≥140 [a]	≥140 [a]	≥90
65 – 79 ετών	≥140	≥140	≥140	≥140 [a]	≥140 [a]	≥90
≥ 80 ετών	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

[a] Η θεραπεία μπορεί να εξεταστεί στους πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς με υψηλά φυσιολογική ΑΠ

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΑΕΕ/ΠΙΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο / Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (1).

(συμβατική: μείωση <140 και η εντατικοποιημένη: μείωση <120 mmHg) σε 9000 υπερτασικούς ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το σκέλος της εντατικοποιημένης θεραπείας (μέση επιτευχθείσα ΣΑΠ 121 έναντι 136 mmHg του σκέλους της συμβατικής στρατηγικές) συσχετίστηκε με 25% μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και 27% μείωση του συνολικού θανάτου (χωρίς όμως σημαντική μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου). Νεότερα δεδομένα μεταναλύσεων (που συμπεριέλαβαν τη μελέτη SPRINT) κατέδειξαν για κάθε 10mmHg μείωση της ΣΑΠ με αρχική τιμή ΣΑΠ >160, μείωση των συνολικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ακόμη και για επιτευχθείσες τιμές ΣΑΠ ιατρείου μικρότερες των 130mmHg. Παρόμοιο όφελος διαπιστώθηκε και σε ασθενείς με ΣΑΠ ιατρείου προ θεραπείας <130mmHg [19].

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα και σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες [1], ο πρώτος στόχος θα πρέπει να είναι η μείωση της ΑΠ <140/90 mmHg σε όλους τους ασθενείς που βρίσκονται σε φαρμακευτική αγωγή. Υπό την προϋπόθεση ότι η θεραπεία είναι καλώς ανεκτή, συστήνεται μείωση της ΑΠ < 130/80 mmHg ή και χαμηλότερες τιμές στους περισσότερους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) καθώς και στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπου ο στόχος της ΣΑΠ θα πρέπει να είναι μεταξύ 130 και 140 mmHg και η ΔΑΠ σε <80 mmHg. Τέλος, όσον αφορά τις ελάχιστες επιθυμητές τιμές ΑΠ, θα πρέπει να αποφεύγονται τιμές ΑΠ μικρότερες από 120/70 mmHg.

Φαρμακευτική αγωγή

α) Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασσίνης (αΜΕΑ) - Ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΥΑ)

Τόσο οι αΜΕΑ όσο και οι ΑΥΑ αποτελούν τις συχνότερες τάξεις φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Οι αΜΕΑ μειώνουν τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αναστέλλοντας της δραστικότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι στη δραστική αγγειοτενσίνη ΙΙ (ΑΙΙ) και αναστέλλοντας την αποδόμηση αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων, όπως η βραδυκινίνη. Η εκσεσημασμένη μείωση των επιπέδων της ΑΙΙ στην κυκλοφορία και η αναστολή της άμεσης αγγειοσύσπασης που προκαλεί, προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης. Δεδομένου ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης βρίσκεται σε διάφορους ιστούς, όπως στον εγκέφαλο, την καρδιά και τα αγγεία, η δραστικότητα του ΜΕΑ αναστέλλεται σε ποικίλο βαθμό και στους ιστούς αυτούς. Εκτός της αγγειοδιασταλτικής δράσης, στο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συμβάλλουν και άλλοι μηχανισμοί. Η μείωση των επιπέδων της ΑΙΙ οδηγεί στη μείωση των επιπέδων αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα την αναστολή της κατακράτησης νατίου και ύδατος από το νεφρό. Όλοι οι αΜΕΑ έχουν παρόμοια αντιυπερτασική ικανότητα. Οι ΑΥΑ δρουν στο ίδιο παθοφυσιολογικό μονοπάτι, που συνδέονται στον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης ΙΙ, και αναστέλλουν τη δράση της αγγειοτενσίνης, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και νατριούρηση.

Οι αΜΕΑ αντενδείκνυνται στις έγκυες, καθώς έχουν ενοχοποιηθεί για τερατογένεση και εμβρυϊκό θάνατο. Επιπλέον, αντενδείκνυνται στους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών, λόγω του κινδύνου νεφρικής ισχαιμίας και οξείας νεφρικής βλάβης. Γενικά είναι καλώς ανεκτά φάρμακα με εξαίρεση τον ξηρό, επίμονο βήχα που μπορεί να παρουσιαστεί έως και στο 10-20% των ασθενών και υποχωρεί με τη διακοπή τους. Δεύτερη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που συναντάται είναι η υπερκαλιαιμία, λόγω της μείωσης των επιπέδων αλδοστερόνης και της μείωσης της νεφρικής απέκκρισης καλίου. Σπάνια (0,2%) παρατηρείται αγγειοοίδημα με τη χορήγηση τους. Οι ΑΥΑ έχουν παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και ανεπιθύμητων ενεργειών (έγκυες γυναίκες, οξεία νεφρική βλάβη, υπερκαλιαιμία). Αντίθετα δε παρουσιάζεται ξηρός βήχας (δεν αναστέλλουν την αποδόμηση της βραδυκινίνης που ευθύνεται) και συνιστούν χρήσιμη εναλλακτική για ασθενείς που δεν ανέχονται τη χορήγηση αΜΕΑ.

Και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων φαίνεται ότι μειώνουν την αλβουμινουρία περισσότερο από κάθε άλλη κατηγορία φαρμάκων

και έχουν προστατευτικό αποτέλεσμα, καθυστερώντας την εξέλιξη της διαβητικής και μη διαβητικής χρόνιας νεφρικής νόσου [20-23]. Επιπλέον, προλαμβάνουν ή οδηγούν σε υποστροφή βλάβης οργάνων σχετιζόμενες με την υπέρταση, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και το αγγειακό remodeling [20-23], και τέλος ενδείκνυνται απόλυτα στους υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς βελτιώνουν τη θνητότητα.

β) Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου αποκλείουν την είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα δρώντας στους διαύλους ασβεστίου της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων του ενδοθηλίου, προκαλώντας αγγειοδιαστολή, μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και πτώση αρτηριακής πίεσης. Χωρίζονται στις διυδροπυριδίνες και τις μη διυδροπυριδίνες – στην υπέρταση χρησιμοποιούντες κυρίως οι πρώτες. Παρουσιάζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την υποστροφή των βλαβών οργάνων που σχετίζονται με την υπέρταση [20-23] και επιπλέον, φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματικά σε σύγκριση με τους β-αποκλειστές στη μείωση επίπτωσης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς και στην υποστροφή της εξέλιξης αθηρωματικής καρωτιδικής νόσου [20-23]. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των διυδροπυριδινών (που οφείλονται κυρίως στην αγγειοδιαστολή) περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, αντανακλαστική ταχυκαρδία, αίσθημα έξαψης (flushing) και οίδημα σφυρών, του οποίου η βαρύτητα μειώνονται όταν συνχορηγείται αΜΕΑ ή ΑΥΑ.

γ) Διουρητικά

Ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι τα θειαζιδικά διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη), αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, οδηγώντας στη μείωση του όγκου πλάσματος, με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης. Η χλωρθαλιδόνη, μοιάζει στο μηχανισμό δράσης με τα θειαζιδικά διουρητικά, αλλά έχει μακρότερο χρόνο ημιζωής και ισχυρότερη δράση. Η ινδαπαμίδη έχει παρόμοια δραστικότητα και 24ωρη διάρκεια. Φαίνεται ότι άτομα με χαμηλή δραστηριότητα ρενίνης ή αυξημένη αλατοευαισθησία, όπως ηλικιωμένοι, παχύσαρκοι και άτομα μαύρης φυλής, ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με διουρητικά. Τα διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη, τορασεμίδη), που αναστέλλουν την επαναρρόφηση του νατρίου και του χλωρίου στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, χρησιμοποιούνται σε υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με eGFR (ρυθμός σπειραματικής διήθησης) < 30mL/min, όπου αντενδείκνυνται τα θειαζιδικά. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των διουρητικών, φαίνεται ότι ισοδυναμούν με τους αναστολείς του άξονα ρενίνη – αγγειοτασίνη – αλδοστερόνη και τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ενώ υπερέχουν των άλλων φαρμάκων όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια.

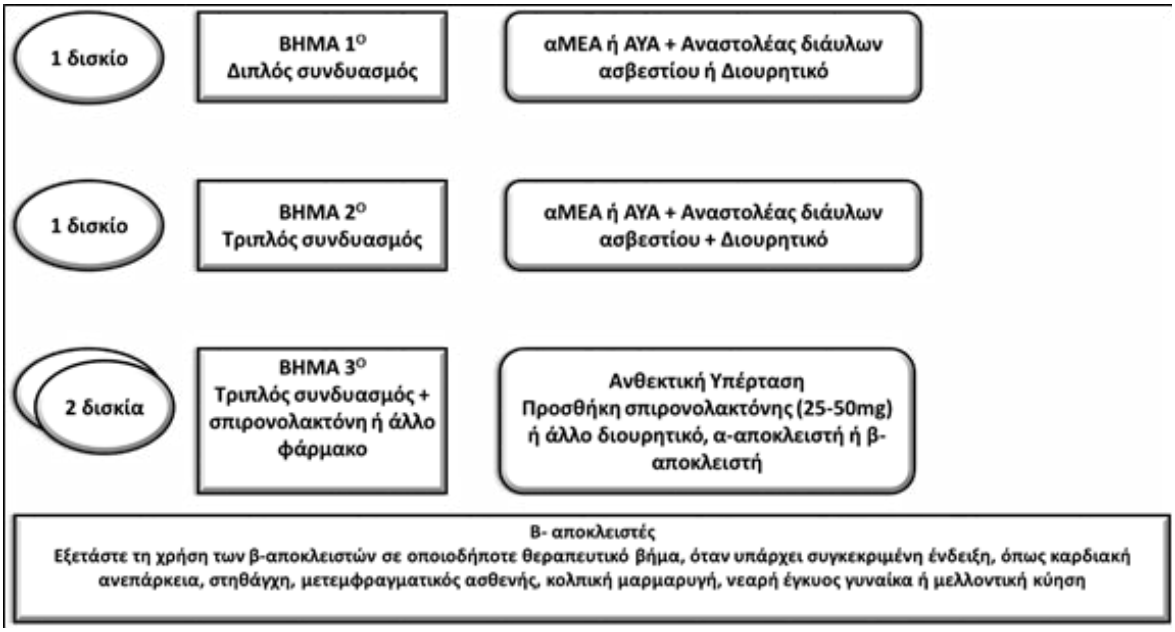
Οι θειαζίδες έχουν δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία (συχνότερη), υπομαγνησιαιμία και υπονατριαιμία, μεταβολικές επιδράσεις (διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, νεοεμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, υπερουριχαιμία). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εμφανίσουν ουρική αρθρίτιδα σε ποσοστό 5%. Επιπλέον, η επιθετική θεραπεία με διουρητικά, ιδίως σε ηλικιωμένους, μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση και οξεία νεφρική βλάβη. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μειωμένη απέκκριση ασβεστίου από τους νεφρούς, προστατεύει από οστεοπόρωση και νεφρολιθίαση.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των διουρητικών, φαίνεται ότι υπερέχουν των άλλων φαρμάκων όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια. Ακόμη τυχαιοποιημένες μελέτες

δ) Β – αποκλειστές

Η δράση των β-αποκλειστών συνίσταται στην ανταγωνιστική πρόσδεση αυτών των μορίων στους β-υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας, της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου και της καρδιακής παροχής, τη μείωση της έκκρισης ρενίνης και τη μείωση της προσυναπτικής απελευθέρωσης κατεχολαμινών, που οδηγούν στην πτώση της αρτηριακής πίεσης. Οι β αποκλειστές είναι πολύ ετερογενής ομάδα, καθώς διαφέρουν ως προς την εκλεκτικότητα ή μη για τους β1 ή/και τους β2 υποδοχείς. Μεγαλύτερη ανταπόκριση στους β-υποδοχείς φαίνεται ότι έχουν οι νεότεροι και μέσης ηλικίας υπερτασικοί ασθενείς. Όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας των εν λόγω φαρμάκων, μπορεί να προκαλέσουν σεξουαλική δυσλειτουργία, αίσθημα εύκολης κόπωσής, βραδυκαρδία, αύξηση σωματικού βάρους και μεταβολικές διαταραχές – αύξηση σακχάρου αίματος, μείωσης ευαισθησίας της ινσουλίνης, δυσλιπιδαιμία καθώς και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου (de novo) σακχαρώδους διαβήτη. Απόλυτη αντένδειξη στη χρήση τους είναι το βρογχικό άσθμα και η ύπαρξη κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε σχετικά υψηλό ποσοστό διακοπής της αγωγής με β-αποκλειστές από τους ίδιους τους ασθενείς, όπως έχει φανεί σε μεγάλες πληθυσμιακές καταγραφές [24].

Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει την μικρότερη αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών σε σύγκριση με τους α-ΜΕΑ, ΑΥΑ και τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου στην υποστροφή των βλαβών-οργάνων σχετιζόμενων με την υπέρταση. Επιπλέον, φαίνεται ότι υστερούν στην πρωτογενή πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους υπερτασικούς ασθενείς [25]. Για τους λόγους αυτούς και λαμβάνοντας υπόψη τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζουν (κυριαρχεί η πρωτοεμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη) δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως κύρια αντιυπερτασικά φάρμακα (όπως θα δούμε και στο θεραπευτικό αλγόριθμο παρακάτω) αλλά όταν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις – συννοσηρότητες: συμπτωματική στηθάγχη, έλεγχος συχνότητας σε ασθενή με υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και ως εναλλακτική επιλογή σε νεαρές γυναίκες με πιθανή κύηση.



Εικόνα 3. Θεραπευτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης ΑΥ (1).

ε) Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Στην φαρμακευτική μας φαρέτρα ανευρίσκονται και άλλες κατηγορίες φαρμάκων (α-αποκλειστές, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά, ανταγωνιστές αλδοστερόνης) που ενώ στο παρελθόν έχαιραν μεγαλύτερης εκτίμησης και χρήσης, στις τελευταίες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες η σπιρονολακτόνη (ανταγωνιστής αλδοστερόνης) έχει ένδειξη ως αντιυπερτασικό φάρμακο σε ανθεκτική υπέρταση όταν δηλαδή είναι αδύνατη η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης υπό τριπλή αντιυπερτασική αγωγή που περιέχει διουρητικό. Η σπιρονολακτόνη έλαβε την έγκριση αυτή, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης PATHWAY-2, όπου φάνηκε υπεροχή αυτής έναντι τόσο του εικονικού φαρμάκου (placebo) όσο και των α- και β-αποκλειστών στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης [24]. Όσον αφορά τις άλλες κατηγορίες, χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένες ενδείξεις (π.χ. κύηση) όπως και στην κλινική πράξη ως 5η επιλογή, χωρίς όμως να υπάρχουν πολλά δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες.

Φαρμακευτικός αλγόριθμος αντιυπερτασικής θεραπείας

Το επίπεδο ρύθμισης αρτηριακής πίεσης παγκοσμίως είναι αρκετά χαμηλό. Ενδεικτικά, μόνο το 40% των ασθενών με υπέρταση λαμβάνουν θεραπευτική (φαρμακευτική ή μη) αγωγή, ενώ ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 140/90 mmHg επιτυγχάνεται μόλις στο 35% αυτών [3]. Μέχρι πρότινος η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής γινόταν με μονοθεραπεία, που αν στη συνέχεια αποτύγχανε οδηγούμασταν σε προσθήκη δεύτερου φαρμάκου ή αύξηση της δόσης του πρώτου. Έχει φανεί όμως ότι η αρχική έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής με συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών είναι πιο αποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη μονοθεραπεία, ακόμη και ο συνδυασμός χαμηλών δόσεων φαρμακευτικών ουσιών υπερέχει της μονοθεραπείας σε μέγιστη δόση. Έχει φανεί ότι το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να επιτευχθεί ρύθμιση αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα είναι σημαντικός παράγοντας που συνδέεται άμεσα με την κλινική έκβαση του ασθενούς, αφού μικρότερο χρονικό διάστημα συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Επιπλέον, ο συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών, στοχεύει στον αποκλεισμό διαφορετικών παθοφυσιολογικών μονοπατιών που συμβάλλουν στην παθογένεια της υπέρτασης ταυτόχρονα. Τέλος, όσον αφορά την ασφάλεια της συνδυασμένης φαρμακευτικής αγωγής είναι εξίσου ασφαλής με τη μονοθεραπεία [25]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έναρξη συνδυασμένης αγωγής (ιδιαίτερα σε ένα δισκίο) συσχετίστηκε με μικρότερο ποσοστό διακοπής της θεραπείας από τους ίδιους τους ασθενείς (treatment discontinuation). Για όλους τους παραπάνω λόγους οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αντιμετώπιση της Αρτηριακής Υπέρτασης [1] συστήνουν τον παρακάτω θεραπευτικό αλγόριθμο ο οποίος βασίζεται στις εξής αρχές:

Έναρξη της θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς με συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή σε ένα δισκίο (single pill combination, SPC) που περιλαμβάνει δύο φάρμακα, για τη βελτίωση της ταχύτητας και της αποτελεσματικότητας του ελέγχου της ΑΠ.

Οι προτιμώμενοι συνδυασμοί δύο φαρμάκων είναι ένας αναστολέας άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (αΜΕΑ ή ΑΥΑ) με ένα αναστολέα διαύλων ασβεστίου ή ένα διουρητικό. Β-αποκλειστής σε συνδυασμό με ένα διουρητικό ή οποιοδήποτε φάρμακο από τις άλλες κύριες κατηγορίες είναι μια εναλλακτική λύση όταν υπάρχει ειδική ένδειξη για έναν β-αποκλειστή, π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια ή έλεγχος καρδιακής συχνότητας.

Μονοθεραπεία συστήνεται για ασθενείς χαμηλού κινδύνου με υπέρταση σταδίου 1, των οποίων η ΣΑΠ είναι <150 mmHg, ασθενείς με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και υψηλά φυσιολογική αρτηριακή πίεση και για ηλικιωμένους ασθενείς.

Η χρήση συνδυασμένης φαρμακευτικής αγωγής σε ένα δισκίο τριών φαρμάκων που περιλαμβάνει αΜΕΑ ή ΑΥΑ με έναν αναστολέα διαύλων ασβεστίου και ένα διουρητικό συστήνεται εάν η ΑΠ δεν ελέγχεται από συνδυασμένη αγωγή δύο φαρμάκων.

Η προσθήκη σπιρονολακτόνης συστήνεται για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης (υπέρταση που δεν ελέγχεται με τριπλή αντιυπερτασική αγωγή που περιέχει διουρητικό), εκτός εάν αντενδείκνυται.

Η χρήση άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων συστήνεται στις σπάνιες περιπτώσεις όπου η ΑΠ δεν ελέγχεται από τις παραπάνω θεραπείες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of hypertension. 2018;36(10):1953-2041.
2. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389(10064):37-55.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. Jama. 2013;310(9):959-68.
4. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. Jama. 2017;317(2):165-82.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903-13.
6. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Jama. 2002;287(20):2677-83.
7. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. The Journal of physiology. 2014;592(18):3955-67.
8. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. Comprehensive Physiology. 2012;2(4):2393-442.
9. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. Hypertension. 2013;61(3):556-60.
10. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. Circulation research. 2015;116(6):976-90.
11. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kalos T, Liatakis I, Koutra E, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. Journal of hypertension. 2017;35(5):1100-8.
12. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. Circulation research. 2015;116(6):1007-21.
13. Jones A, Charakida M, Falaschetti E, Hingorani AD, Finer N, Masi S, et al. Adipose and height growth through childhood and blood pressure status in a large prospective cohort study. Hypertension. 2012;59(5):919-25.
14. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment--a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. Obesity (Silver Spring, Md). 2013;21(1):8-24.
15. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. Jama. 2004;292(12):1462-8.
16. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, et al. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. European journal of preventive cardiology. 2014;21(3):377-83.
17. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-67.
18. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression

analyses of randomized trials. Journal of hypertension. 2014;32(12):2285-95.
19. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. The New England journal of medicine. 2015;373(22):2103-16.
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of hypertension. 2017;35(11):2150-60.
21. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. Journal of hypertension. 2015;33(7):1321-41.
22. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. Journal of hypertension. 2008;26(4):819-24.
23. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. Journal of hypertension. 2015;33(2):195-211.
24. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-68.
25. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. The American journal of medicine. 2009;122(3):290-300.

Ο ρόλος των νεότερων αντιδιαβητικών στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. **Ποιος ο ρόλος των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης**

Λεωνίδας Κολιαστάσης[1], Βασιλική Χαρά Μυστακίδη[1], Ευάγγελος Οικονόμου[1], Γεράσιμος Σιάσος[1], Ευανθία Μπλέτσα[1], Παναγιώτα Κ. Σταμπούλογλου[1], Κωνσταντίνος Μπατζιάς, Πέτρος Φουντουλάκης[1], Δημήτριος Τούσουλης[1]
1Α' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο"

The role of new anti-diabetic agents in patients with cardiovascular diseases. What about inhibitors of the sodium/glucose cotransporter 2

L. Koliastasis[1], V.C.Mystakidi[1], E. Oikonomou[1], G. Siasos[1], E. Bletsa, P. K. Stampouloglou, K. Batzias, P. Fountoulakis[1], D. Tousoulis[1]
[1]1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Abstract
Patients with diabetes mellitus present both micro and macro vascular complications that determine both morbidity and mortality. Treatment of high blood glycose levels improves micro-vascular complications (i.e. nephropathy, neuropathy and retinopathy). Until recently, however, there was no effective anti-diabetic treatments with proven benefit for the macro-vascular complications (i.e. peripheral arterial disease and coronary artery disease). Recent randomized clinical trials have been design to test not only the efficacy on newer anti-diabetics agents to reduce blood glycose levels but also ability to improve cardiovascular outcome. Under the light of a significant number of randomized controlled trials it hhas become apparent that inhibitors of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1 analogues) inhibitors can reduce not only total and cardiovascular mortality but also the occurrence of heart failure. Nevertheless, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors should be used with caution particularly in patients with heart failure.

Οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν τόσο μίκρο όσο και μάκρο αγγειακές επιπλοκές οι οποίες καθορίζουν τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα των ασθενών. Οι σωστή μεταβολική ρύθμιση του σακχάρου αίματος επιτυγχάνει βελτίωση των μικρο-αγγειακών επιπλοκών όπως η νεφροπάθεια, νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια. Αντίθετα μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν αποτελεσματικές αντι-διαβητικές θεραπείες που να επιτυγχάνουν όφελος όσον αφορά την εκδήλωση των μακρο-αγγειακών επιπλοκών και ιδιαίτερα της περιφερικής αρτηριακής νόσου και της στεφανιαίας νόσου. Ο σχεδιασμός τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών τα τελευταία χρόνια με σκοπό να αναδείξει τα φάρμακα που μειώνουν όχι

μόνο τη γλυκόζη αίματος αλλά που επιτυγχάνουν και επιπρόσθετο καρδιαγγειακό όφελος έχει οδηγήσει στη χρήση νεότερων αντι-διαβητικών παραγόντων. Ιδιαίτερα οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) και οι αναστολείς του ομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1 analogues) μπορούν να μειώσουν όχι μόνο την ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα αλλά και την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίθετα οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ιδιαίτερα σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια.

Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑΝ) είναι η πρωταρχική αιτία θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [1], αλλά δεν έχουν όλοι οι διαβητικοί την ίδια πιθανότητα να αναπτύξουν ΚΑΝ (Εικόνα 1). Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνεται στον διαβήτη συν το χρόνω και επηρεάζεται από τη λοιπή συνοσηρότητα, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο και χρόνια νεφρική νόσο[2]. Οι διαβητικοί ασθενείς με ΚΑΝ, έχουν ως ήδη πάσχοντες τον μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Έτσι, η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών πιθανότατα δεν προσδίδει τη αναμενόμενη καρδιοπροστασία στον διαβήτη και υπό το γεγονός αυτό θα πρέπει να αξιολογηθούν τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των νέων αντιδιαβητικών θεραπειών. Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχε πληθώρα μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (randomized clinical tri als RCTs), σε διαβητικούς με ΚΑΝ. Η κατάσταση, ωστόσο, άλλαξε μετά από την εντολή του 2008 του οργανισμού τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), σύμφωνα με την οποία όλοι οι νέοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες πρέπει να αποδειχθούν ασφαλείς για το καρδιαγγειακό προτού γίνει έγκριση της κλινικής τους χρήσης. Επομένως, πολλές νέες αντιδιαβητικές θεραπείες έχουν μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες (placebo controlled) έρευνες σχετικά με την επίδραση στο καρδιαγγειακό, δίνοντας βάση σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑΝ ή με υψηλό κίνδυνο για ΚΑΝ. Η ανασκόπηση που ακολουθεί, αναφέρεται συνοπτικά στις μελέτες αυτές.

Μίκρο και μάκρο αγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Καταρχήν, είναι σημαντικός ο διαχωρισμός στη μελέτη των μικρο- και μακροαγγειακών επιπτώσεων του διαβήτη, καθώς τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τις παραδοσιακές αντιδιαβητικές θεραπείες αναδεικνύουν θετική επίδρασης στις πρώτες, αλλά όχι απαραίτητα στις δεύτερες. Τα υπογλυκαιμικά φάρμακα μέσω ποικίλων μηχανισμών μειώνουν τη γλυκόζη του αίματος και ελαττώνουν αποτελεσματικά τη βλάβη οργάνων στόχων, όπως η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια και η αμφοβληστροειδοπάθεια[3, 4]. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, σαφή και πειστικά στοιχεία που να αποδεικνύουν σχέση μεταξύ μείωσης γλυκαιμικού φορτίου (όπως καθορίζεται από τις τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης) και της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου με τα παραδοσιακά φάρμακα [5-8]. Κάποιες ωφέλιμες επιδράσεις αυτών, επιπροσθέτως, μετριάζονται από τα επεισόδια υπογλυκαιμίας [9] (Εικόνα 2).

Σημαντικό είναι ότι κάποια αντιδιαβητικά φάρμακα, ενώ μειώνουν αποτελεσματικά τη γλυκόζη αίματος, παραδόξως αυξάνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα [10-12]. Ο αυξημένος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας και ανησυχία σχετικά με εμφράγματα μυοκαρδίου με τη χρήση των θειαζολιδινεδιονών (ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη), οδήγησαν σε υψηλή εγρήγορση κατά τη χρήση αυτών των κατά τα άλλα αποτελεσματικών φαρμάκων και σε σημαντική μείωση της χορήγησής τους.

Ρυθμιστικές εντολές για την καρδιαγγειακή ασφάλεια των αντιδιαβητικών

Λόγω της αυξημένης ανησυχίας για αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και άλλοι ρυθμιστικοί οργανισμοί, εξέδωσαν εντολή σχετικά με την υποχρεωτική επίδειξη καρδιαγγειακής ασφάλειας των αντιδιαβητικών φαρμάκων [13-15]. Ενώ αρχικά στόχος των υπογλυκαιμικών φαρμάκων ήταν η μείωση του γλυκαιμικού φορτίου (όπως εκφράζεται από τη μείωση της HbA1c), πλέον είναι απαραίτητη η επίδειξη καρδιαγγειακής ασφάλειας; συγκεκριμένα τα φάρμακα εγκρίνονται για κυκλοφορία στην αγορά μόνο εφόσον μετά τη διενέργεια μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (RCTs), κατά τη φάση III των κλινικών δοκιμών, δεν σχετίζονται με υψηλό βαθμό σημαντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μετά την έγκριση για κυκλοφορία των νέων φαρμάκων, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (με προϋπάρχουσα ΚΑΝ) η φάση IV στον έλεγχο ασφάλειας πρέπει επίσης να επιβεβαιώσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια των υπολιπιδαιμικών παραγόντων. Οι ρυθμιστικές αυτές εντολές είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση των κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ τα τελευταία χρόνια. Και παρόλο που οι μελέτες σχεδιάστηκαν για έλεγχο της ασφάλειας, κάποιες έχουν διαπιστώσει σημαντικό καρδιαγγειακό όφελος στη δευτερογενή πρόληψη της ΚΑΝ και

Πίνακας 1: Μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης με τους αναστολείς της DDP-4

Μελέτη	Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Διάρκεια παρακολούθησης	Λόγος κινδύνου (HR) Καρδιαγγειακής θνησιμότητα;	Λόγος κινδύνου (HR) Ολικής Θνησιμότητας	Λόγος κινδύνου (HR) Νοσηλείας λόγω ΚΑ
Saxagliptin SAVOR-TIMI53 [17]	Ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου	16.492	2.1 έτη	1,03 (0,87-1,22)	1,11 (0,96-1,27)	1,27 (1,07-1,51)
Aloglipitin EXAMINE [18]	Ασθενείς με πρόσφατο ΟΣΣ	5.380	1.5 έτη	0,85 (0,66-1,10)	0,88 (0,71-1,09)	1,07 (0,79–1,46)
Sitagliptin TECOS [19]	ΣΝ, ΑΕΕ, ΠΑΝ	14.671	3 έτη	1,03 (0,89–1,19)	1,01 (0,90-1,14)	1,00 (0,83-1,20)

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ: Περιφερική Αρτηριακή νόσος

των σχετικών με αυτή επιπλοκών. Η ανασκόπηση που ακολουθεί αφορά τις νεότερες αντιδιαβητικές θεραπείες που έχουν μελετηθεί σε πρόσφατες RCTs.

Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλιλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) δρουν μέσω επιμήκυνσης της δράσης του ομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1), του γαστρικού ανασταλτικού πεπτιδίου καθώς και μίας σειράς άλλων ιντεγκρινών αναστέλλοντας την αποδόμησή τους. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας επιτυγχάνουν μικρή μόνο μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) αλλά αποτελούν ελκυστικούς φαρμακευτικούς παράγοντες καθώς δεν προκαλούν υπογλυκαιμία ή αύξηση του σωματικού βάρους [16].

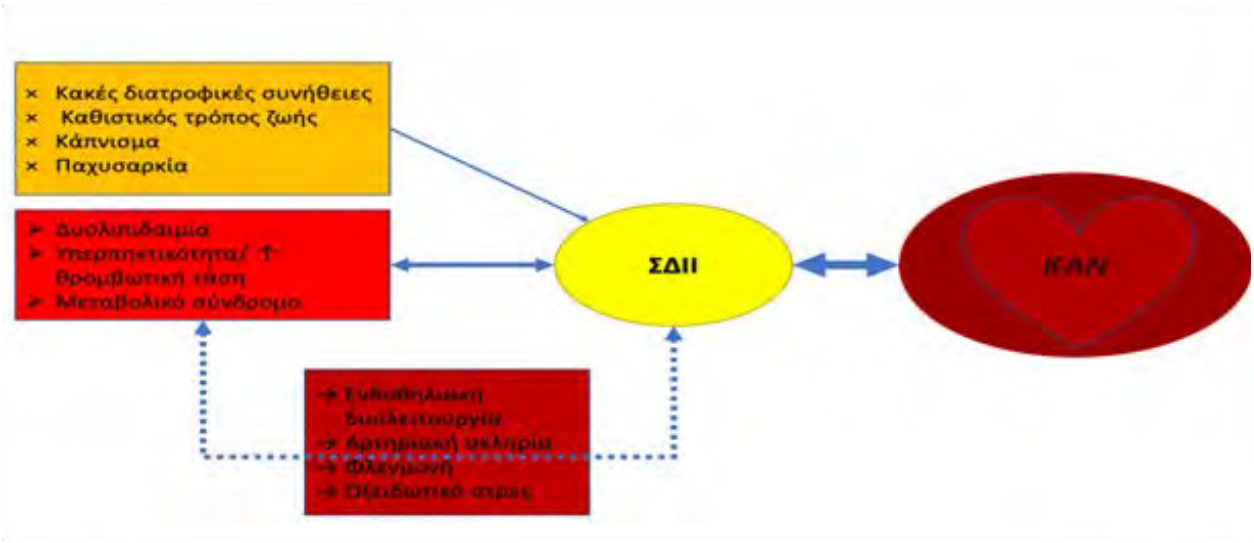
Οι αναστολείς DDP-4 που έχουν ελεγχθεί ως προς το καρδιαγγειακό τους αποτέλεσμα είναι η Σαξαγλιπτίνη (Saxagliptin) [17], η Αλογλιπτίνη (Alogliptin) [18] και η Σιταγλιπτίνη (Sitagliptin) [19]. Όπως φάνηκε από τις τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που ερευνήσαν τη δράση των φαρμάκων αυτών σε πάνω από 35,000 ασθενείς δεν φάνηκε τα φάρμακα αυτά να αυξάνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ούτε την ολική θνησιμότητα. Παρόλα αυτά δεν φάνηκε να υπάρχει και κάποιο καρδιαγγειακό όφελος (Πίνακας 1).

Ιδιαίτερο προβληματισμό πάντως προκάλεσε η αύξηση της ανάγκης για νοσηλεία ιδιαίτερα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη SAVOR-TIMI 53 (Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications) για τη Σαξαγλιπτίνη έδειξε κατά 27% αύξηση της νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκεια (από 2.8 % για το εικονικό φάρμακο σε 3.5 % για την ομάδα της Σαξαγλιπτίνης). Αρχικά η μελέτη EXAMINE (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome) για την Αλογλιπτίνη δεν έδειξε ανάλογη αύξηση της νοσηρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας. Μεταγενέστερη υποανάλυση της ίδιας μελέτης έδειξε αύξηση της νοσηρότητας και της ανάγκης νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (από 1.3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 2.2% στην ομάδα της Αλογλιπτίνης) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίθετα δεν φάνηκε αντίστοιχη αύξηση σε αυτούς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας [19]. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν τον Οργανισμό τροφίμων και φαρμακών των ΗΠΑ (FDA) να εκδώσει προειδοποίηση για τη Σαξαγλιπτίνη και την Αλογλιπτίνη σχετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης ή επιδείνωσης συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας [20].

Αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2)

Οι συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), αποτελούν μικρής συγγένειας, υψηλής δραστικότητας συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια και είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση της γλυκόζης. Οι αναστολείς SGLT2 είναι από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα που αναστέλλουν τον υποδοχέα και παρεμποδίζουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης, αυξάνοντας έτσι την απέκκρισή της με τα ούρα (γλυκοζουρία). Ως αποτέλεσμα, έχουν διουρητικές ιδιότητες, ενισχύουν την απώλεια βάρους και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης με την απέκκριση νατρίου και ύδατος [21] (Πίνακας 2).

Η μελέτη καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων/συμβαμάτων στον διαβήτη τύπου ΙΙ EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), αξιολόγησε τις καρδιαγγειακές επιδράσεις 10mg και 25mg εμπαγλιφλοζίνης προστιθέμενα στην τυπική αγωγή δια-



Εικόνα 1: Αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, παραγόντων που σχετίζονται με τις συνήθειες τρόπου ζωής μεταβολικών και αγγειακών παραγόντων για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη

βητικών ασθενών με γνωστή ΚΑΝ και επέδειξε εντυπωσιακά αποτελέσματα [22]. Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συνέβη λιγότερο συχνά με την εμπαγλιφλοζίνη (10,5% σε σύγκριση με 12,1% της ομάδας placebo; p=0,04 υπεροχής). Η διαφορά αυτή προέκυψε κυρίως από τη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου (3,7% vs 5,9%; p<0.001), χωρίς ιδιαίτερες διαφορές στα εγκεφαλικά επεισόδια και εμφράγματα. Η ολική θνησιμότητα ήταν, επίσης, μειωμένη με την εμπαγλιφλοζίνη (5,7% vs 8,3%; p<0,001). Το πιο ενδιαφέρον ήταν η μείωση των εισαγωγών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 35% στις ομάδες που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (2,7% vs 4,1%; p=0.002). Το τελευταίο αποτελεί μια μεγάλη διαφορά σε σχέση με τα κλασικά αντιδιαβητικά φάρμακα που είχαν ουδέτερη ή αυξημένη επίπτωση στις εισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (ροσιγλιταζόνη, σαξαγλιπτίνη). Ως εκ τούτου τα ευεργετικά στο καρδιαγγειακό αποτελέσματα της εμπαγλιφλοζίνης εμφανίστηκαν νωρίτερα σε σύγκριση με τα ανάλογα GLP1 (όπως λιραγλουτίδη), υποδηλώνοντας πολύ περισσότερο αιμοδυναμικές αλλαγές, παρά αντι-αθηροσκληρωτικές. Η σημαντικότητα των αποτελεσμάτων αυτών στην καρδιακή ανεπάρκεια της μελέτης EMPA-REG OUTCOME, έχουν αμφισβητηθεί λόγω έλλειψης στοιχείων βιοδεικτών της καρδιακής λειτουργίας (όπως κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο), τα οποία κατά κανόνα μετρούνται στις άλλες μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπροσθέτως, σε μια υποανάλυση, οι εισαγωγές ήταν μειωμένες στατιστικώς σημαντικά σε ασθενείς που δεν έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια και όχι στους ήδη πάσχοντες [24]. Κλινικές δοκιμές που μελετούν συγκεκριμένα επιδράσεις στην καρδιακή ανεπάρκεια βρίσκονται εν εξελίξει [25].

Η καναγλιφλοζίνη είναι ο δεύτερος αναστολέας SGLT2 που μελετήθηκε σε κλινική δοκιμή καρδιαγγειακής ασφάλειας (CANVAS CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) [23] και τα αποτελέσματα σχετικά με τη μείωση των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας συνάδουν με αυτά της EMPA-REG OUTCOME (5,5% vs 8,7%). Η καναγλιφλοζίνη φάνηκε ανώτερη από το placebo στη μείωση του πρωτογενούς σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (26,9% vs 31,5%; p=0.02), αλλά δεν έδειξε όφελος σε κάθε ένα σημείο ξεχωριστά. Η μείωση, ωστόσο στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας ήταν όμοια με αυτή της εμπαγλιφλοζίνης στην EMPA-REG OUTCOME.

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν και τα αποτελέσματα ενός άλλου αναστολές των SGLT2 της δαφαγλιφλοζίνης (Dapagliflozin) σε 17.000 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [26]. Επίσης από τη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε ότι η δαφαγλιφλοζίνη είναι ασφαλής σε ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο μπορεί δε να μειώσει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Εκτός από τα καρδιαγγειακά ωφέλη μέσω της ωσμωτικής διούρησης, μείωσης του σωματικού βάρους, της αρτηριακής σκληρίας και του μεταφορτίου και μεσω γενικότερης προσαρμογής του καρδιο-νεφρικού άξονα, οι αναστολείς SGLT2 επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και καθυστερούν την πορεία προς

Πίνακας 2: Μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης με τους αναστολείς της SGLT 2

Μελέτη	Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Διάρκεια παρακολούθησης	Λόγος κινδύνου (HR) Καρδιαγγειακής θνησιμότητα;	Λόγος κινδύνου (HR) Ολικής Θνησιμότητας	Λόγος κινδύνου (HR) Νοσηλείας λόγω ΚΑ
Empagliflozin EMPA-REG [22]	ΕΜ, πολυαγγειακή ΣΝ, ΣΝ με ισχαιμία ή Ασταθή στηθάγχη, ΑΕΕ, ΠΑΝ	7.002	3,1 έτη	1,03 (0,87-1,22)	1,11(0,96-1,27)	1,27(1,07-1,51)
Canagliflozin CANVAS [23]	≥30 ετών με ασυμπτωματική αθηροσκληρωτική ΣΝ. ≥50 ετών με ≥2 από τα εξής: διαβήτης για ≥10έτη, κάπνισμα, ΣΑΠ>140mmHg αντιυπερτασική αγωγή, μικρο/μακροαλβουμινουρία, HDL<38,7mg/dl	10.142	3,6 έτη	0,85(0,66-1,1)	0,88(0,71-1,09)	1,07(0,79-1,46)
Dapagliflozin [26]	Ασθενείς με ΣΔ2 σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο	17.160	4,2 έτη	0,98(0,82-1,17)	0,93 (0,82-1,04)	0,73 (0,61-0,88)

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ: Περιφερική Αρτηριακή νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

αιμοκάθαρση [25, 27]. Αυτό αποτελεί πολύτιμο πλεονέκτημα, καθώς στους διαβητικούς η νεφρική νόσος είναι σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας.

Οι κλινικοί ιατροί που συταγογραφούν αναστολείς SGLT2, δεν πρέπει να αγνοούν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεδομένης της γλυκοζουρίας που προκαλείται, είναι συχνές μυκητιασικές επιφανειακές δερματικές λοιμώξεις (κυρίως σε γυναίκες και μη περιτομηθέντες άνδρες). Επιπλέον, πιθανόν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ουροποιητικού και διαβητικής κετοξέωσης (σπάνια). Ανησυχητικά ήταν τα αυξημένα επεισόδια καταγμάτων και ακρωτηριασμών στη μελέτη CANVAS. Ο FDA εξέδωσε προειδοποίηση να αποφεύγεται η καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ακρωτηριασμό [28].

Ανάλογα του ομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1 analogues)

Τα ανάλογα του ομοιάζοντος-με-το-γλυκαγόνη -πεπτιδίου 1 (GLP-1 analogues) αποτελούν μια κατηγορία ενέσιμων υπογλυκαιμικών φαρμάκων που ενεργοποιούν τον ενδογενή GLP-1 υποδοχέα. Διεγείρουν την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνου και καθυστερούν την γαστρική κένωση [29].

Η λιξισενατίδη, η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και προσφάτως η εξενατίδη έχουν ελεγχθεί σε κλινικές δοκιμές καρδιαγγειακής ασφάλειας (Πίνακας 3).

Αυτές είναι η ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide) [29] , η LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [30], η SUSTAIN-6 (Trial To Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) [31] και η EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial) [32], ενώ η ντουλαγλουτίδη εξετάζεται στην τρέχουσα μελέτη REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) [33]. Οι μελέτες αυτές δείχνουν εμφανώς ότι τα ανάλογα GLP-1 δεν έχουν όμοιες επιδράσεις. Ενώ η LEADER και η SUSTAIN-6 παρουσίασαν ελάττωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η ELIXA δεν ήταν τόσο ενθαρρυντική και τα αποτελέσματα της EXSCEL ήταν οριακά [34].

Σε διαβητικούς με ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου το τελευταίο εξάμηνο, η ELIXA έδειξε ουδέτερα αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό, όταν η βραχείας δράσης λιξισενατίδη (ημερήσια ένεση) προστέθηκε στην αντιδιαβητική θεραπεία. Έκπληξη προκάλεσαν τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της LEADER. Η ημερήσια ένεση λιραγλουτίδης δεν ήταν μόνο μη-κατώτερη του placebo, αλλά ήταν ανώτερη στη μείωση του σύνθετου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (13% vs 14,9%; p=0.01). Η μείωση αυτή αποδίδεται κυρίως στη σημαντικά ελαττωμένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (4,7% vs 6%; p=0.007). Επιπροσθέτως, η λιραγλουτίδη μείωσε την ολική θνησιμότητα (8,2% vs 9,6%; p=0.02). Η παρατηρούμενη μείωση στην εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικών επεισοδίων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η SUSTAIN-6 που παρουσίασε ομοιότητες στα απο-

Πίνακας 3: Μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης με τα ανάλογα GLP-1

Μελέτη	Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Διάρκεια παρακολούθησης	Λόγος κινδύνου (HR) Καρδιαγγειακής θνησιμότητα;	Λόγος κινδύνου (HR) Ολικής Θνησιμότητας	Λόγος κινδύνου (HR) Νοσηλείας λόγω ΚΑ
Lisixenatide ELIXA [29]	ΟΣΣ που απαιτεί νοσηλεία τις τελευταίες 180 ημέρες	6,068	2,1 έτη	0.98 (0.78–1.22)	0.94 (0.78–1.13)	0.96 (0.75–1.23)
Liraglutide LEADER [30]	≥50 ετών με ΣΝ, ΠΑΝ, ΚΑ η ΧΝΝ σταδίου≥3, ≥60 ετών με μικροαλβουμινουρία/πρωτεινουρία, υπέρταση με υπερτροφία ΑΚ, δυσλειτουεγία ΑΚ ή ΣΒΔ<0,9	9,340	3,8 έτη	0.78 (0.66–0.93)	0.85 (0.74-0.97)	0.87 (0.73–1.05)
Semaglutide SUSTAIN-6 [31]	≥50 ετών με ΚΑΝ, ΣΝ, ΠΑΝ, ΚΑ η ΧΝΝ σταδίου≥3, ≥60 ετών με μικροαλβουμινουρία/πρωτεινουρία, υπέρταση με υπερτροφία ΑΚ, δυσλειτουεγία ΑΚ ή ΣΒΔ<0,9	3,297	2 έτη	0.98 (0.65–1.48)	1.05 (0.74–1.50)	1.11 (0.77–1.61)
Exenatide EXSCEL [32]	ΚΑΝ (73%): ΣΝ, ισχαιμικό ΑΕΕ, ≥50% στένωση καρωτίδων ή ΠΑΝ	14,752	3,2 έτη	0.88 (0.76-1.02)	0.86 (0.77-0.97)	0.94 (0.78-1.13)

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ: Περιφερική Αρτηριακή νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΑΚ: Αριστερή Κοιλία, ΣΒΔ: Σφυροβραχιόνιος δείκτης

τελέσματα με τη LEADER (πίνακας 3), έδειξε μείωση στο σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (6,6% vs 8,9%; p=0.02), με εβδομαδιαία ένεση σεμαγλουτίδης, η οποία αποδίδεται περισσότερο στη σημαντική ελάττωση των εγκεφαλικών επεισοδίων (1.6% vs 2,7%; p=0.04), παρά στην ελάττωση θανάτων και εμφραγμάτων.

Καμία εκ των λιραγλουρίδη και σεμαγλουτίδη δεν μείωσε τις εισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, υποδηλώνοντας διαφορετικό μηχανισμό δράσης από τους αναστολείς SGLT2. Αν και δεν είναι πλήρως κατανοητός, έχει προταθεί ως μηχανισμός η αντι-αθηροθρομβωτική δράση. Πιθανότατα να συμβάλουν και οι λοιπές ευεργετικές επιδράσεις όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η ελάττωση του σωματικού βάρους και η αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Όπως έχει λεχθεί, τα καρδιαγγειακά οφέλη των ανάλογων GLP-1 παρουσιάζουν ανομοιογένεια. Η προσφάτως δημοσιευμένη μελέτη EXSCEL που συνέκρινε εξενατίδη (εβδομαδιαία ένεση) με placebo σε διαβητικούς (το 73% με ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο) δεν έδειξε ωφέλιμα σημεία. Τα αποτελέσματα της REWIND που μελετά τη ντουλαγλουτίδη αναμένονται στο 2019.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, λόγω της παράτασης της γαστρικής κένωσης, πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στη συνταγογράφηση αυτών των φαρμάκων, καθώς αποτελούν αιτία μειωμένης συμμόρφωσης ή εγκατάλειψης της θεραπείας.

Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Αν και οι μελέτες που παρουσιάστηκαν, σχεδιάστηκαν για να αποδείξουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια των νέων αντιδιαβητικών, άνοιξαν νέο ορίζοντα στη θεραπεία και τη δευτερογενή πρόληψη στους διαβητικούς. Νέες θεραπείες, όπως η εμπαγλιφλοζίνη και η λιραγλουτίδη, μειώνουν όχι μόνο την καρδιαγγειακή, αλλά και την ολική θνησιμότητα σε διαβητικούς με καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Ο FDA ενέκρινε αυτά τα φάρμακα για συγκεκριμένες ενδείξεις, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου σε διαβητικούς ενήλικες με καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Σημειωτέον, οι αναστολείς SGLT2 μειώνουν και τις εισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και εφόσον τα αποτελέσματα των εν εξελίξει κλινικών δοκιμών επιβεβαιώσουν το όφελος της εμπαγλιφλοζίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια, θα μπορούσε να αποτελεί πιθανή πρόσθετη θεραπεία για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής μπορεί να ευνοεί τη χρήση από του στόματος αναστολέων SGLT2, έναντι των ενέσιμων ανάλογων GLP-1. Πιθανότατα, όμως, η ενέσιμη μορφή δεν αποτελεί πρόβλημα για τους ήδη λαμβάνοντες ενέσιμη ινσουλίνη. Διαβητικοί σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα ή σε υψηλό κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν πιθανά μεγαλύτερο όφελος από τους αναστολείς SGLP2. Μελλοντικές συγκριτικές μελέτες μεταξύ των παραπάνω φαρμάκων, θα δώσουν περισσότερες απαντήσεις.

Με τον αυξημένο επιπολασμό παχυσαρκίας και μετέπειτα διαβήτη στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον υπόλοιπο κόσμο, οι καρδιολόγοι θα διαχειρίζονται περισσότερους διαβητικούς απ' ότι παλαιότερα. Υπό το φως των νεότερων, λοιπόν, δεδομένων η θεραπεία των διαβητικών δε θα πρέπει να αφορά αποκλειστικά διαβητολόγους, αλλά ίσως και ο καρδιολόγος θα πρέπει να συμμετέχει στη θεραπευτική απόφαση και παρέμβαση και όχι απλά να γνωρίζει περί

Εικόνα 2: Δράσεις των νεότερων αντιδιαβητικών παραγόντων σε καρδιαγγειακές και μεταβολικές παραμέτρους

της θεραπείας. Η διαχείριση πλέον του διαβήτη έχει ξεφύγει από τα στενά όρια της ρύθμισης και επίβλεψης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και κατευθύνεται στην ταυτόχρονη μείωση της ολικής και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Είναι επιβεβλημένο, λοιπόν, οι κλινικοί ιατροί να αποδεχθούν και να προσαρμοστούν στις νέες αποδεδειγμένα ωφέλιμες θεραπευτικές κατευθύνσεις. Αυτό θα οδηγήσει σε στροφή από τις παραδοσιακές αντιδιαβητικές θεραπείες, στον συνδυασμό ή/και στην εναλλαγή με σύγχρονες. Το κόστος, ωστόσο, αποτελεί σημαντικό εμπόδιο που μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση.

Βιβλιογραφία

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2017; 135: e146-e603.10.1161/CIR.0000000000000485.
2. Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL. Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. Am J Epidemiol 2002; 156: 714-719
3. Fowler PB. The UK Prospective Diabetes Study. Lancet 1998; 352: 1933; author reply 1934
4. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care 2016; 39: 694-700.10.2337/dc15-2322.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589.10.1056/NEJMoa0806470.
6. Control G, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 2288-2298.10.1007/s00125-009-1470-0.
7. Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, Byington RP, Cushman WC, Ginsberg HN, et al. Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. Diabetes Care 2014; 37: 634-643.10.2337/dc13-1545.
8. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 372: 2197-2206.10.1056/NEJMoa1414266.
9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559.10.1056/NEJMoa0802743.
10. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007; 370: 1129-1136.10.1016/S0140-6736(07)61514-1.

11. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357: 28-38.10.1056/NEJMoa073394.
12. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471.10.1056/NEJMoa072761.
13. Department of Health and Human Servises FaDA. Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [cited 2018 Nov 15]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory-information/guidances/ucm071627.pdf.
14. Agency EM. EMA guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. In: Use CfMPfH, editor. London2012.
15. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The cardiovascular safety of diabetes drugs--insights from the rosiglitazone experience. N Engl J Med 2013; 369: 1285-1287.10.1056/NEJMp1309610.
16. Zhong J, Maiseyeu A, Davis SN, Rajagopalan S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. Circ Res 2015; 116: 1491-1504.10.1161/CIRCRESAHA.116.305665.
17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317-1326.10.1056/NEJMoa1307684.
18. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 1327-1335.10.1056/NEJMoa1305889.
19. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015; 385: 2067-2076.10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
20. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or corelated? Eur J Gastroenterol Hepatol 2018.10.1097/MEG.0000000000001191.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.10.1056/NEJMoa1504720.
22. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. Eur Heart J 2016; 37: 1526-1534.10.1093/eurheartj/ehv728.
23. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 1801-1802.10.1056/NEJMc1611290.
24. Vogiatzi G, Oikonomou E, Deftereos S, Siasos G, Tousoulis D. Peripheral artery disease: a micro-RNA-related condition? Curr Opin Pharmacol 2018; 39: 105-112.10.1016/j.coph.2018.04.001.
25. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 2099.10.1056/NEJMc1712572.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2018.10.1056/NEJMoa1812389.
27. Communication FDS. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) [news release] [cited 2018 Nov 21]. Available from: https://fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm557507.htm.
28. Gupta A, Jelinek HF, Al-Aubaidy H. Glucagon like peptide-1 and its receptor agonists: Their roles in management of Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr 2017; 11: 225-230.10.1016/j.dsx.2016.09.003.
29. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247-2257.10.1056/NEJMoa1509225.
30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-322.10.1056/NEJMoa1603827.
31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 1834-1844.10.1056/NEJMoa1607141.
32. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 1228-1239.10.1056/NEJMoa1612917.
33. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 42-49.10.1111/dom.13028.
34. Sattar N, Petrie MC, Zinman B, Januzzi JL, Jr. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 2646-2656.10.1016/j.jacc.2017.04.014.

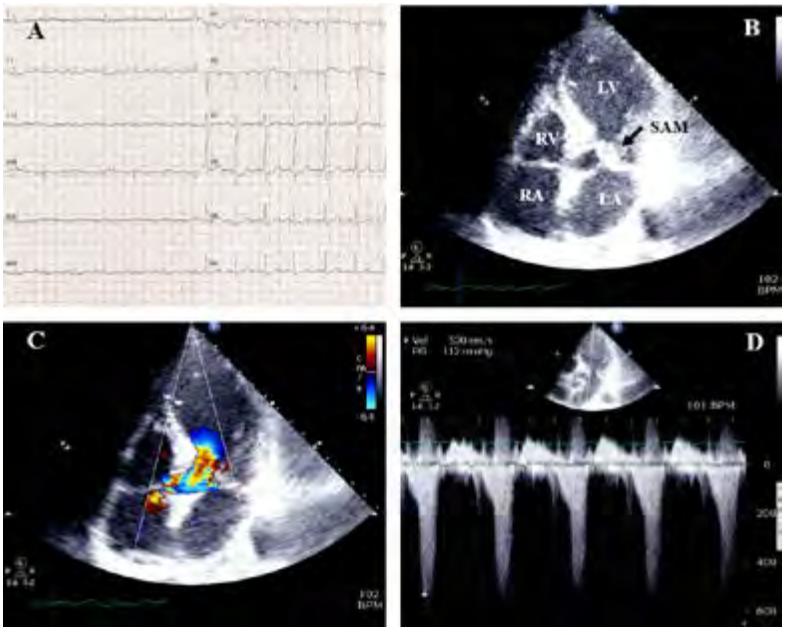
Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και Νόσος Parkinson: ένας εξαιρετικά σπάνιος συνδυασμός κλινικών παθήσεων

Βασιλική Χαρά Μυστακίδη, Μαρία Ξανθοπούλου, Χρήστος Αντωνίου, Σωτήρης Τσαλαμανδρής, Γεώργιος Λάζαρος, Δημήτρης Τούσουλης
Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα

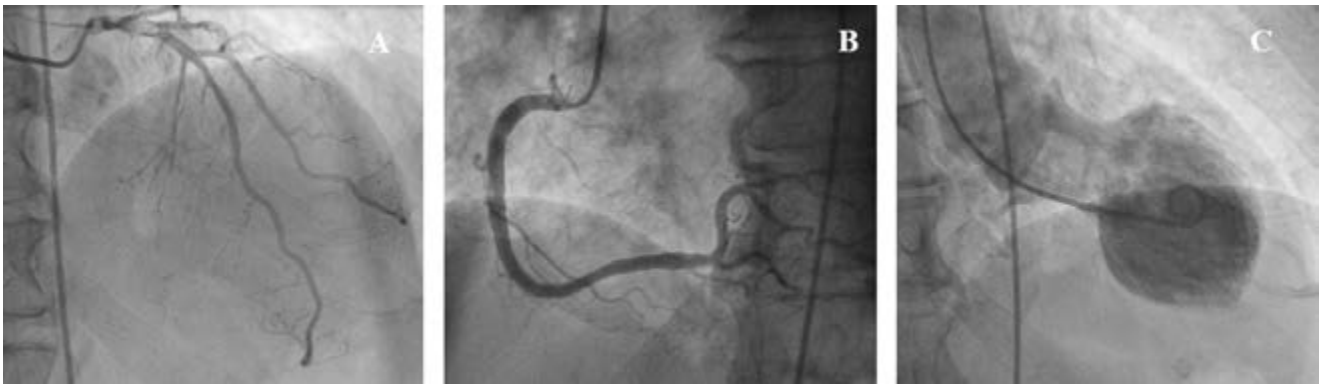
Takotsubo cardiomyopathy and comorbidities

Chara Vasiliki Mystakidi, Maria Xanthopoulou, Christos Antoniou, Sotiris Tsalamandris, George Lazaros,, Dimitris Tousoulis
First Department of Cardiology, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Άνδρας 79 ετών διεκομίσθη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω στηθάγχης εκλυόμενης κατά την διάρκεια φυσικής δραστηριότητας, με συνοδό δύσπνοια, ζάλη και προ-συγκοπή. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται νόσος Parkinson και αρτηριακή υπέρταση. Κατά την φυσική εξέταση ο ασθενής παρουσίαζε όψη πάσχοντος με χαμηλή αρτηριακή πίεση (80/50mmHg). Από την ακρόαση της καρδιάς παρατηρήθηκε ένα τραχύ συστολικό φύσημα τόσο στην κορυφή της καρδιάς όσο και στο αριστερό παραστερνικό καρδιακό χείλος, ενώ κατά την ακρόαση των πνευμόνων σημειώθηκαν λεπτοί τρίζοντες στις βάσεις αμφοτερόπλευρα. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν παρουσίαζε ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα (Εικόνα 1Α). Στην υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη παρά την κλίνη του ασθενούς, αξιοσημείωτη ήταν η αποστρογγυλοποίηση με υποκινησία της κορυφής και με υπερσυσπαστικότητα των βασικών τμημάτων της αριστερής κοιλίας, το κλάσμα εξώθησης ήταν εμφανώς επηρεασμένο (περίπου 25%), υπήρχε πρόσθια συστολική κίνηση (SAM) της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς βαλβίδας (Εικόνα 1Β), που προκαλούσε μέτρια ανεπάρκεια της μιτροειδούς και δυναμική απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOTO), με μέγιστη κλίση πίεσης ~112mmHg (Εικόνα 1Γ και 1Δ). Η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας υπολογίστηκε στα 60mmHg. Ο ασθενής υποβλήθηκε



Εικόνα 1. Α: Ηλεκτροκαρδιογράφημα που απεικονίζει μη ειδικές διαταραχές επαναπόλωσης. Β: Υπερηχοκαρδιογραφική εικόνα, κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων, όπου απεικονίζεται ακινησίας κορυφής και SAM πρόσθιας γλωχίνας μιτροειδούς βαλβίδας. Γ: Κορυφαία λήψη πέντε κοιλοτήτων με έγχρωμη καταγραφή Doppler, απεικόνιση στροβιλώδους ροής στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Δ: Τροποποιημένη λήψη πέντε κοιλοτήτων με συνεχή καταγραφή Doppler, που αναδεικνύει σημαντική αύξηση των όψιμων πιέσεων πρεμίας στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOTO).LV= αριστερή κοιλία, RV= δεξιά κοιλία, LA= αριστερός κόλπος, RA= δεξιός κόλπος, SAM= systolic anterior motion, LVOTO= απόφραξη χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας.



Εικόνα 2. Α.Β: Στεφανιογραφία αριστερού και δεξιού στεφανιαίου δικτύου αντίστοιχα: αναδεικνύονται φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Γ: Κοιλιογραφία αριστερής κοιλίας κατά την συστολή: ακινησία κορυφής και υπερσυσπαστικότητα στα βασικά τμήματα.

σε στεφανιογραφικό έλεγχο, ο οποίος δεν ανέδειξε αποφρακτική στεφανιαία νόσο (Εικόνα 2Α και 2Β), ωστόσο η κοιλιογραφία της αριστερής κοιλίας ήταν χαρακτηριστική του συνδρόμου Takotsubo (Εικόνα 1Γ). Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της υψηλής ευαισθησίας Τροπονίνης Ι (hsTn I: 111,8 ng/L με φυσιολογικές τιμές <34) με μέγιστη τιμή hsTN I: 1714 ng/L.

Στον ασθενή, αφού ετέθη η διάγνωση της μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo (ΤΤC), μεταφέρθηκε στην καρδιολογική μονάδα, όπου αντιμετωπίσθηκε με προσεκτική ενυδάτωση, ιβαμπραδίνη (σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές η ιβαμπραδίνη φαίνεται ωφέλιμη σε ασθενείς με κολπική ταχυκαρδία και LOVOT [1]), ασπιρίνη και ηπαρίνη. Κατά την νοσηλεία του ο ασθενής παρουσίασε προοδευτική βελτίωση της κλινικής του εικόνας, ενώ μετά από μια εβδομάδα νοσηλείας η νέα υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ανέδειξε κλάσμα εξώθησης 45% με υποκινησία κορυφής, χωρίς στοιχεία πλέον απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας. Ο ασθενής εξήλθε με σύσταση για κατ' οίκον φαρμακευτική αγωγή με ραμιπρίλη 5mg ημερησίως.

Συνεκτιμώντας όλα τα δεδομένα, η εν λόγω κλινική περίπτωση πληροί τις προϋποθέσεις σύμφωνα με τα κριτήρια της κλινικής Mayo, για την διάγνωση της μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo [2]. Ωστόσο, πολλά στοιχεία αυτής της κλινικής περίπτωσης είναι άτυπα και αξίζουν ιδιαίτερης μνείας [3, 4]. Ειδικότερα, στην προκειμένη περίπτωση το σύνδρομο εκδηλώθηκε σε άνδρα ασθενή και όχι σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα όπως εμφανίζεται συνήθως [2]. Επιπρόσθετα, το επεισόδιο δεν πυροδοτήθηκε από συναισθηματικό στρες, αλλά κατά την διάρκεια σωματικής προσπάθειας, σημείο που ταιριάζει καλύτερα με εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Επίσης πάρα τα εντυπωσιακά κλινικά και υπερηχογραφικά ευρήματα το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν σχεδόν φυσιολογικό. Ένα ακόμα ενδιαφέρον σημείο που αξίζει προσοχής είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση, καθ' ό,τι τα περισσότερα ενδεδειγμένα φάρμακα για την οξεία φάση του συνδρόμου Takotsubo στην προκειμένη περίπτωση ήταν απαγορευτικά. Πιο αναλυτικά, β-αποκλειστές και αναστολείς του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, όπως και η λεβοσιμενδάνη (η οποία προτείνεται από ορισμένους συγγραφείς [1]) δεν μπορούσαν να χορηγηθούν λόγω της σοβαρής υπότασης. Επίσης, τόσο τα διουρητικά φάρμακα όσο και τα ινότροπα ήταν απαγορευτικά λόγω της απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας.

Τέλος, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι το σύνδρομο Takotsubo είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο στα πλαίσια νόσου Parkinson και υπογραμμίζει την ανάγκη για καλύτερη κατανόηση και επιπρόσθετη έρευνα στο αναδυόμενο πεδίο της νευροκαρδιολογίας [5]. Αναλύοντας τον πιθανό μηχανισμό, η μείωση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών λόγω εξάντλησης των πρόδρομων μορίων (ντοπαμίνη) σε συνδυασμό με την απώλεια των νοραδρενεργικών νευρώνων στο επίπεδο της καρδίας (οι οποίες παρατηρούνται και στην νόσο Parkinson) μπορεί να εξηγούν τον σπάνιο αυτό συνδυασμό [5]. Στην περίπτωση αυτή και με δεδομένη την θεωρητική απουσία κατεχολαμινικής καταιγίδας, η εξατομικευμένη ευαισθησία στις κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες, ίσως να εξηγεί την εκδήλωση της μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo.

Βιβλιογραφία

1. Ghadri, J.R., et al., International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Eur Heart J. 39(22): p. 2047-2062.
2. Ghadri, J.R., et al., International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J. 39(22): p. 2032-2046.
3. Glaveckaite, S., et al., Clinical features and three-year outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: Observational data from one center. Hellenic J Cardiol. 57(6): p. 428-434.
4. Tzanis, G., M. Bonou, and J. Barbetseas, A rare presentation of type II myocardial infarction mimicking Takotsubo cardiomyopathy. Hellenic J Cardiol. 58(3): p. 243-244.
5. Santoro, F., et al., Potential links between neurological disease and Tako-Tsubo cardiomyopathy: a literature review. Int J Cardiol. 168(2): p. 688-91.

Θέματα ειδικότητας καρδιολογίας
Θέματα πολλαπλής επιλογής

ΙΟΥΝΙΟΣ 2018

1. Κοκαίνη και οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Επιλέξτε τη λάθος πρόταση:
α) Η κοκαίνη αναστελλει την προσυναπτική επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών
β) η κοκαίνη έχει άμεση αγγειοσυσπαστική δράση
γ) μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται από τους νεφρούς
δ) ο σχηματισμός ενδοστεφανιαίου θρόμβου είναι σπάνιος

2. Σε ποιούς από τους παρακάτω υπερτασικούς δεν θα χρησιμοποιούσατε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ως θεραπεία;
α. με νεφροπαρεγχυματική υπέρταση
β. υπερήλικες διαβητικούς χαμηλής ρενίνης
γ. εγκυμοσύνη
δ. με νεφραγγειακή υπέρταση
ε. παχύσαρκους υπερτασικούς με δυσλιπιδαιμία

3. Σημειώστε τις επιπλοκές της αμιοδαρόνης:
α. υπόταση
β. βραδυκαρδία
γ. torsade de pointes
δ. δυσκοιλιότητα
ε. όλα τα ανωτέρω

4. Στο κάτωθι ΗΚΓ ποια εκ των κατωτερω είναι σωστά? Υπάρχουν
Α. Στοιχεία διάτασης αριστερού κόλπου
Β. Στοιχεία διάτασης δεξιού κόλπου
Γ. Στοιχεία υπερτροφίας δεξιάς κοιλίας
Δ. RBBB

5. 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

6. Καταστασεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αυξημενη τιμή της τροπονίνης
Α. Ταχυαρρυθμιες
Β. Βραδυακαρδίες
Γ. Σήψη
Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια

7. 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

8. 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

9. Ποιες εκ των κάτωθι θεωρούνται απόλυτες αντενδείξεις για την διενέργεια του stressecho?
1. Επεισόδιο προκάρδιου άλγους με αύξηση τροπονίνης το τελευταίο 24ωρο.
2. Στηθαγχη πρόσφατης έναρξης
3. Η παρουσία ανευρύσματος κοιλιακής αορτής
4. Η παρουσία ανευρυσματος θωρακικής αορτής

10.Σε ασθενή με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες μετρήσεις: Όγκος παλμού δια της μιτροειδους βαλβιδας 80 cc/beat, όγκος παλμού δια της αορτικής βαλβίδας 140 cc/beat, TVI της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας 100 cm. Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας είναι:
1. Μικρού βαθμού
2. Μετρίου βαθμού
3. Σοβαρού βαθμού
4. Δεν μπορεί να καθοριστεί

11. Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να συνοδεύεται με:
1. Ανωμαλίες στεφανιαίων αρτηριών
2. Στένωση ισθμού αορτής
3. Μεσοκολπική επικοινωνία
4. Τίποτα από τα παραπάνω

12.Ποιος από τους παρακάτω κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς δεν θεωρείται αντένδειξη για δοκιμασία κοπώσεως;
1. 2ου βαθμού κ-κ αποκλεισμός
2. 3ου βαθμού κ-κ αποκλεισμός
3. 1ου βαθμού κ-κ αποκλεισμός
4. Διαλείπων πλήρης κ-κ αποκλεισμός

13. 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

14. Ποιοι εκ των κάτωθι αποτελούν παράγοντες αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια?

1. Κοιλιακή ταχυκαρδία
2. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
3. Πάχος μυοαρδιακού τοιχώματος > 30mm
4. Οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου

15.Η Επερενόνη άμεσα 3-14 ημέρες μετά το ένφραγμα μυοκαρδίου μειώνει τον σχετικό κίνδυνο για θάνατο

Α. 50%
Β. 15%
Γ. 30%
Δ. Δεν το επηρεαζει

16. Η ivabradine πως επιδρά την καρδιακή συχνότητα?

Α. Μειωνει το If ρεύμα στον φλεβόκομβο
Β. Μειωνει το If ρεύμα στον κόμβο
Γ. Χορηγείται για να μειώσει την καρδιακή συχνότητα σε φλεβοκομβικό ρυθμο
Δ. Χορηγείται για έλεγχο συχνότητας σε κολπική μαρμαρυγή

17.Ποιες από τις κατωθι παραμετρους θεωρουνται δυσμενεις προγνωστικοι δεικτες σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπερταση?

Α. 6MWT>300m
Β. περικαρδιακή συλλογη και TAPSE<1.5cm
Γ. Υψηλες τιμες BNP
Δ. Συγκοπη

18. Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά για την κολχικίνη?

Α. Είναι φάρμακο με αντιμιτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
Β. Η πιο συχνη ανεπιθυμητη ενέργεια είναι η δυσανεξία από το πεπτικο
Γ. Χορηγειται σε εγκυμοσύνη
Δ. Αντενδεικνυται σε ηπατική ανεπάρκεια

19.επιλέξτε τη λάθος πρόταση:

α) σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας έχουμε συχνά διάταση των σφαγίτιδων
β) σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας έχουμε συχνά χαμηλή πίεση
γ) σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας έχουμε συχνά πνευμονικό οίδημα
δ) σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας συχνά απαιτείται χορήγηση υγρών

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

1. Η ηλεκτρική ανάταξη μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε στάδιο 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

21. 72 ετών γυναίκα με ιστορικό σοβαρής στεφανιαίας νόσου, χωρίς υπολειπόμενη ισχαιμία και μόνιμου βηματοδότη (LR 50bpm, UR 120bpm), για σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου προ 4ετίας, εισάγεται με αρχόμενη καρδιακή κάμψη. Η αγωγή της περιλαμβάνει αμιωδαρόνη, βαποκλειστή, φουροσεμίδη, επλερενόνη. Ενώ βρίσκεται σε τηλεμετρία αποκαλύπτονται ***επεισόδια torsadesdepointes. Της χορηγείται κάλιο και μαγνήσιο αλλά συνεχίζονται μικρής διάρκειας επεισόδια.***
Το QTc είναι610 milliseconds. Ποιο είναι το επόμενο βήμα:

Α. Ισοπροτερενόλη
Β. Προκαϊναμίδη
Γ. Μετάβαση σε αμιωδαρόνηIV
Δ. Ρύθμιση του κατώτερου όριουβηματοδότησης σε ψηλότερη τιμή
Ε. Ρύθμιση του κατώτερου όριουβηματοδότησησε χαμηλότερη τιμή
Στ. Απινίδωση

22. Προεγχειρητική εκτίμηση ΗΚΓ 12 απαγωγών σε ασυμπτωματική ασθενή 42 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και δυσλιπιδαιμίας.

Ποια είναι η σωστή διάγνωση:

Α.Υπερτροφία δεξιάς κοιλίας
Β.Τεχνικό σφάλμα αναστροφής απαγωγών άκρων
Γ. Ισχαιμία προσθίου τοιχώματος
Δ. Δεξιοκαρδία

23. Στη δηλητηρίαση με δακτυλίτιδα ο υποκείμενος μηχανισμός αρρυθμιογένεσης είναι:

Α. Επανείσοδος
Β. Πρώϊμες μετεκπολώσεις
Γ. Καθυστερημένες μετεκπολώσεις
Δ. Αυξημένος αυτοματισμός

24. Ποιο από τα παρακάτω δεν ισχύει για την περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια:

Α. Εμφανίζεται τον τελευταίο μήνα της κύησης ή μέσα στους 5 μήνες της λοχείας
Β. Μπορεί να περιλαμβάνονται στην θεραπευτική αντιμετώπιση ανοσοκατασταλτικά και αντιπηκτική αγωγή
Γ. Η βρωμοκρυπτίνη μπορεί να περιλαμβάνεται στην αγωγή
Δ. Σπανίως υποτροπιάζει σε επόμενη κύηση

25. Ποιό από τα παρακάτω δεν ισχύει ως αιτία υπερτριγλυκεριδαιμίας:

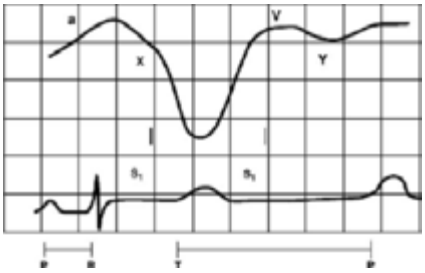
Α. Λήψη κορτικοστεροειδών
Β. Υπερθυρεοειδισμός
Γ. Νεφρική νόσος
Δ. Κύηση

26.Το σύνδρομο βηματοδότη είναι μία αιμοδυναμική διαταραχή η οποία προκύπτει ως συνέπεια ποιάς από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις:

Α. Η καθυστέρηση μεταξύ βηματοδότησης δεξιάς και αριστεράς κοιλίας είναι πολύ μεγάλη
Β. Δεν υπάρχει σύζευξη μεταξύ κοιλιακής

βηματοδότησης και κολπικής συστολής
Γ. Απρόσφορη αναστολή βηματοδότησης λόγω αναγνώρισης σήματος σε άλλη κοιλότητα
Δ. Ταχυκαρδία από ανάδρομα κύματα Ρπου πυροδοτούν νέα κοιλιακή διέγερση

27.Ποια είναι η διάγνωση από την κυματομορφή της πίεσης στο δεξιό κόλπο.



Α. Συμπιεστική περικαρδίτιδα
Β. Περιοριστική καρδιομυοπάθεια
Γ. Καρδιακός επιπωματισμός
Δ. Σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινος

28. Ποιό από τα παρακάτω δεν είναι σωστό:
Α. Η μερική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών συχνά συνυπάρχει με μεσοκολπική επικοινωνία (φλεβώδους κόλπου)
Β. Η ανώμαλη εκβολή των αριστερών πνευμονικών φλεβών γίνεται στην άνω ή κάτω κοίλη φλέβα
Γ. Η ολική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών με απόφραξη συνοδεύεται από κυάνωση του νεογέννητου
Δ. Η μερική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών μπορεί να συνυπάρχει με σύνδρομο Turner

29.Σε ασθενή 35 ετών με το παρακάτω ΗΚΓ πρεμίας και επεισόδια αισθήματος παλμών

Η διαστρωμάτωση κινδύνου θα γίνει με όλα τα παρακάτω εκτός από ένα:
Α. Στεφανιογραφία
Β. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη
Γ. Δοκιμασία κόπωσης
Δ. Holter ρυθμού 24ωρών

30. Σε άνδρα ασθενή 48 ετών αιμοδυναμικά σταθερό με συχνά επεισόδια ταχυκαρδίαςαπό 5ετίας προσέρχεται με την ταχυκαρδία που απεικονίζεται παρακάτω. Ποιό είναι το φάρμακο εκλογής:

31. Άνδρας 55 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτιώμενος για δύσπνοια. Από το ιστορικό του αναφέρει πολλαπλούν μυέλωμα διαγνωσθέν από 5ετίας όπου είχε θεραπευθεί με μελφαλάνη (melphalam) και θαλιδομίδη (thalidomide). Η κλινική εξέταση αποκάλυψε διογκωμένες σφαγίτιδες (+8cm) και οίδημα στον μηρό αμφοτερόπλευρα. Το υπερηχοκαρδιογράφημα έδειξε ήπια συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας με συγκεντρική υπερτροφία αυτής (1.4 cm) και παρουσία περικαρδιακής συλλογής έως 0.8 cm. Η κατακράτηση υγρών επέμεινε παρά την ενδοφλέβια χορήγηση φουρο-σεμίδης 80 mg δυο φορές ημερησίως.
Ποια είναι η πιθανότερη αιτία της αριστερής καρδιακής ανε-πάρκειας;
α) Καρδιακή αμυλοείδωση.
β) Καρδιακές μεταστάσεις.
γ) Καρδιοτοξικότητα της ανθρακυκλίνης.
δ) Συμπιεστική περικαρδίτιδα.
ε) Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

32. Ποια από τις παρακάτω παρενέργειες μπορεί να παρουσιασθεί μετά από θεραπεία με στατίνες;
α) Λιπώδες ήπαρ.
β) Νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης.
γ) Ουρική αρθρίτιδα.
δ) Ερυθρότητα δέρματος.
ε) Καμία από τις παραπάνω.

33.Ποιό από τα παρακάτω είναι παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση torsades de pointes μετά από χορήγηση φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αυτήν την αρρυθμία;
α) Ηλικία άνω των 55 ετών.
β) Γυναικείο φύλο.
γ) Αρτηριακή υπέρταση.
δ) Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
ε) Παχυσαρκία.

34. Ποιο στοιχείο του καρδιακού κύκλου είναι περισσότερο υπεύ-θυνο για την πλήρωση της αριστερής κοιλίας;
α) Ο τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας.
β) Η διαμιτροειδική κλίση πίεσης.
γ) Ο βαθμός της κοιλιακής χάλασης.
δ) Η μέση πίεση του αριστερού κόλπου.
ε) Οι ινωδοελαστικές ιδιότητες της αριστερής κοιλίας.

35. Άνδρας ηλικίας 46 ετών παρουσιάστηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πυρετό, δύσπνοια, υπόταση και ένα νέο φύση-μα με χαρακτηριστικό αορτικής παλινδρόμησης. Ποιο από τα ακόλουθα είναι χαρακτηριστικό της οξείας αορτικής ανεπάρ-κειας;
α) Μεγάλη διαφορική πίεση.
β) Διαστολικό φύσημα αορτής, προοδευτικά μειούμενης έντασης (descrescendo).
γ) Καθυστερημένη σύγκλειση της μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη διάρκεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος.
δ) Διαστολική παλινδρόμηση στη μιτροειδή βαλβίδα κατά τη διάρκεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος.
ε) Διατεταμένη αριστερή κοιλία.

36. Μια 64χρονη γυναίκα με ιστορικό ακτινοβολίας στο στήθος προ πολλών ετών παρουσιάζει προοδευτικά συμπτώματα εύκολης κόπωσης, κοιλιακής διόγκωσης και οιδημάτων κάτω άκρων κατά τους τελευταίους 4 μήνες. Η πλάγια ακτινογραφία του θώρακα φαίνεται παρακάτω. Ποια από τα παρακάτω ευρήματα δεν είναι συμβατά με την πιθανή διάγνωση;
α) Σημείο Kussmaul.
β) Ηπατομεγαλία.
γ) Πρώιμος διαστολικός περικαρδιακός κτύπος.
δ) Κατά τη διάρκεια της εισπνοής εξίσωση της συστολικής πίεσης της δεξιάς και

της αριστερής κοιλίας.
ε) Ταχεία αύξηση και εξίσωση της διαστολικής πλήρωσης των κοιλιών.

37. Ένας άνδρας 48 ετών έρχεται στο ιατρείο σας αναφέροντας βραχέα επεισόδια αισθήματος παλμών. Άλλα συμπτώματά του περιλαμβάνουν παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια και ήπια στηθάγχη. Η σύζυγός του προσθέτει ότι ροχαλίζει πολύ δυνατά. Κατά την κλινική εξέταση η αρτηριακή πίεση είναι στα 190/100 mmHg και είναι μέτρια υπέρβαρος. Από τον εργαστηριακό έλεγχο ανευρίσκεται αιματοκρίτης 58%. Το πιο πιθανό καρδια-κό εύρημα θα ήταν:
α) Στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας.
β) Στένωση της αορτικής βαλβίδας.
γ) Υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας.
δ) Στένωση της πνευμονικής βαλβίδας.
ε) Μεσοκολπική επικοινωνία.

38. Λαμβάνετε μια κλήση από έναν καρδιολόγο που βρίσκεται σε ένα επαρχιακό νοσοκομείο που αφορά έναν ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια. Σας αναφέρει ότι ο ασθενής εισήχθη το προηγούμενο βράδυ με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και ξεκίνησε αγωγή με ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη, ενδοφλέβια έγχυση φουροσεμίδης, per-os καπτοπρίλη και διγοξίνη. Δεν υπήρξε βελτίωση. Ο καρδιολόγος τοποθέτησε έναν καθετήρα Swan-Ganz σήμερα το πρωί.
Οι αιμοδυναμικές παράμετροι έχουν ως εξής:
1) Αρτηριακή πίεση 120/89 mmHg
2) Καρδιακή συχνότητα 89 b/min
3) Καρδιακή παροχή, 2.0 L/min/m2 ,
4) Πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών 29 mmHg και
5) Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις 1.766 dyne /s/cm5.
Ο καρδιολόγος χορήγησε επίσης δοβουταμίνη. Ποια από τις ακόλουθες πρόσθετες θεραπείες θα πρέπει να συστήσετε στον καρδιολόγο για αυτόν τον ασθενή;
α) Έναρξη μεταφοράς του ασθενή σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο.
β) Συστήνετε έναρξη νιτροπρωσσικού νατρίου.
γ) Συστήνετε έναρξη νεσιριτίδης.
δ) Συστήνετε έναρξη ντοπαμίνης.
ε) Συστήνετε τοποθέτηση ενδοαρτικής αντλίας.

39.Μια 43χρονη γυναίκα παραπέμπεται από τον γενικό ιατρό στον καρδιολόγο για αντιμετώπιση διατατικής μυοκαρδιοπάθειας. Η διαγνωστική αξιολόγησή της που πραγματοποιήθηκε αρχικά περιελάμβανε στεφανιογραφία, η οποία έδειξε απουσία στε-φανιαίας νόσου. Πραγματοποιήθηκε διαθωρακικό υπερηχο-γράφημα που εικονίζεται παρακάτω.

Η εικόνα συμφωνεί με:
α) Μη συμπαγές μυοκάρδιο.
β) Ανωμαλία Ebstein.
γ) Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo.
δ) Συμπιεστική περικαρδίτιδα.
ε) Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια.

40) Ποιο από τα παρακάτω συνδυάζεται με κανονικό μέγεθος αριστερού κόλπου σε ακτινογραφία θώρακα;
α) Μεσοκολπική επικοινωνία.
β) Μεσοκοιλιακή επικοινωνία.
γ) Ανοικτός αρτηριακός πόρος.
δ) Συγγενής στένωση της μιτροειδούς βαλβίδος.
ε) Έλλειμμα του κολποκοιλιακού διαφράγματος.

Α. Αμιωδαρόνη
Β. Ανταγωνιστής β-υποδοχέων
Γ. Βεραπαμίλη
Δ. Φλεκαϊνίδη

ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΙΟΥΝΙΟΣ 2018

Θέμα 1
α) Εκτίμηση διαστολικής δυσλειτουργίας αρ.κοιλίας. Εφαρμογή τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών.
β) Αλληλεπίδραση διπλής βαλβιδοπάθειας (Στένωση αορτικής και ανεπάρκεια μιτροειδούς). Πως επηρεάζει η μία την άλλη;

Θέμα *2*
α) Αξονική στεφανιογραφία: Ενδείξεις και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Νεότερες εξελίξεις.
β) Μοριακή απεικόνιση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Ποιος ο ρόλος της τεχνολογίας.

Θέμα *3*
α) Πως γίνονται οι μετρήσεις καρδιακής παροχής, πιέσεων και αγγειακών αντιστάσεων. Ποια η κλινική σημασία αυτών;
β) Οξέα στεφανιαία σύνδρομα και κύηση. Πως αντιμετωπίζονται;

Θέμα *4*
α) Πως ερμηνεύονται και αντιμετωπίζονται οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες που καταγράφονται σε συσκευές;
β) Εκτίμηση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου κατά τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο;

Θέμα *5*
α) Αίτια, παθολογοφυσιολογία, ακροαστικά και εργαστηριακά ευρήματα (ΗΚΓ/φημα, Α/α Θώρακος, υπερηχοκαρδιογράφημα) και θε-ραπευτική αντιμετώπιση οξείας ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβιδος.
β) Παθήσεις με επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος που συνοδεύονται με στηθάγχη.

Θέμα *6*
α) Κύριες ενδείξεις χορήγησης και αίτια αύξησης του αιμορραγικού κινδύνου των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.
β) Αντιμετώπιση της θρομβοπενίας οφειλόμενης στην ηπαρίνη (HIT).

Θέμα *7*
α) Αλγόριθμος αντιμετώπισης: i) ρυθμικής ταχυκαρδίας με στενά συμπλέγματα QRS και ii) κολπικού πτερυγισμού.
β) Διαφορική διάγνωση κοιλιακής από υπερκοιλιακή ρυθμική ταχυ-καρδία με ευρέα συμπλέγματα QRS λόγω αλλοδρομίας.

Θέμα *8*
Αρρυθμίες στην οξεία φάση εμφράγματος μυοκαρδίου. Αντιμετώπιση και πρόγνωση.

Θέμα *9*
Συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες στεφανιαίων αγγείων: Θεραπευτική αντιμετώπιση.

Θέμα *10*
Ινότροπα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τρόποι δράσεως και ενδείξεις χορήγησης.

Σ Ε Π Τ Ε Μ Β Ρ Ι Ο Σ 2 0 1 8

1.Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά για την κολχικίνη;
Α. Είναι φάρμακο με αντιμιτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
Β. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η δυσανεξία από το πεπτικό
Γ. Χορηγείται σε εγκυμοσύνη
Δ. Δεν αντενδείκνυται σε ηπατική ανεπάρκεια

2.Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής στην εγκυμοσύνη
Α.Η ηλεκτρική ανάταξη μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης και συστήνεται σε αιμοδυναμική αστάθεια
Β.Τα NOACS μπορεί να χορηγηθούν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης
Γ. Τα NOACS αντενδείκνυται να χορηγηθούν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

3. Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για το LCZ696:
Α. Περιέχει μόνο την Βαλσαρτάνη
Β. Συνδυάζει την Βαλσαρτάνη και αναστολέα νεπριλισίνης
Γ. Αποτελεί αναστολέα μόνο της νεπριλισίνης

4. Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας
Α. Με βάσει την υπερηχογραφική μελέτη μείωση του κλάσματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
Β. Μείωση του GLS>15% της βασικής τιμής
Γ. Αύξηση της τροπονίνης
Δ. Αύξηση του BNP
Ε. Δεν επηρεάζεται η τροπονίνη και το BNP

5. Υπερηχογραφικά ευρήματα στην οξεία φάση της μυοακρδίτιδας. Ποια εκ των κατωτερω είναι σωστά?
Α. Σπάνια εμφανίζονται τμηματικές διαταραχές συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας
Β. Συχνά καταγράφονται ευρήματα διαστολικής δυλειτουργίας της αριστερής κοιλίας
Γ. Στα 2/3 των ασθενών παρουσίαζουν έπτωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας

6. Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά;
Α. Η δεξιά κοιλία στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων στην υπερηχογραφικη μελέτη είναι φυσιολογικά το 2/3 της αριστερής κοιλίας
Β. Σε σοβαρή πνευμονική υπέρταση η ροή δια της πνευμονικής βαλβίδας χαρακτηρίζεται από πρώιμη κορύφωση.
Γ. Σε σοβαρή πνευμονική υπέρταση καταγράφεται μείωση του TVI δια της πνευμονικής βαλβίδας
Δ. Σε σοβαρή πνευμονική υπέρταση καταγράφεται αύξηση του TVI δια της πνευμονικής βαλβίδας

7. Σε ποιούς από τους παρακάτω υπερτασικούς δεν θα χρησιμοποιούσατε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ως θεραπεία;
α. με νεφροπαρεγχυματική υπέρταση
β. υπερήλικες διαβητικούς χαμηλής ρενίνης
γ. εγκυμοσύνη
δ. με νεφραγγειακή υπέρταση
ε. παχύσαρκους υπερτασικούς με δυσλιπιδαιμία
8. Το ΗΚΓ 12 απαγωγών κατά τη διαρκεια της εγκυμοσύνης αλλάζει. Ποιά εκ των κατωτέρω είναι σωστά
Α. Μετατόπιση του άξονα QRS στο μετωπιαίο επιπεδο
Β. Μη ειδικές αλλαγές του τμήματος ST και του κύματος Τ στο 50%.

Γ. Μη ειδικές αλλαγές του τμήματος ST και του κύματος Τ στο 4% ως 14%.
Δ. Οι δεξιόστροφες μετατοπίσεις είναι πιο συνήθεις από τις αριστερόστροφες.

9. Σύμφωνα με τις τελευταίες Ευρωπαικές κατευθυντήριες οδηγίες για τις βαλβιδοπάθειες-Ποια εκ των κατωτερω είναι σωστά
Α. Για την σοβαρού βαθμού ισχαιμική ανεπαρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ισχύει ERO>0.4CM2 και ανεπαρκούν όγκος >60ml
Β. Για την σοβαρού βαθμου ισχαιμική ανεπαρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ισχύει ERO>0.2CM2 και ανεπαρκούν όγκος >30ml
Γ. Για την σοβαρού βαθμού πρωτοπαθή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ισχύει ERO>0.4CM2 και ανεπαρκούν όγκος >60ml
Δ. Η προοδευτική αύξηση της τελοσυστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας και η προοδευτική μείωση του κλάσματος εξώθησης αποτελεί επιβαρυντικό στοιχείο για τον ασθενή με χρόνια ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και λαμβάνεται υπόψιν υπερ της χειρουργικής αντιμετώπισης του ασθενούς

10. Στο κάτωθι ΗΚΓ ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά; Υπάρχουν
Α. Στοιχεία διάτασης αριστερού κόλπου
Β. Στοιχεία διάτασης δεξιού κόλπου
Γ. Στοιχεία υπερτροφίας δεξιάς κοιλίας
Δ. RBBB

11. Το κάτωθι ΗΚΓ ποιον ασθενή χαρακτηρίζει?
Α. ασθενή με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση
Β. Ασθενή με σοβαρή στένωση μιτροειδους και πνευμονική υπέρταση
Γ. Ασθενή με πνευμονική εμβολή
Δ. Ασθενή με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

12.Ποιοι εκ των κάτωθι 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

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 βελτίωση της συστολικής απόδοσης μετά από επαναιμάτωση
Β. Η συνεχής βελτίωση της συστολικής αποδοσης των δυσλειτουργούντων τμηματων χαρακτηρίζει το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunnedmyocardium).
Γ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων αποτελεί τον καλύτερο προβλεπτικό δείκτη βελτίωσης της συστολικης αποδοσης μετά την επαναιμάτωση.
Δ. Το πάχος των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων συνεκτιμάται στην μελέτη βιωσιμότητας μυοκαρδίου

14. Hivabradine μειώνει την καρδιακή συχνότητα
Α. Μειώνει το If ρεύμα στον φλεβόκομβο
Β. Μειώνει το If ρεύμα στον κόμβο
Γ. Χορηγείται για να μειώσει την καρδιακή συχνότητα σε φλεβοκομβικό ρυθμο
Δ. Χορηγείται για έλεγχο συχνότητας σε κολπική μαρμαρυγή

15.Τα πλέον συνήθη επείγοντα καρδιολογικά συμβάματα σε ογκολογικούς ασθενείς είναι:
Α. ο καρδιακός επιπωματισμός
Β. Η πνευμονική εμβολή
Γ. Τα θρομβοεμβολικά φαινόμενα
Δ. αρρυθμίες

16. Ποια εκ των συνηγορούν για οξεία ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας?
Α. Τελοδιαστολικος όγκος της αρ. κοιλιας=120ML, Τελοσυστολικος όγκος αρ. κοιλιας=50ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=10mmHg).
Β. Τελοδιαστολικος ογκος της αρ. κοιλιας=120ML, Τελοσυστολικος ογκος αρ. κοιλιας=30ml, πιεση αρ. κολπου (LAP=25mmHg).
Γ. Τελοδιαστολικος ογκος της αρ. κοιλιας=200ML, Τελοσυστολικος ογκος αρ. κοιλιας=60ml, πιεση αρ. κολπου (LAP=15mmHg).
Δ. Τελοδιαστολικος ογκος της αρ. κοιλιας=220ML, Τελοσυστολικος ογκος αρ. κοιλιας=100ml, πιεση αρ. κολπου (LAP=25mmHg).

17.Η εκτιμηση της βαρυτητας της στενωσης της αορτικης βαλβιδας με την υπερηχογραφικη μελετη επηρεαζεται από
Α. Την παρουσία αρτηριακής υπότασης
Β. Την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης
Γ. Την παρουσία μικρής σε μέγεθος αορτικής ρίζας
Δ. Την παρουσία σιγμοειδούς διαμόρφωσης του μεσοκοιλιακου διαφράγματος

18.Ποιός από τους παρακάτω κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς δεν θεωρείται αντένδειξη για δοκιμασία κοπώσεως;
α) 2ου βαθμού κ-κ αποκλεισμός
β) 3ου βαθμού κ-κ αποκλεισμός
γ) 1ου βαθμού κ-κ αποκλεισμός
δ) Διαλείπων πλήρης κ-κ αποκλεισμός

19. Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά?
Α. Ο οπίσθιος θηλοειδής μυς αιματώνεται από την δεξιά σεφανιαία αρτηρία
Β. Ο οπίσθιος θηλοειδής μυς έχει διπλή αιμάτωση

Γ. Ο προσθιοπλάγιος θηλοειδής μυς αιματωνεται από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο
Δ. Ο προσθιοπλάγιος θηλοειδής μυς έχει διπλή αιμάτωση

20. Ποια εκ των κατωτερω συμβάλλουν στην διάγνωση του οξέως αορτικού συνδρόμου?
Α. Η τροπονίνη
Β. Τα D-Dimers
Γ. Διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
Δ. Αξονική Τομογραφία θώρακα

21.Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος. Το συστολικό φύσημα της HCOM:
Α. Αυξάνει με τη δοκιμασία Valsalva
Β. Αυξάνει στην όρθια θέση
Γ. Αυξάνει με την άσκηση
Δ. Ελαττώνεται με το βαθύ κάθισμα

22.Ασθενής 48 ετών σε εμμηνόπαυση με αρτηριακή υπέρταση πρόσφατης έναρξης. Έχει μόνον ιστορικό οστεοπόρωσης. Κλινική εξέταση αρνητική εκτός από ΑΠ 155/95. Η ΚΣ 80bpm. Μετά από τροποποίηση υγιεινοδιαιτητικών παραγόντων ποιό από τα παρακάτω φάρμακα είναι η καλύτερη επιλογή;
Α. Ανταγωνιστής Ca
Β. Θειαζιδικό διουρητικό
Γ. Αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης
Δ. Αποκλειστής α-υποδοχέων
Ε. Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου

23. Νέος 25 ετών ασυμπτωματικός, παρουσιάζει σε τυχαίο έλεγχο το παρακάτω ΗΚΓ 12 απαγωγών. Ποιό θα είναι το αμέσως επόμενο βήμα.

Εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη
Αντιαρρυθμική αγωγή
Γ. Περαιτέρω διερεύνηση
Δ. Προσωρινός βηματοδότης
Ε. Τίποτε από τα ανωτέρω

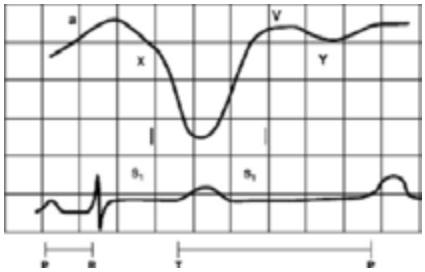
24. Ασθενής 57 ετών φέρει μόνιμο βηματοδότη DDD με τις εξής ρυθμίσεις: URL (Μέγιστη συχνοτητα): 140bpm (@ 436ms), PVARP=300ms AVD=200ms Εμφανίζει δύσπνοια στην μικρή κόπωση. Ποιο από τα παρακάτω εξηγεί τα συμπτώματα του.
Α. Ο ασθενής εμφανίζει 2:1 κολποκοιλιακό αποκλεισμό στις 120bpm
Β. Ο ασθενής εμφανίζει συμπεριφορά μέγιστης συχνότητας Wenckebach στις 120bpm
Γ. Ο ασθενής εμφανίζει 2:1 κολποκοιλιακό αποκλεισμό στις 140bpm
Δ. Ο ασθενής εμφανίζει συμπεριφορά μέγιστης συχνότητας Wenckebach στις 140bpm

25. Άνδρας 45 ετών με ιστορικό υπέρτασης εμφανίζει δύσπνοια στην κόπωση, χωρίς στηθάγχη.
Η ΑΠ 140/50, ΚΣ 90bpm. Η φυσική εξέταση αποκάλυψε αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, πρώιμο διαστολικό decrescendoφύσημα III/IVψηλά δεξιά παραστερνικά και διαστολικό κύλισμα I/IVστην κορυφή. Από τα παρακάτω ποιό επιπρόσθετο εύρημα στην φυσική εξέταση είναι αναμενόμενο?
Α. Εναλλασσόμενος σφυγμός
Β. Παράδοξος σφυγμός
Γ. Αλλόμενος σφυγμός
Δ. Ανάκροτος σφυγμός
Ε. Δικόρυφος σφυγμός

26. Ασθενής 68 ετών υπό β-αποκλειστή παρουσιάζει προσυγκοπτικά επεισόδια. Στο ΤΕΠ το ΗΚΓ 12 απαγωγών είναι το παρακάτω:

Α. MobitzI 2ου βαθμού Κκ αποκλεισμός
Β. MobitzII 2ου βαθμού Κκ αποκλεισμός
Γ. ΠλήρηςΚκαποκλεισμός
Δ. Κολπικήταχυκαρδίαμε 4:1 αγωγή
Ε. Υψηλού βαθμού Κκ αποκλεισμός

27. Ποια είναι η διάγνωση από την παρακάτω κυματομορφή της πίεσης στο δεξιό κόλπο.



Α. Συμπιεστική περικαρδίτιδα
Β. Καρδιακός επιπωματισμός
Γ. Σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινος
Δ. Περιοριστική καρδιομυοπάθεια

28. Ποιό από τα παρακάτω δεν είναι σωστό:
Α. Οι β-αποκλειστές είναι φάρμακο εκλογής στο LQT1, LQT2, LQT3
Β. Οι β-αποκλειστές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στο LQT3
Γ. Η βηματοδότηση μπορεί να είναι χρήσιμη στο LQT3
Δ. Ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής είναι θεραπεία εκλογής όταν ο ασθενής με LQTS παρουσιάσει αποτραπέντα αιφνίδιο θάνατο

29.Σε ασθενή 43 ετών με το παρακάτω ΗΚΓ πρεμίας και επεισόδια αισθήματος παλμών

Η διαστρωμάτωση κινδύνου θα γίνει με όλα τα παρακάτω εκτός από ένα:
Α. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη
Β. Στεφανιογραφία
Γ. Δοκιμασία κόπωσης
Δ. Holter ρυθμού 24ωρών

30. Γυναίκα 40 ετών εμφανίζει δύσπνοια στην άσκηση και παροξυσμική

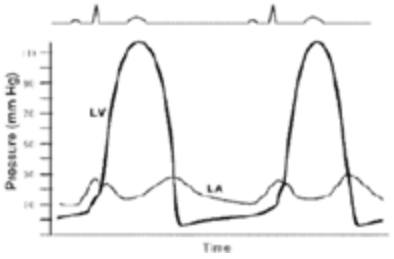
κολπική μαρμαρυγή. Έχει σταθερό διχασμό του S2 και συστολικό φύσημα 2/6 αριστερά παραστερνικά. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι: ΔιατεταμένηRVκαιRA, φυσιολογικήLV, δευτερογενής μεσοκολπικη επικοινωνια, PA, 70mmHg
Στον καρδιακό καθετηριασμό:
Κορεσμοί (%): IVC, 70; SVC, 67; RA, 82; RV, 87; PA, 88; LV, 98; Ao, 98;FA, 98
Πιέσεις (mmHg): PA, 70/50; FA, 120/70; PCWP, 10, TCO, 6.0 L/min
Ποιο είναι το υπολογιζόμενο Qp/Qs
Α. 1.5
Β. 2.0
Γ. 2.5
Δ. 3.0

31. Ένας 35χρονος άντρας με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης προσέρχεται στα επείγοντα με αναπνευστική δυσχέρεια. Αφού διασωληνώθηκε η αρτηριακή πίεση του είναι 73/48 mmHg, οι σφύξεις του 130/λεπτό και ο αναπνευστικός ρυθμός του 20/λεπτό. Μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ και έγινε δεξιός καθετηριασμός με καθετήρα Swan-Ganz. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι έχουν ως εξής:
Ι) μέση πίεση δεξιού κόλπου (RA): 22 mmHg ,
ΙΙ) πίεση πνευμονικής αρτηρίας (PA): 20/10 mmHg,
ΙΙΙ) καρδιακή παροχή: 3.5 L/min/m2 ,
IV) πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών (PCWP): 12 mmHg και
V) συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR): 1.690 dyne/s/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.

32. Ποιός από τους παρακάτω αντιυπερτασικούς παράγοντες προκαλεί αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία;
α) Μετοπρολόλη.
β) Μεθυλντόπα.
γ) Καπτοπρίλη.
δ) Λοσαρτάνη.
ε) Αμλοδιπίνη.

33. Ποια είναι η ποιο συχνή συνυπάρχουσα συγγενής ανωμαλία σε ασθενείς με στένωση του ισθμού της αορτής;
α) Στένωση της πνευμονικής βαλβίδας.
β) Ανωμαλία Ebstein.
γ) Διγλώχινα αορτική βαλβίδα.
δ) Πρωτογενές έλλειμμα του μεσοκολπικού διαφράγματος.
ε) Ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας.

34. Ποια είναι η διάγνωση από την παρακάτω καταγραφή:



α) Συμπιεστική περικαρδίτιδα.
β) Στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας.
γ) Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας.
δ) Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια.
ε) Τίποτα από τα παραπάνω.

35. Σε ασυμπτωματική στένωση της αορτής τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά της αριστερής κοιλίας συνήθως περιλαμβάνουν όλα τα ακόλουθα εκτός από:
α) Φυσιολογική καρδιακή παροχή σε ηρεμία.
β) Αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας.
γ) Αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας.
δ) Μεγάλο κύμα α στην καμπύλη πίεσης του αριστερού κόλπου.
ε) Φυσιολογικός όγκος παλμού της αριστερής κοιλίας.

36. Κάθε ένα από τα παρακάτω αποτελεί μείζον κριτήριο για την διάγνωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια κατά Duke εκτός από:
α) Δύο ξεχωριστές καλλιέργειες αίματος θετικές για Streptococcus bovis που λαμβάνονται με μεσοδιάστημα μεγαλύτερο από 12 ώρες.
β) Νέα μερική αποκόλληση βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας.
γ) Μονήρης θετική καλλιέργεια αίματος για Coxiella burnetii.
δ) Ανίχνευση μυκωτικού ανευρύσματος.
ε) Νέα ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας.

37. Ποια από τις ακόλουθες προτάσεις σχετικά με την φυσική εξέλιξη της ιδιοπαθούς πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης είναι σωστή:
α) Η επίπτωση είναι ίση στους άνδρες και τις γυναίκες.
β) Ο θωρακικός πόνος σχετίζεται με την ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας και είναι το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα.
γ) Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι μια ενδεχόμενη επιπλοκή, αλλά μόνο σε ασθενείς με συμπτώματα κατηγορίας IV (λειτουργική κατάταξη πνευμονικής υπέρτασης).
δ) Το πιο συχνό εύρημα κατά τη φυσική εξέταση είναι η αυξημένη ένταση του πρώ-του καρδιακού τόνου.
ε) Ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας υπάρχει σε μια μειοψηφία των ασθενών.

38. Μια 38χρονη γυναίκα προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών για 2 επεισόδια συγκοπής τις προηγούμενες 24 ώρες ενώ έκανε οικιακές εργασίες. Ο σύζυγός της που ήταν μάρτυρας αναφέρει απώλεια της συνείδησης για 30 δευτερόλεπτα χωρίς πρόδρομα συμπτώματα ή σπασμούς. Το ατομικό και το οικογενειακό της ιστορικό ήταν ελεύθερο. Από την κλινική εξέτασή της η ΑΠ είναι 110/60 mm Hg και η Κ.Σ. 62 σφ/λεπτό. Η εξέταση από όλα τα συστήματα ήταν φυ-σιολογική. Το ΗΚΓ/μα απεικονίζεται παρακάτω. Το υπερηχοκαρδιογράφημα καρ-διάς και ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικοί.
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 αρρυθμίας.
δ) Πραγματοποίηση μαγνητικής εξέτασης καρδιάς (MRI).
ε) Επανεκτίμηση σε περίπτωση υποτροπής.

39. Οι παρακάτω νευροορμόνες έχουν συσχετισθεί με αγγειοσύσπαση, κυτταρική υπερτροφία και κατακράτηση νατρίου εκτός από:
α) Αγγειοτενσίνη ΙΙ.
β) Νορεπινεφρίνη.
γ) Νατριουρητικό πεπτίδιο BNP.
δ) Ενδοθηλίνη.
ε) Βαζοπρεσίνη.

40. Ποιό από τα παρακάτω αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση ινωδολυτικής θεραπείας σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST (STEMI);
α) Υποψία διαχωριστικού ανευρύσματος αορτής.
β) Ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ πέραν των 3 μηνών.
γ) Εγκυμοσύνη.
δ) Χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων.
ε) Σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση.

ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018

Θέμα *1*
Α.Αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου επιπλεγμένο με καρδιογενές shock.
Β. Αντιμετώπιση συν-νοσηροτήτων στα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα (κολπική μαρμαρυγή, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια).

Θέμα *2*
Α. Ποια είναι τα συνήθη εξωκαρδιακά αντικειμενικά ευρήματα σχετιζόμενα με καρδιακή νόσο - Διαφορική διάγνωση οιδήματος ανά σάρκα
Β. Κατηγορίες καρδιακής αμυλοείδωσης – Νεότερες θεραπείες .

Θέμα *3*
Α. Μεταβολισμός των λιποπρωτεινών
Β. Αντιμετώπιση παθολογικών τιμών HDL, ομοκυστείνης

Θέμα *4*
Α.Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία: Αίτια και αντιμετώπιση.
Β.Αίτια οξέων ισχαιμικών συνδρόμων πέραν της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας. Ποιοι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης της βλάβης;

Θέμα *5*
Α. Διαγνωστικά κριτήρια ταχυκαρδίας με διευρυσμένα QRS συμπλέγματα.
Β. Αίτια κολποκοιλιακού αποκλεισμού 2ου βαθμού, Mobitz I

Θέμα *6*
Α.Ηλεκτρική δραστηριότητα καρδιάς χωρίς παλμό. Αίτια και αντιμετώπιση
Β.Αίτια αποτυχίας κοιλιακού επανασυγχρονισμού με εμφυτεύσιμη συσκευή.

Θέμα *78*
Ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδας. Αίτια, συμπτώματα, θεραπεία (ποιόν, πως και πότε)

Θέμα *8*
Α. Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες: τύποι και επιπλοκές.
Β.Αντιπηκτική αγωγή σε εγκυμονούσα γυναίκα με προσθετική βαλβίδα: νεότερα δεδομένα.

Θέμα *9*
Α. Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: αίτια, ταξινόμηση και θεραπευτική αντιμετώπιση
Β. Ενδείξεις μηχανικής υποστήριξης

Θέμα *10*
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: κλινική εικόνα, ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ο Κ Τ Ω Β Ρ Ι Ο Σ 2018

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%

2. Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής στην εγκυμοσύνη
1. Η ηλεκτρική ανάταξη μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε στάδιο 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

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

4. Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να συνοδεύεται με:
1. Ανωμαλίες στεφανιαίων αρτηριών
2. Στένωση ισθμού αορτής
3. Μεσοκολπική επικοινωνία
4. Τίποτα από τα παραπάνω

5.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

6.Νόσος του Fabry. Επιλέξτε τη λάθος πρόταση:

Α. Είναι φιλοσύνδετη διαταραχή του μεταβολισμού
Β. Παρατηρούνται υψηλά επίπεδα α-γαλακτοσιδάσης
Γ. Η νόσος έχει πλήρη έκφραση στους άνδρες
Δ. Η διαφορική διάγνωση γίνεται κυρίως από την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και την αμυλοείδωση.

7.Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου με το stress echo?

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.

8.Ο κίνδυνος 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

9.Τα πλέον συνηθη επείγοντα καρδιολογικά συμβάματα σε ογκολογικούς ασθενείς είναι:

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

10.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. Strain της αριστερής κοιλίας

11.Καταστασεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αυξημενη τιμή της τροπονίνης

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

12. 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

13. 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

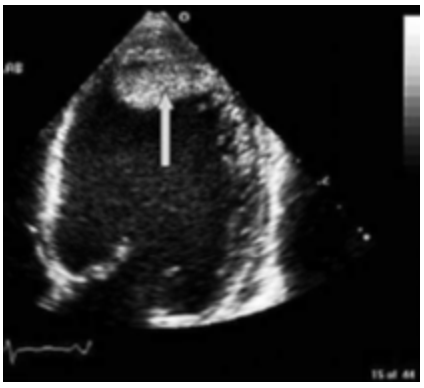
14.Ποιά εν των κάτωθι είναι λάθοσγια την παράδοξη σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας?

Α. Μπορεί να οφείλεται στην παρουσία σοβαρής ανεπαρκειας της μιτρεοδιους 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

15.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

16.Το βελος στην κατωθι εικονα δειχνει:



Α. Θρομβο της κορυφης της αριστερης κοιλιας
Β. Θρομβο δεξιας κοιλίας

Γ.Θρομβο αριστερου κολπου

17. 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

18. Η πιο πιθανή διαγνωση στο κάτωθι ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι:

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

19. Η ivabradine μειωνει την καρδιακή συχνότητα

Α. Μειωνει το If ρεύμα στον φλεβόκομβο
Β. Μειωνει το If ρεύμα στον κόμβο
Γ. Χορηγείται για να μειώσει την καρδιακή συχνότητα σε φλεβοκομβικό ρυθμο
Δ. Χορηγείται για έλεγχο συχνότητας σε κολπική μαρμαρυγή

20. Η κλιση πιεσης προσθετικής βαλβιδας μπορεί να αυξηθεί στις κατωθι καταστασεις εκτος:

Α. Αναιμία
Β. Πυρετο
Γ. Υποθυρεοειδισμο
Δ Υπερθυρεοειδισμο

21.Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό. Η προπαφαινόνη έχει ιδιότητες κατηγορίας κατά Vaughan Williams:

Α. Ib
Β. Iaκαι IV
Γ. Icκαι II
Δ. III
Ε. Ia

22.Ασθενής 48 ετών, 6 μήνες μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου κατώτεροβ τοιχώματος μεταφέρεται στα ΤΕΠ με υποτροπιάζοντα προσυγκοπτικά επεισόδια και το παρακάτω ΗΚΓ κατά την ώρα της εξέτασης. Η ΑΠ είναι 110/90 mmHg. Ποιό από τα παρακάτω φάρμακα είναι η καλύτερη επιλογή?

Α. Ισοπρεναλίνη
Β. φλεκαϊνίδη
Γ. Αμιωδαρόνη
Δ. Διγοξίνη
Ε. Βεραπαμίλη

23.Στην σοβαρή υποτροπιάζουσα συγκοπή σε νεαρά άτομα με πτώση κυρίως της αρτηριακής πίεσης, τι δεν περιλαμβάνει η φαρμακευτική αγωγή:

1. Φλουδροκορτιζόνη
2. Β-αποκλειστή
3. Μιδοδρίνη

24. 55 ετών υπερτασικός με αίσθημα παλμών από 12ώρου μετά από κατανάλωση αλκοόλ, είναι αιμοδυναμικά σταθερός και παρουσιάζει το παρακάτω ΗΚΓ 12 απαγωγών. Ποιό θα είναι το αμέσως επόμενο βήμα.

Α. DC shock
Β. Αντιαρρυθμική αγωγή IV
Γ. Περαιτέρω διερεύνηση
Δ. Κατάλυση
Ε. Ρύθμιση καρδιακής συχνότητας μόνο

25. Άνδρας 57 ετών άστεγος βρίσκεται μια κρύα νύχτα στο προαύλιο του νοσοκομείου σκόρ Γλασκώβης 9.Από το ΗΚΓ του τι θεραπεία θα συστήσετε:

Α. Επειγόντως καθετηριασμό
Β. Αντιαρρυθμική αγωγή IV
Γ. Βηματοδότηση
Δ. Τίποτε από τα παραπάνω

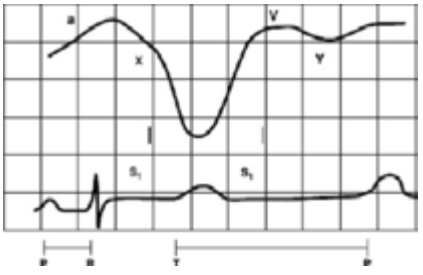
26. Ποια από τις παρακάτω συγγενείς καρδιοπάθειες δεν είναι κυανωτική.

Α. Τετραλογία Fallot
Β. Μετάθεση μεγάλων αγγείων
Γ. Μεσοκολπική επικοινωνία
Δ. Κοινός αρτηριακός κορμός
Ε. Ατρησία τριγλώχινος

27. Ασθενής 68 ετών υπό αντιβίωση με κλαριθρομυκίνη και αντιισταμινικό παρουσιάζει προσυγκοπτικά επεισόδια. Στο ΤΕΠ το ΗΚΓ 12 απαγωγών είναι το παρακάτω, ποιά είναι η αιτιολογία των συγκοπτικών επεισοδίων:

Α. φλεβοκομβική Βραδυκαρδία
Β. Μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία
Γ. ΠλήρησΚκαποκλεισμός
Δ. Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία
Ε. Τίποτε από τα παραπάνω

28.Ποια είναι η κλινική διάγνωση από την παρακάτω κυματομορφή της πίεσης στο δεξιό κόλπο.



Α. Σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινος
Β. Καρδιακός επιπωματισμός
Γ. Συμπιεστική περικαρδίτιδα
Δ. Περιοριστική καρδιομυοπάθεια

29. Άνδρας 23 ετών χρήστης ουσιών παρουσιάζει εμπύρετο 390με δερματικές βλάβες στα κρύα και υγρά άνω άκρα, BP 100/70, HR 120bpm, φύσημα πρωτοδιαστολικό decrescendo δεξιά παραστερνικά. Ποιό από τα παρακάτω είναι η άμεση ένέργεια που επιβάλλεται για σταθεροποίηση του ασθενή:
Α. Χορήγησηδιούρησης
Β. Τοποθέτηση ενδοαορτικής αντλίας
Γ. Χορήγηση Νιτροπρωσσικού
Δ. Χορήγηση αντιβιοτικών IV
Ε. Χορήγηση ντομπιουταμίνης και νιτροπρωσσικού

30. Στην υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη αντενδείκνυται:
Α. Μεθυλντόπα
Β. Λαμπεταλόλη
Γ. Ανασταλτής μετατρεπτικού ενζύμου
Δ. Ανταγωνιστής ασβεστίου

31. Όλες οι ακόλουθες προτάσεις σχετικά με τις αλλοιώσεις του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη γήρανση είναι σωστές εκτός από:
α) Η ενδοθηλιακή παραγωγή νιτρικού οξειδίου μειώνεται με την ηλικία.
β) Τα κύτταρα μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας συνήθως αναπτύσσουν μέτρια υπερτροφία.
γ) Υπάρχει μείωση του όγκου παλμού και του κλάσματος εξώθησης που οφείλεται σε μείωση της μέγιστης συστολικής δύναμης.
δ) Ο καρδιακός ρυθμός κατά τη διάρκεια της άσκησης αυξάνεται λιγότερο στους ηλικιωμένους, σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα.
ε) Το κλάσμα εξώθησης στην ηρεμία τείνει να παραμείνει σταθερό με την ηλικία απουσία καρδιακής νόσου.

32. Κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις σχετικά με τις αιμοδυναμικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της κανονικής εγκυμοσύνης είναι σωστές εκτός από:
α) Ο συνολικός όγκος του αίματος αυξάνεται.
β) Η καρδιακή παροχή αυξάνεται.
γ) Ο όγκος παλμού αυξάνεται.
δ) Η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται.
ε) Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις αυξάνονται.

33. Μια 55χρονη γυναίκα προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτιώμενη για προοδευτική επιδεινούμενη δύσπνοια και ταχυκαρδία. Σε ηλικία 12 ετών ανέφερε ότι νόσησε από ρευματικό πυρετό και διαπιστώθηκε καρδιακό φύσημα. Τα τελευταία 2 χρόνια παρουσιάζει επεισόδια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και λαμβάνει μετοπρολόλη. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης έχει 80 σφ/λεπτό, αρτηριακή πίεση 130/80 mmHg , 16 αναπνοές/λεπτό και στην ακρόαση των πνευμόνων υποτρίζοντες άμφω. Η καρδιακή ώση της ψηλαφάται στην αριστερή μασχαλιαία χώρα. Από την ακρόαση καρδιάς έντονος πρώτος καρδιακός τόνος (S1), μονός δεύτερος καρδιακός τόνος (S2), κλαγγή διανοίξεως, ολοδιαστο-λικό φύσημα στην κορυφή και ένα ήπιο διαστολικό φύσημα αριστερά παραστερνικά. Υποβλήθηκε σε ισομετρική άσκηση με χειρόσφιξη με αποτέλεσμα αύξηση του διαστολικού φυσήματος. Επίσης παρατηρείται ήπιο οίδημα στα κάτω άκρα. Το ΗΚΓ/μα της φαίνεται παρακάτω.

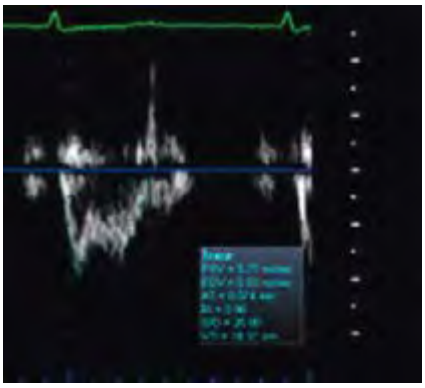
Οι πιο πιθανές αλλοιώσεις των βαλβίδων είναι:
α) Ανεπάρκεια μιτροειδούς και στένωση τριγλώχινας βαλβίδος.
β) Στένωση μιτροειδούς και ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος.
γ) Στένωση μιτροειδούς και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδος.
δ) Στένωση μιτροειδούς και ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδος.
ε) Στένωση τριγλώχινας και ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδος .

34. Άνδρας 35 ετών προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτιώμενος δύσπνοια στην κόπωση. Από το ιατρικό του ιστορικό αναφέρει ότι όταν ήταν έφηβος υποβλήθηκε σε ακτινοθεραπεία στο στήθος για κακόηθες αιματολογικό νόσημα. Ποια από τις ακόλουθες προτάσεις είναι σωστή όσον αφορά τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της ακτινοθεραπείας;
α) Οι περισσότερες επιπλοκές εμφανίζονται μέσα σε 5 χρόνια από την έκθεση στην ακτινοβολία.
β) Η συμπιεστική περικαρδίτιδα είναι συνήθως μια οξεία αντίδραση στην ακτινοθεραπεία.
γ) Το σύστημα αγωγής συνήθως δεν προσβάλλεται από τις δυσμενείς επιδράσεις της ακτινοβολίας.
δ) Η διατατική μυοκαρδιοπάθεια είναι η συνηθέστερη εκδήλωση της ακτινοθεραπείας του μεσοθωρακίου.
ε) Οι επιζώντες από καρκίνο που έλαβαν ακτινοβολία στην κεφαλή και στον τράχηλο έχουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

35. Ποιο από τα ακόλουθα καρδιολογικά φάρμακα προκαλεί βράχυνση του QT διαστήματος;
α) Αμιωδαρόνη.
β) Διγοξίνη.
γ) Μοξονιδίνη.
δ) Νιτροπρωσσικό νάτριο.
ε) Σοταλόλη.

36. Άνδρας 57 ετών παραπέμπεται για υπερηχοκαρδιογράφημα για τη διερεύνηση ανεξήγητης δύσπνοιας. Το ολοκλήρωμα χρόνου-ταχύτητας (VTI) στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας που λαμβάνεται με το παλμικό Doppler παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα και δείχνει μεσοσυστολική εγκοπή. Με ποιο από τα παρακάτω συσχετίζεται έντονα αυτό το εύρημα;
α) Μειωμένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία.

β) Αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις.
γ) Πνευμοθώρακας.
δ) Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια.
ε) Στένωση πνευμονικής βαλβίδος.



37. Μειωμένος ή ανόμοιος αρτηριακός σφυγμός στα άνω άκρα βρίσκεται συχνά στις παρακάτω παθήσεις εκτός από:
α) Διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής.
β) Νόσος Takayasu.
γ) Υπερβαλβιδική αορτική στένωση.
δ) Αθηροσκλήρωση της υποκλειδίου αρτηρίας.
ε) Υποβαλβιδική αορτική στένωση.

38. Ποιο 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.

39. Ποιος είναι ο πιο κοινός μηχανισμός δράσης σε κλινικά σημαντική καρδιακή αρρυθμία;
α) Πυροδοτούμενη δραστηριότητα.
β) Ανώμαλος αυτοματισμός.
γ) Πρώιμες μετεκπολώσεις.
δ) Επανείσοδος.
ε) Παρασυστολία.

40. Όλα τα παρακάτω είναι αληθή σχετικά με το απόπληκτο (stunning) μυοκάρδιο εκτός από:
α) Το απόπληκτο μυοκάρδιο είναι μια κατάσταση μειωμένης μυοκαρδιακής λειτουργίας που οφείλεται σε χρόνια μειωμένη στεφανιαία ροή.
β) Το απόπληκτο μυοκάρδιο μπορεί να περιλαμβάνει το σύνολο της αριστερής κοιλίας ή μόνο τμήμα της.
γ) Απόπληκτο μυοκάρδιο μπορεί να εμφανιστεί μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση με χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας.
δ) Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και το υψηλό φορτίο ενδοκυττάριου ασβεστίου πιθανό να συμβάλει στην παθογένεση της μυοκαρδιακής αποπληξίας.
ε) Το απόπληκτο μυοκάρδιο επηρεάζει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική λειτουργία.

ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018

Θέμα *1*
Α. Είδη αρτηριακού σφυγμού. Σε ποιές κύριες παθήσεις ανευρίσκονται;
Β. Διαβάθμιση καρδιακών φυσημάτων. Ποίοι παράγοντες επηρεάζουν την ένταση.

Θέμα *2*
Α. Εκτίμηση βιωσιμότητας μυοκαρδίου .Έχει κλινική σημασία;
Β. Πως γίνεται η διακερκιδική προσπέλαση; Ποια τα συνήθη προβλήματα και πως Επιλύονται;

Θέμα *3*
Α.Τι είναι η Lp (a) . Ποια η θεραπευτική προσέγγιση;
Β. Βιοχημική ανάλυση της HDL σε υποκατηγορίες. Ποια η κλινική σημασία των;

Θέμα *4*
Α. Συνήθη αίτια καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης .
Β. Αντενδείξεις για τοποθέτηση TAVI.

Θέμα *5*
Α. Συγγενής πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός: Αίτια, αντιμετώπιση.
Β. Ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία. Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος

Θέμα *6*
Α. Micro RNAs: εφαρμογές στην Καρδιολογία
Β. Καρδιολογικές νόσοι που αποτελούν αντένδειξη κύησης

Θέμα *7*
Σύνδρομο Eisenmenger. Αίτια, διάγνωση και αντιμετώπιση.

Θέμα *8*
Α. Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια: αίτια, διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.
Β. Καταστάσεις που προκαλούν ασυστολία ή άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα και αντιμετώπισή τους.

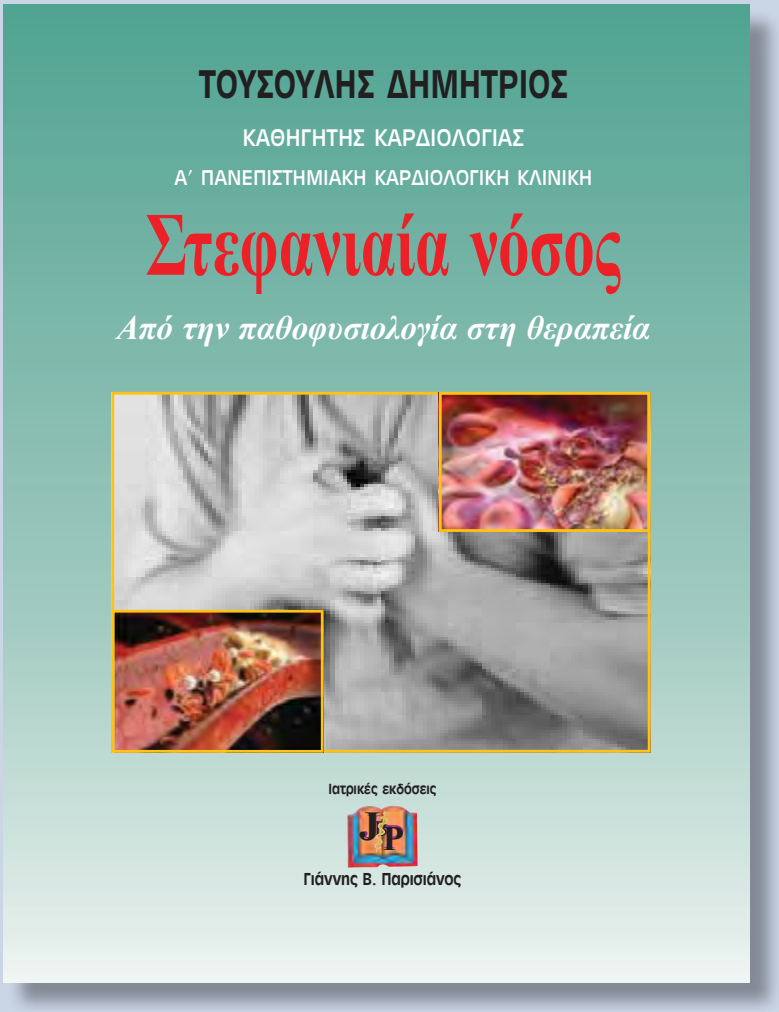
Θέμα *9*
Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Περιεγχειρητική διαχείρηση.

Θέμα *10*
Α) Χρόνιες περικαρδιακές συλλογές: διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.
Β) Αντιμετώπιση σοβαρής λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας: νεότερα δεδομένα. Πού και πότε ;

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**

Boehringer Ingelheim

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 ΙΙ 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

Καρδιακή Ανεπάρκεια σε Ερωτήσεις - Απαντήσεις

Ιατρικές Εκδόσεις **Γιάννης Β. Παρισιάνος**

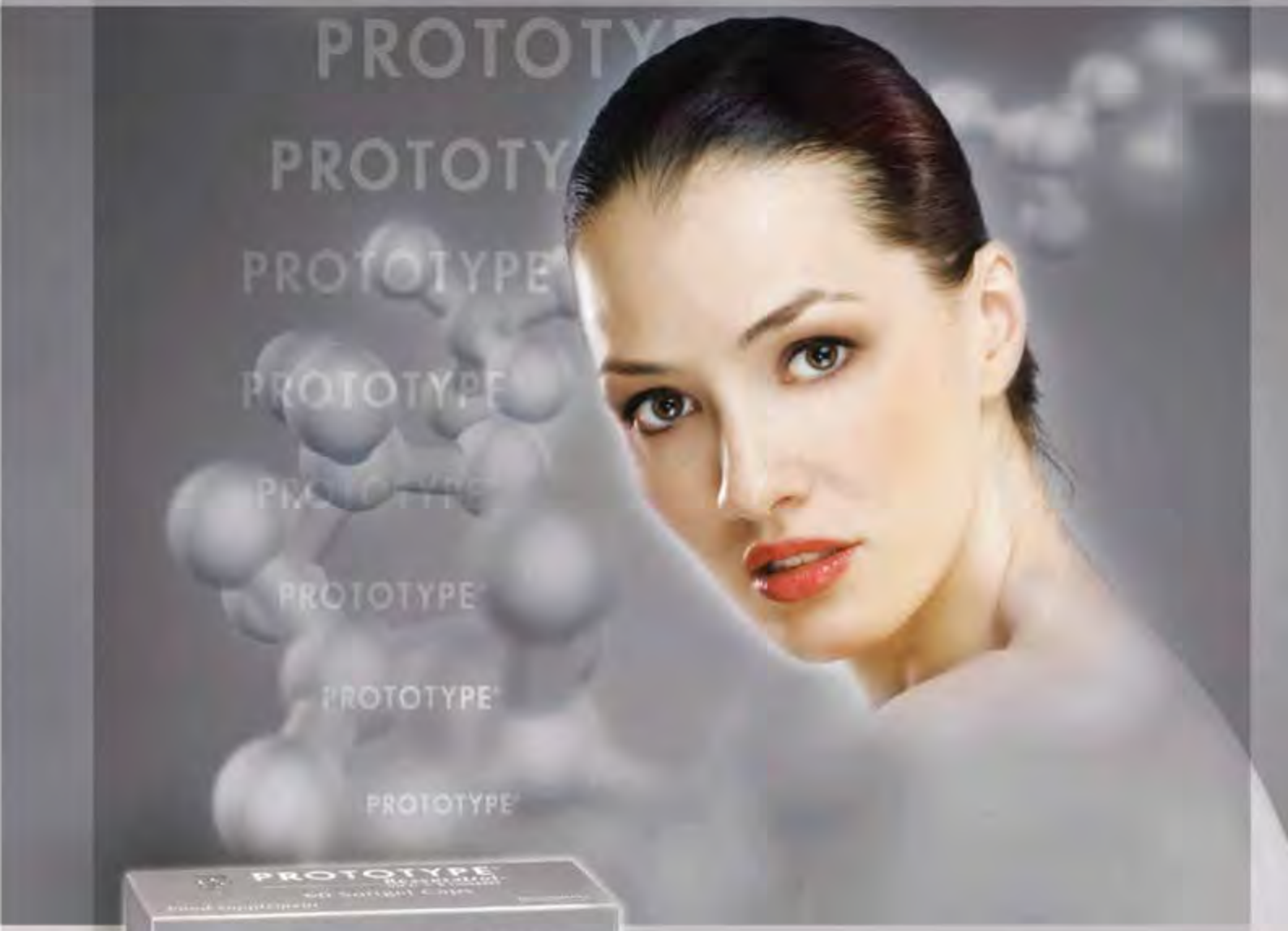
Μικράς Ασίας 76 - Γουδή

Τηλ.: 210 9818574, 210 7482996, 6944 861193

E-mail: info@parisianouj.gr

PROTOTYPE® 60 Softgel Caps

Resveratrol+ Vit C + B complex



boderm™

BODERM A.E.
Πάνου Γαβαλά 6, Βιομηχ. Πάρκο Αγίου Στεφάνου, 14565, Αττική.
t: +30 210 7707595, f: +30 210 7716680, e: info@boderm.com
www.boderm.com

TÜV AUSTRIA HELLAS EN ISO 9001:2008 Reg. No: 010131314

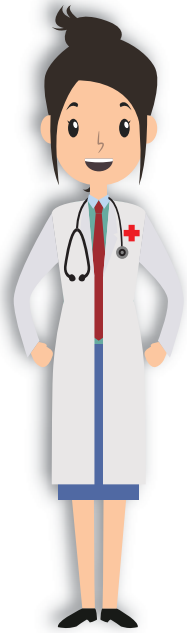
EN ISO 13485

Υπερηχοκαρδιογραφία

Petros Nihoyannopoulos
Joseph Kisslo

ΕΚΔΟΣΕΙΣ Γιάννης Β. Παρισιάνος
Μικράς Ασίας 76 - Γουδή 115 27 Αθήνα
Τηλ. & Fax: 210 74 82 996 • Κινητό: 6944 861 193
E-mail: info@parisianouj.gr• www.parisianouj.gr

10η Διημερίδα + Έκθεση
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ® & ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΥΓΕΙΑΣ
Αθήνα, 2 & 3 Φεβρουαρίου 2019



- OTC FORUM
- ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ
- ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ FORUM ΥΓΕΙΑΣ
- 6 ΘΕΜΑΤΙΚΟΙ ΠΥΛΩΝΕΣ
- ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
- MANAGEMENT & MARKETING
- ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

Είσαστε έτοιμοι για τη μεγαλύτερη εκπαιδευτική εκδήλωση των επαγγελματιών υγείας; Αξίζει να είστε όλοι εδώ!

ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ
Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας & Κόκκαλη, 115 21 Αθήνα

CARDIO ATHENA 2019

Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής
Meeting on Cardiovascular Medicine

8-10 Μαρτίου 2019

Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα

www.cardioathena2019.gr

Οργάνωση:

Ίδρυμα Καρδιαγγειακής Έρευνας & Επιμόρφωσης «ΚΑΡΔΙΑ»

Υπό την αιγίδα:

Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών

Σε συνεργασία με:

Α΄ Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC CARDIOLOGICAL SOCIETY

Οργάνωση - Γραμματεία

TheMASTERMINDGroup
Organizing your success

Μαραθωνομάχων 26, 15124 Μαρούσι
Τ: 210 6827405, 210 6839690-1 | F: 210 6827409 | E: mbriki@tmg.gr | W: www.tmg.gr