

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

EKE

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2024 | ΤΟΜΟΣ 65 | ΤΕΥΧΟΣ 2

ΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Ογκο-καρδιολογία: Διαχείριση καρδιαγγειακών επιπλοκών νεοπλασματικής θεραπείας και όχι μόνο

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες στην υπέρταση: Εκτιμώντας τις διαθέσιμες ενδείξεις

Στοχευμένες στρατηγικές για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της Μονάδος Συγκοπής: Η εμπειρία από το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

Κολπική μαρμαρυγή: Τι πρέπει να ξέρει ο κλινικός καρδιολόγος

Νέες θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Διαδερμική επιδιόρθωση ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας εκφυλιστικής αιτιολογίας με την χρήση της 4ης γενιάς συσκευής Mitra-Clip XTW

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

Συνέντευξη: Πάνος Βάρδας

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΚΑΙΡΑ

Η EKE στο ACC 2024 - Τα Highlights του συνεδρίου

Οι σημαντικότερες μελέτες από το EuroPCR 2024

ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

Κοσμική Αρμονία, Μουσική και Καρδιά

Exercise and exercise-based cardiac rehabilitation in patients with cardiac diseases
Πανεπιστήμιο Κρήτης Τμήμα Ιατρικής
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

Επιτυχημένη η συμμετοχή των Ελλήνων Καρδιολόγων στις Ευρωπαϊκές Εξετάσεις Γενικής Καρδιολογίας

Πανελλήνια Καμπάνια Ενημέρωσης Πολιτών για την Καρδιακή Ανεπάρκεια

2ο Περιφερειακό Καρδιολογικό Συνέδριο στην Πύλο και 3ο Περιφερειακό Συνέδριο Βορειανατολικού Αιγαίου στην Κάλυμνο

ISSN 1011-79-70

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
OFFICIAL PUBLICATION OF THE HELLENIC CARDIOLOGICAL SOCIETY



Το LEQVIO® ενδείκνυται για ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μικτή δυσλιπιδαιμία ως προσθήκη στη διατροφή¹

- σε συνδυασμό με στατίνη ή στατίνη με άλλες θεραπείες μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς που δεν έχουν καταφέρει να πετύχουν τους στόχους ως προς την LDL-C με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης ή
- σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανοχή στις στατίνες ή για τους οποίους αντενδείκνυται οι στατίνες.

2 ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΝΑ ΕΠΙΛΕΞΕΤΕ ΤΟ LEQVIO® (inclisiran)

Αποτελεσματική και σταθερή μείωση της LDL-C με προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με το εικονικό φάρμακο^{2*}

Με 2 δόσεις το χρόνο^{**1}

Οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το LEQVIO® ήταν ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης (8,2%) έναντι εικονικού φαρμάκου (1,8%), στις βασικές μελέτες¹

*Το LEQVIO® χορηγείται στην αρχή, ξανά στους 3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες¹
†Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μειώθηκαν σημαντικά κατά περίπου 50% στο διάστημα χορήγησης κάθε 6 μήνες¹
*Χορήγηση από επαγγελματία υγείας¹

LDL-C : χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη
Τα προφίλ των ασθενών είναι μη πραγματικά και δεν αναφέρονται σε υπαρκτά πρόσωπα

1. Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Leqvio, Απρίλιος 2024
2. Wright RS et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis J Am Coll Cardiol 2021;77:1182-1193

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Leqvio 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νωτιαίο inclisiran που ισοδυναμεί με 284 mg inclisiran σε 1,5 ml διάλυμα. Κάθε ml περιέχει νωτιαίο inclisiran που ισοδυναμεί με 189 mg inclisiran. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο και ουσιαστικά είναι χωρίς σωματίδια. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Leqvio ενδείκνυται για ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μικτή δυσλιπιδαιμία ως προσθήκη στη διατροφή, • σε συνδυασμό με στατίνη ή στατίνη με άλλες θεραπείες μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς που δεν έχουν καταφέρει να πετύχουν τους στόχους ως προς την LDL-C με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης ή • σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανοχή στις στατίνες ή για τους οποίους αντενδείκνυται οι στατίνες. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Δοσολογία** Η συστασιμενής δόση είναι 284 mg inclisiran και χορηγείται ως εφάπαξ υποδόρια ένεση: στην αρχή, ξανά στους 3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες. **Παράλειψή των δόσεων** Αν παραληφθεί μία προγραμματισμένη δόση κατά λιγότερο από 3 μήνες, η inclisiran πρέπει να χορηγείται και η δοσολογία να συνεχίζεται σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα του ασθενούς. Αν παραληφθεί μία προγραμματισμένη δόση κατά περισσότερο από 3 μήνες, πρέπει να ξεκινήσει νέο δοσολογικό σχήμα – η inclisiran πρέπει να χορηγείται στην αρχή, ξανά στους 3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες. **Μετάβαση θεραπείας από ανασταλεί μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9** Η inclisiran μπορεί να χορηγηθεί αμέσως μετά την τελευταία δόση ανασταλεί μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9. Για τη διατήρηση της μείωσης της LDL-C συνιστάται η χορήγηση με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσης για τους ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλέπε παράγραφο 5.2). Η inclisiran πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. **Νεφρική δυσλειτουργία** Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για τους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή για τους ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την inclisiran σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η inclisiran θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Βλέπε παράγραφο 4.4 για τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση αιμοδιάλυσης. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της inclisiran σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Υποδόρια χρήση. Η inclisiran προορίζεται για υποδόρια ένεση στην κοιλιά. Οι ενδοκρινικές θέσεις ένεσης περιλαμβάνουν τον άνω βραχίονα ή το μηρό. Οι ενέσεις δεν πρέπει να χορηγούνται σε περιοχές ενεργής δερματοπάθειας ή βλάβης όπως ηλικιακά εγκαύματα, δερματικά εξοθήματα, φλεγμονές ή δερματικές λοιμώξεις. Κάθε δόση 284 mg χορηγείται με τη χρήση μιας προγεμισμένης σύριγγας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Η inclisiran προορίζεται για χορήγηση από επαγγελματία υγείας. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθητα στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Αιμοδιάλυξη** Η επίδραση της αιμοδιάλυσης στην φαρμακοκινητική της inclisiran δεν έχει μελετηθεί. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η inclisiran αποβάλλεται από τους νεφρούς, δεν πρέπει να διενεργείται αιμοδιάλυξη για τουλάχιστον 72 ώρες μετά τη χορήγηση της inclisiran. **Παρεκκρίσιμα σε νάρκη** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νωτιαίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νωτιαίο». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας Οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την inclisiran ήταν ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης (8,2%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (Πίνακας 1). Η συχνότητα των κατηγοριών ορίζεται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

LEQVIO®
(inclisiran) injection
284 mg/1.5 ml

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από ασθενείς που έλαβαν inclisiran

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης ¹	Συχνές
¹ Βλέπε παράγραφο "Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"		

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας Οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την inclisiran ήταν ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης (8,2%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (Πίνακας 1). Η συχνότητα των κατηγοριών ορίζεται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας Οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την inclisiran ήταν ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης (8,2%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (Πίνακας 1). Η συχνότητα των κατηγοριών ορίζεται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12^η οδό Εθνικής Οδού
Αθήνας-Λαίας
Τ.Κ.: 14451, Μεταμόρφωση,
Αττικής
Τηλ.: + 30 210 28 11 712

ΦΑΡΜΑΚΟΒΕΠΛΗΡΥΝΣΗ:
Τηλ.: + 30 210 28 28 812
+ 30 210 2897 200
(εκτός ωρών γραφείου)
E-mail: drug_safety.greece@novartis.com

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανασφύριστε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΑΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Eliquis™ apixaban

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο
δισκίο περιέχει 2,5 mg ή 5 mg apixaban.



Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευθείτε την Περίληψη
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λεωφ. Μεσογείων 243, Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα,
Τηλ. Επικοινωνίας 210 67 85 800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000.

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφ. Αθαλάσσης 26, 2018,
Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ.: +357 22 817690.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
ΑΝΑΦΕΡΕΤΕ ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ**
τα φάρμακα συμπληρώνοντας την "Κίτρινη Κάρτα"

PP-ELI-GRC-0923-JAN23

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

ΕΚΕ

ΤΟΜΟΣ 65 | ΤΕΥΧΟΣ 2 | ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2024

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ - ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Ποταμιάνου 6, 11528 Αθήνα

Τηλ.: 210 7258006 | Fax: 210 7226139

E-mail: info@hcs.gr | lignos@hcs.gr

www.hcs.gr

Συντακτική Επιτροπή

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ηλίας Σανίδας

ΕΠΙΚΟΥΡΟΙ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αλεξόπουλος Νικόλαος

Γεωργιόπουλος Γεώργιος

Γκατζούλης Κωνσταντίνος

Γκουμάς Γεώργιος

Δεμερούτη Ευτυχία

Κάπελλα Μαρία

Καραμίνος Ηλίας

Λάζαρος Γεώργιος

Λαζόπουλος Γεώργιος

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ιωάννης Κανακάκης

Λαμπρόπουλος Κωνσταντίνος

Μαρκέτου Μαρία

Μαστροκωστόπουλος Αντώνιος

Νίκας Ν. Δημήτριος

Νταλιάνης Αργύριος

Σιάνος Γεώργιος

Σιάσος Γεράσιμος

Πατσουράκος Φώτης

Τριάντης Γεώργιος

Φαρμάκης Δημήτριος

ΒΟΗΘΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Δωροθέα Τσεκούρα

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γιώργος Λιγνός

ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

Δ. Παναγιωτάκος, MSc

Γ. Χλουβεράκης, MSc

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Χ. Γαβράς

Βοστώνη, ΗΠΑ

Γ. Γεροτζιάφας

Παρίσι, Γαλλία

Μ. Γκατζούλης

Λονδίνο, Αγγλία

Ι. Ελευθεριάδης

Κοννέκτικατ, ΗΠΑ

Σ. Λεράκης

Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

Χ. Μπουντούλας

Οχάιο, ΗΠΑ

Ε. Μπριλάκης

Μινεάπολη, ΗΠΑ

Π. Νιχογιαννόπουλος

Λονδίνο, Αγγλία

Γ. Ντάγγας

Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

Β. Παπαδημητρίου

Ουάσιγκτον, ΗΠΑ

Γ. Παυλίδης

Μίσιγκαν, ΗΠΑ

Σ. Τσιμίκας

Σαν Ντιέγκο, ΗΠΑ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ & ΕΚΤΥΠΩΤΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ

CREATIVE POINT

Ερμού 56, Αθήνα, 10563 Αθήνα

Τηλ.: 210 3835200, -203

E-mail: info@creativepoint.gr

www.creativepoint.gr

Για το εκτυπωμένο έντυπο έχουν χρησιμοποιηθεί πρώτες ύλες από φυτείες που ανανεώνονται βάσει της αειφόρου ανάπτυξης και παράγουν προϊόντα με διαπίστευση από τον Ανεξάρτητο Διεθνή Οργανισμό Διαχείρισης Δασών FSC.





GE HealthCare

Επόμενης γενιάς Παράγοντας Φαρμακολογικού στρες για καρδιακή απεικόνιση σε ενήλικες

- ▶ **Απλοποιημένη δοσολογία**
 - Ένεση διάρκειας 10 δευτερολέπτων
 - Εφάπαξ δόση
 - Δεν απαιτείται προσδιορισμός του σωματικού βάρους και υπολογισμός της δόσης, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος εσφαλμένης δόσης
 - Μειώνει την ανάγκη περαιτέρω εφοδίων καθώς και τα απόβλητα
- ▶ **Βελτιωμένη ανεκτικότητα έναντι της αδενοσίνης¹**
- ▶ **Εναλλακτική λύση στη δοκιμασία κόπωσης με δοβουταμίνη για ασθενείς επιρρεπείς σε βρογχοσυστολή λόγω άσκησης²⁻⁴**

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος στο τέλος του παρόντος εντύπου.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Cerqueira MD *et al.*, on behalf of the ADVANCE MPI Trial Investigators. Effects of age, gender, obesity and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist Rapiscan versus adenosine: integrated ADVANCE MPI trial results. *J Am Coll Cardiol* 2008; 1: 307-16.
2. Thomas GS, Tammelin BR, Schiffman GL *et al.* *J Nucl Cardiol* 2008; 15(3): 319-28.
3. Leaker BR, O'Connor B, Hansel TT *et al.* *J Nucl Cardiol* 2008; 15(3): 329-36.
4. Prenner BM, Bukofzer S, Behm S *et al.* *J Nucl Cardiol* 2012; 4: 681-92.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται.
Τα έντυπα υποβολής και οι πληροφορίες βρίσκονται στη διεύθυνση <https://www.eof.gr>.
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται και στην GE HealthCare στη διεύθυνση Gpv.drugsafety@ge.com.

GE HEALTHCARE A.E, Σωρού 8-10. 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, www.gehealthcare.gr

© 2023 GE HealthCare

Rapiscan is a trademark of GE HealthCare.

GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

02-2023 JB00341GR/OS GREECE



Σχεδιασμός που απλοποιεί
το φαρμακολογικό στρες

RapiscanTM
ρεγαδενοσίνη

Μέλη Συντακτικής Επιτροπής

Σ. Αδαμόπουλος	Α. Κίτσιου	Γ. Παττακός	Σ. Φούσας
Δ. Αλεξόπουλος	Γ. Κολοβού	Κ. Περρέας	Σ. Φραγκούλης
Α. Αναστασάκης	Ν. Κουρής	Α. Πιπιλής	Σ. Χαντανής
Δ. Ανδρουλάκης	Γ. Κοχιαδάκης	Α. Πίτσας	Γ. Χάχαλης
Ε. Αποστολοπούλου	Α. Κρανίδης	Σ. Πράπας	Ι. Χλωρογιάννης
Α. Αυγεροπούλου	Σ. Κωνσταντινίδης	Β. Πυργάκης	
Β. Βασιλικός	Γ. Λάζαρος	Λ. Ραλλίδης	
Ι. Βλασερός	Ι. Λεκάκης	Σ. Ράμμος	
Β. Βούδρης	Α. Μαγγίνας	Σ. Σιδέρης	
Ε. Βουρβούρη	Α. Γ. Μανώλης	Δ. Σιώνης	
Σ. Γαβριλίδης	Α. Ι. Μανώλης	Ε. Σκαλίδης	
Ν. Γιαννόπουλος	Ε. Μάτσakas	Ι. Σκιαδάς	
Κ. Γκατζούλης	Σ. Μαυρογένη	Ε. Σμπαρούνη	
Χ. Γράσσο	Λ. Μιχάλης	Α. Σπανός	
Σ. Δευτεραίος	Ι. Μπαρμπετσέας	Κ. Σπάργιας	
Π. Δηλαβέρης	Ε. Μπιλιανού	Α. Στεφανίδης	
Θ. Ζαγκλαβάρη	Σ. Μπρίλη	Β. Τζίφος	
Α. Ζαχαρούλης	Α. Νάκα	Κ. Τούτουζας	
Ε. Ηλιοδρομίτης	Π. Νταβλούρος	Χ. Τρίκα	
Μ. Καλαντζή	Ι. Οικονομίδης	Α. Τρίκας	
Ι. Καλλικιάζαρος	Χ. Ολύμπιος	Φ. Τρυποσκιάδης	
Ι. Κανακάκης	Κ. Παπαδόπουλος	Φ. Τσακνάκης	
Χ. Καρβούνης	Ι. Παρασκευαΐδης	Ε. Τσιάμης	
Δ. Κατρίτσας	Ι. Παρίσης	Δ. Τσιάπρας	
Α. Κατσίβας	Δ. Πατριανάκος	Κ. Τσιούφης	
Ν. Καυκάς	Σ. Πατσιλινάκος	Γ. Φιλιππάτος	

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Γεώργιος Κοχιαδάκης

Καθηγητής Καρδιολογίας,
Καρδιολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

Κωνσταντίνος Τούτουζας

Καθηγητής Καρδιολογίας και
Υπεύθυνος Ιατρείου δομικών
καρδιοπαθειών και
Καρδιο-ογκολογίας,
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

τ. ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Ιωάννης Κανακάκης

Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής
Κλινικής, ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ

ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

Σκεύος Σιδεράς

Διευθυντής Καρδιολογικού
Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

ΤΑΜΙΑΣ

Νικόλαος Καυκάς

Συντονιστής
Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Κ.Α.Τ.»

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

Αγγελική-Δέσποινα Μαυρογιάννη

Διευθύντρια Καρδιολογικού
Τμήματος,
Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

Νικόλαος Πατσουράκος

Διευθυντής
Καρδιολογικής Κλινικής,
Γ.Ν. ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

Κων/νος Παπαδόπουλος

Επιμελητής Α',
Β' Καρδιολογική Κλινική,
«ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ»,
«ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΕΡΥΘΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ»

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

Αλέξανδρος Στεφανίδης

Διευθυντής Α' Καρδιολογικού
Τμήματος,
Γ.Ν. Νίκαιας

ΕΚΠΡΟΣΩΠΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ

Ιωάννης Καχριμανίδης

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

94 ● ΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΕΚΕ

Ογκο-καρδιολογία: Διαχείριση καρδιαγγειακών επιπλοκών νεοπλασματικής θεραπείας και όχι μόνο

Γεώργιος Κοχιαδάκης

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

96 ● Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στην υπέρταση: Εκτιμώντας τις διαθέσιμες ενδείξεις

Πηνελόπη Ντινοπούλου, Ηλίας Σανίδας, Ηλέκτρα Οικονομοπούλου, Ευτυχία Μιχαλάκη, Ραφαέλα Παπαρίδου, Δημήτριος Παπαδόπουλος, Κώστας Θωμόπουλος

105 ● Στοχευμένες στρατηγικές για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της Μονάδος Συγκοπής:

Η εμπειρία από το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

Στέφανος Αρχοντάκης, Χρήστος Νικόλαρος, Ευάγγελος Οικονόμου, Κωνσταντίνος Σιδερής, Νικίας Μηλαράς, Δήμητρα Τυροβολά, Παναγιώτης Κωστάκης, Παναγιώτης Δούρβας, Τζόνταν Κλογκέρι, Επαμεινώνδας Τριανταφύλλου, Ιωάννης Νταλακούρας, Δήμητρα Παρασκευοπούλου, Αρτεμισία Παπαδήμα, Κωνσταντίνος Γκατζούλης, Σκεύος Σιδερής

120 ● Κολπική μαρμαρυγή: Τι πρέπει να ξέρει ο κλινικός καρδιολόγος

Δωροθέα Τσεκούρα

126 ● Νέες θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας

Θεοδώρα Μπάμπαλη, Βασιλική Καλογερά, Άλκηστις – Ελένη Καλέση, Ιωάννης Καχριμανίδης, Αρίστη Μπούλμπου, Εμμανουήλ Μαντζουράνης

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

136 ● Διαδερμική επιδιόρθωση ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας εκφυλιστικής αιτιολογίας με την χρήση της 4ns γενιάς συσκευής Mitra-Clip XTW

Αντώνιος Χαλαπάς, Στέφανος Καραγιάννης, Μάξεν Χούρη, Αθανάσιος Νικολαΐδης, Κωνσταντίνος Τούτουζας

140 ● ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ: ΠΑΝΟΣ ΒΑΡΔΑΣ

Ηλίας Σανίδας, Γιώργος Λιγνός

- ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΚΑΙΡΑ**
- 146 ● **Η ΕΚΕ στο ACC 2024-Τα Highlights του συνεδρίου**
Ιωάννης Καχριμανίδης
- 151 ● **Οι σημαντικότερες μελέτες από το EuroPCR 2024**
Κωνσταντίνος Μανουσόπουλος, Ιωάννης Τσιαφούτης
- ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ**
- 154 ● **Κοσμική Αρμονία, Μουσική και Καρδιά**
Αλέξανδρος Στεφανίδης, Λίνα Τόνια, Νικόλαος Μπαρμπατζάς, Γρηγόριος Οικονόμου
- 158 ● **Exercise and exercise-based cardiac rehabilitation in patients with cardiac diseases**
Πανεπιστήμιο Κρήτης Τμήμα Ιατρικής Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Μαρία Μαρκέτου, Γεώργιος Κοχιαδάκης
- ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΠΟΙΗΣΗ**
- 160 ● **Επιτυχημένη η συμμετοχή των Ελλήνων Καρδιολόγων στις Ευρωπαϊκές Εξετάσεις Γενικής Καρδιολογίας**
- 161 ● **Πανελλήνια Καμπάνια Ενημέρωσης Πολιτών για την Καρδιακή Ανεπάρκεια**
- 162 ● **2ο Περιφερειακό Καρδιολογικό Συνέδριο στην Πύλο και 3ο Περιφερειακό Συνέδριο Βορειανατολικού Αιγαίου στην Κάλυμνο**

Ογκο-καρδιολογία: Διαχείριση καρδιαγγειακών επιπλοκών νεοπλασματικής θεραπείας και όχι μόνο

ΓΙΩΡΓΟΣ ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ

Πρόεδρος ΕΚΕ

Η Ογκο-καρδιολογία αποτελεί ένα νέο αναπτυσσόμενο κλάδο της καρδιολογίας που έχει σαν στόχο την πρόληψη και αντιμετώπιση καρδιαγγειακών προβλημάτων σε ασθενείς με καρκίνο. Συνδυάζει γνώσεις τόσο από την καρδιολογία όσο και από την ογκολογία για να δώσει την ευκαιρία στον ογκολογικό ασθενή να λάβει τα οφέλη της χημειοθεραπείας χωρίς να επιβαρύνει την καρδιακή του λειτουργία.

Με την πρόοδο της ιατρικής τεχνολογίας, οι καρκινοπαθείς ζουν περισσότερο επομένως και οι καρδιαγγειακές συννοσηρότητες είναι περισσότερες.¹ Η ογκο-καρδιολογία στοχεύει στην κατανόηση της πολύπλοκης σύνδεσης μεταξύ του καρκίνου και των καρδιαγγειακών διαταραχών, παρέχοντας μια ολιστική στρατηγική για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών προβλημάτων που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της θεραπείας του καρκίνου.² Είναι το αποτέλεσμα μιας συλλογική προσπάθειας μεταξύ καρδιολόγων, ογκολόγων, ακτινοθεραπευτών και άλλων ειδικών επιστημόνων υγείας από πολλούς κλάδους, που συνεργάζονται για να βελτιώσουν την έκβαση των ασθενών.³ Η ογκο-καρδιολογία όμως δεν είναι απλώς ένας συνδυασμός ιατρικών τομέων αλλά μια προληπτική επέμβαση στην υγειονομική περίθαλψη που αναγνωρίζει τη διασύνδεση μεταξύ του καρκίνου και της καρδιαγγειακής υγείας.

Ο τομέας της ογκο-καρδιολογίας αναγνωρίζει ότι οι θεραπείες για τον καρκίνο μπορούν να έχουν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες

επιπτώσεις στο κυκλοφορικό σύστημα. Η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι στοχευμένες θεραπείες, που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία του καρκίνου, είναι πιθανό να προκαλέσουν καρδιοτοξικότητα.⁴ Η ανάπτυξη νέων θεραπειών για τον καρκίνο, όπως οι ανοσοθεραπείες και οι αναστολείς κίνησης, υπογραμμίζουν τη σημασία μιας εξειδικευμένης προσέγγισης στην καρδιαγγειακή φροντίδα των ασθενών με καρκίνο.⁵

Οι επιζώντες από καρκίνο έχουν μια νέα σειρά από δυσκολίες να αντιμετωπίσουν μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους. Συχνά παλεύουν με καρδιαγγειακά προβλήματα που μπορούν να επηρεάσουν τη συνολική τους υγεία και την ποιότητα ζωής τους, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η αρτηριακή υπέρταση και αθηροσκλήρωση.⁶ Επιπλέον, η αναγνώριση και ο έλεγχος των καρδιαγγειακών επιπλοκών αποτελεί θεμελιώδες θέμα στο σχεδιασμό της θεραπείας του καρκίνου για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του καρκίνου και τη μείωση της πιθανότητας ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο επιβάλλει σημαντική οικονομική πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Οι οικονομικές συνέπειες υπερβαίνουν τις άμεσες δαπάνες που συνδέονται με τις καρδιαγγειακές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των έμμεσων δαπανών που συνδέονται με τις επαναλαμβανόμενες εισαγωγές στο νοσοκομείο, την αποκατά-

σταση και την πιθανή μείωση της παραγωγικότητας μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο.⁷ Ως εκ τούτου, η ογκο-καρδιολογία γίνεται κρίσιμη προτεραιότητα για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης με στόχο την παροχή ολοκληρωμένης και οικονομικά αποδοτικής φροντίδας σε έναν αυξανόμενο και γηράσκοντα πληθυσμό που πλήττεται από καρκίνο.

Οι ψυχοκοινωνικές προεκτάσεις των καρδιαγγειακών προβλημάτων σε ασθενείς με καρκίνο απαιτούν εξέταση πέρα από το αυστηρά κλινικό επίπεδο. Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους συχνά αισθάνονται συγκλονισμένοι από το συναισθηματικό βάρος της διαχείρισης τόσο του καρκίνου όσο και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η ενσωμάτωση της ογκο-καρδιολογίας στο ευρύτερο πλαίσιο της θεραπείας του καρκίνου αναγνωρίζει τις ολοκληρωμένες απαιτήσεις των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των σωματικών, συναισθηματικών και κοινωνικών πτυχών τους αλλά και τη σύνθετη σχέση μεταξύ του καρκίνου και της καρδιαγγειακής ευεξίας. Αυτός ο τομέας καλύπτει διάφορες πτυχές, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης, της έγκαιρης ανίχνευσης και της παρέμβασης, παρέχοντας μια ολοκληρωμένη στρατηγική για την αντιμετώπιση των αυξανόμενων καρδιαγγειακών προβλημάτων σε ασθενείς με καρκίνο. Η κατανόηση της σημασίας της ογκο-καρδιολογίας είναι ζωτικής σημασίας, όχι μόνο για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών αλλά και για την αντιμετώπιση του ευρύτερου κοινωνικού και οικονομικού αντίκτυπου της διαχείρισης τόσο του καρκίνου όσο και των καρδιαγγειακών διαταραχών.

Βιβλιογραφία

1. Cardiac rehabilitation in the modern era: optimizing recovery and reducing recurrence. Zaree A, Dev S, Yaseen Khan I, et al. *Cureus*. 2023;15:0. [Google Scholar]
2. Holistic approaches to arrhythmia management: combining medication, ablation, and device interventions. Chaudhary MH, Dev S, Kumari A, et al. *Cureus*. 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. Zakir M, Ahuja N, Surksha MA, et al. *Cureus*. 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Advancements in myocardial infarction management: exploring novel approaches and strategies. Sachdeva P, Kaur K, Fatima S, et al. *Cureus*. 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. *Cureus*. 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. *Cureus*. 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure With preserved ejection fraction (HFpEF) Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. *Cureus*. 2023;15:0. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στην υπέρταση: Εκτιμώντας τις διαθέσιμες ενδείξεις

ΠΗΝΕΛΟΠΗ ΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ, ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ,
ΗΛΕΚΤΡΑ ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΥ, ΕΥΤΥΧΙΑ ΜΙΧΑΛΑΚΗ,
ΡΑΦΑΕΛΑ ΠΑΠΑΡΙΔΟΥ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, ΚΩΣΤΑΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ
Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΛΑΪΚΟ

Λέξεις ευρετηρίου

αρτηριακή υπέρταση, αρτηριακή πίεση, αντιυπερτασική θεραπεία, μετα-ανάλυση

Επικοινωνία

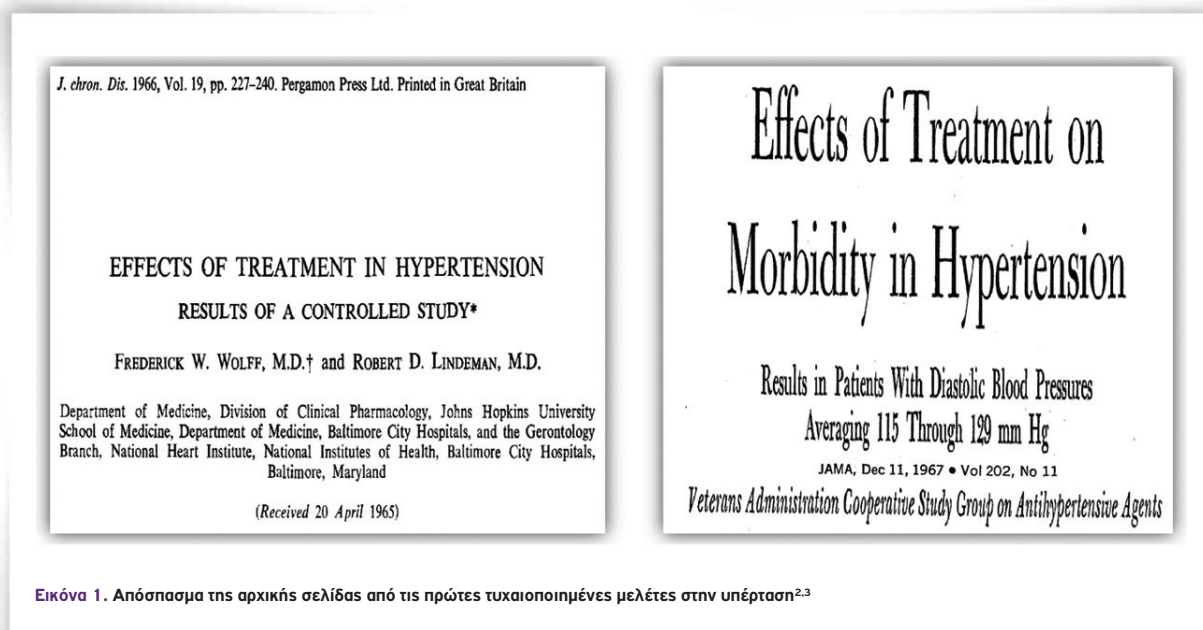
Κώστας Θωμόπουλος
Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ
Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα
τηλ: 2132061032, thokos@otenet.gr

Οι μελέτες της υπέρτασης είναι οι πρώτες στην καρδιαγγειακή ιατρική που έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο της τυχαιοποίησης. Για το λόγο αυτό οι ενασχολούμενοι με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) θα πρέπει να νοιώθουν υπερήφανοι που μελετούν ένα νόσημα που ιστορικά στηρίζεται σε υψηλής ποιότητας κλινικές ενδείξεις.¹ Γιατί όμως οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες κλινικών εκβάσεων που μελετούν την μείωση της αρτηριακής πίεσης αποτελούν την καλύτερη, επιστημονικά τεκμηριωμένη, πληροφορία για τον κλινικό ιατρό;

Αυτό συμβαίνει γιατί η τυχαιοποίηση εξασφαλίζει την ισότητα μεταξύ των δοκιμαζόμενων σκελών, όπου δηλαδή οι συγκρινόμενοι πληθυσμοί διαφέρουν μόνο στο είδος της παρέμβασης που δοκιμάζεται στο πλαίσιο της κλινικής μελέτης. Ένα άλλο καίριο σημείο που κάνει μια μελέτη σημαντική είναι ότι στηρίζεται στην μέτρηση θανάτων ή των λεγόμενων σκληρών καταληκτικών σημείων τα οποία διέπονται από αυστηρούς κανόνες ορισμού. Άρα λοιπόν, αν και οι θάνατοι δεν μπορούν να αμφισβητηθούν και αποτελούν το ιδανικό καταληκτικό σημείο, τα μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα που απαιτούν εκ νέου εισαγωγή στο νοσοκομείο αφήνουν πολύ μικρό χώρο για αμφισβήτηση. Οι πρώτες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (**Εικόνα 1**) στην ΑΥ έγιναν στις Ηνωμένες Πολιτείες και δημοσιεύτηκαν το 1966-1967.^{2,3} Η μελέτη των Βετεράνων ίσως είναι η πιο σημαντική ιστορικά αφού έδειξε ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαστολική υπέρταση μπορεί να προλάβει την εκδήλωση 24 καρδιαγγειακών συμβαμάτων για κάθε 100 ασθενείς που θεραπεύονται επί ένα έτος.³

Πρώτη γενιά τυχαιοποιημένων μελετών

Από το 1966 μέχρι το 1992 οι μελέτες της ΑΥ γίνονταν σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρ-



Εικόνα 1. Απόσπασμα της αρχικής σελίδας από τις πρώτες τυχαίοποιημένες μελέτες στην υπέρταση^{2,3}

κεια της στρατολόγησής τους. Στην περίοδο αυτή έγιναν 17 τυχαίοποιημένες μελέτες (47.653 υπερτασικοί ασθενείς) όπου η ενεργή φαρμακευτική αγωγή δοκιμάστηκε έναντι του εικονικού φαρμάκου ή χωρίς φάρμακο με το κλινικό ερώτημα εάν η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι πράγματι ευεργετική για τις καρδιαγγειακές εκβάσεις. Οι 17 αυτές μελέτες μετα-αναλύθηκαν από τους Collins και McMahon το 1994,⁴ όπου καταδείχθηκε ότι για μέση μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5 mmHg υπήρχε σχετική μείωση κατά 38% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, κατά 16% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και κατά 21% της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Αν και μέχρι το 1985 τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνταν για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν η α-μεθύλ-ντόπα, η υδραλαζίνη, οι β αποκλειστές, τα θειαζιδικά διουρητικά και η ρεζερπίνη, μετά το 1985 νέα φάρμακα δοκιμάστηκαν (αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αποκλειστές του υποδοχέων της αγγειοτασίνης II).

Δεύτερη γενιά τυχαίοποιημένων μελετών

Εφόσον η πρώτη γενιά μελετών ΑΥ έδειξε ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε πρώην μη θεραπευόμενους ασθενείς εξασφαλίζει καρδιαγ-

γειακή προστασία, τα νέα φάρμακα θα έπρεπε να δοκιμαστούν στο πλαίσιο κάποιου διαφορετικού κλινικού ερωτήματος ή πλαισίου. Άρα λοιπόν οι νέες κατηγορίες φαρμάκων δοκιμάστηκαν στις κάτωθι κλινικές καταστάσεις - κατηγορίες:

- A.** Μη προηγούμενα θεραπευόμενοι ασθενείς, αλλά σε ειδικές καταστάσεις. Παραδείγματα ειδικών καταστάσεων ήταν η μεμονωμένη συστολική υπέρταση (π.χ. μελέτη Syst-Eur),⁵ οι πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς (π.χ. μελέτη HYVET)⁶ και οι ασθενείς με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση (π.χ. μελέτη PHARAO ή μελέτη PREVER).^{7,8} Στην κατηγορία αυτή των μελετών, το κλινικό ερώτημα ήταν το ίδιο με τις μελέτες υπέρτασης της πρώτης γενιάς. Ο στόχος των ερευνητών ήταν η σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των σκελών της μελέτης και άρα ενεργές φαρμακευτικές ουσίες δοκιμάζονταν έναντι του εικονικού φαρμάκου.
- B.** Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Τέτοιοι πληθυσμοί ασθενών ήταν αυτοί με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. μελέτες HOPE, PEACE, ProFess),⁹⁻¹¹ ή χρόνιας νεφρικής νόσου (π.χ. μελέτη IRMA).¹² Σε αυτήν την κατηγορία μελετών το ερώτημα ήταν αν κάποια συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικού φαρμάκου (π.χ. αναστολείς

του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιωτασίνης) έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.⁹ Ο σκοπός των ερευνητών δεν ήταν να μελετήσουν την επίδραση της διαφοράς πίεσης μεταξύ των σκελών των μελετών, όμως επειδή τα δοκιμαζόμενα σκέλη διέφεραν μεταξύ τους μόνο κατά την δοκιμαζόμενη φαρμακευτική ουσία, μια μικρή διαφορά πίεσης στις περισσότερες περιπτώσεις καταγράφονταν (μελέτες με μη σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης). Έτσι, για παράδειγμα, στη μελέτη HOPE⁹ η διαφορά της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ ραμιπρίλης και εικονικού φαρμάκου που προέκυψε ακούσια ήταν -4,4/-1,7 mmHg (το αρνητικό πρόσημο της διαφοράς δείχνει ότι η ομάδα της ραμιπρίλης μείωσε την συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση περισσότερο από το εικονικό φάρμακο).

- Γ. Διαφορετικοί στόχοι φαρμακευτικής αγωγής.** Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται μελέτες που μελετούν διαφορετικούς στόχους μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ειδικές συννοσηρότητες ή συγκεκριμένου εύρους ηλικίας (π.χ. μελέτη SPSS, SPRINT, AASK, JATOS).¹³⁻¹⁶ Και στην περίπτωση των μελετών αυτών υπάρχει σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε προηγούμενα θεραπευόμενους ασθενείς, με τη διαφορά ότι η ανακύπτουσα διαφορά της αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στα σκέλη της μελέτης γίνεται μέσω της χορήγησης περισσότερο ή λιγότερο επιθετικής αγωγής για την επίτευξη περισσότερο ή λιγότερο επιθετικών στόχων. Στη μελέτη SPRINT¹⁴ ο περισσότερο επιθετικός στόχος για τη συστολική αρτηριακή πίεση (<120 mmHg) τυχαιοποιήθηκε έναντι του λιγότερου επιθετικού στόχου (<140 mmHg). Το κλινικό ερώτημα σε αυτήν την υποκατηγορία μελετών δεύτερης γενιάς ήταν το εάν η περισσότερο επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης θα είναι περισσότερο ευεργετική σε σχέση με πιο συντηρητικό στόχο μείωσης της αρτηριακής πίεσης.
- Δ. Μελέτες σύγκρισης διαφορετικών φαρμάκων σε μονοθεραπεία ή σύγκρισης διαφορετικών συνδυασμών φαρμάκων.** Στις μελέτες σύγκρισης οι ερευνητές μελετούσαν τις συνέπειες διαφορετικών φαρμάκων στις καρδιαγγειακές

εκβάσεις ανεξάρτητα από την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Με άλλα λόγια ο σκοπός των ερευνητών ήταν να υπάρχει διαφορά συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξης του 0/0 mmHg. Παραδείγματα τέτοιων μελετών ήταν η ACCOMPLISH, η CONVINCENCE και η ALLHAT.¹⁷⁻¹⁹ Στις μελέτες σύγκρισης η προϋπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή επιτρέπονταν, ενώ για την εξασφάλιση της μη διαφοράς αρτηριακής πίεσης, επιπρόσθετα φάρμακα μπορούσαν να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Όλες οι παραπάνω κατηγορίες μελετών δεύτερης γενιάς που άλλοτε συμπεριλαμβάνονταν και τις μελέτες πρώτης γενιάς, μετα-αναλύθηκαν από διαφορετικές ομάδες ερευνητών μετά το 2000. Οι κύριες ερευνητικές ομάδες που έχουν επιχειρήσει κλινικά σημαντικές μετα-αναλύσεις υπέρτασης είναι η ομάδα της Οξφόρδης (Ηνωμένο Βασίλειο), η ομάδα της Umeå (Σουηδία) και η ομάδα του Μιλάνο (Ιταλία) που αργότερα μετέφερε την έδρα της στην Αθήνα (Ελλάδα).

Κλινικά σημαντικές μετα-αναλύσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Η ιστορικά σημαντική μετα-ανάλυση μελετών μείωσης αρτηριακής πίεσης από τους Collins και McMahon (ομάδα της Οξφόρδης)⁴ συμπεριέλαβε μελέτες που είχαν παρόμοιο σχεδιασμό (σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης με ομάδα ελέγχου εικονικό φάρμακο ή μη λήψη θεραπείας), δημοσιεύτηκαν πριν το 1994 και όλοι οι ασθενείς ήταν υπέρτασικοί και δεν ελάμβαναν αγωγή κατά την έναρξη της μελέτης. Αυτή η μετα-ανάλυση των μελετών υπέρτασης πρώτης γενιάς έδειξε ότι μειώνοντας την αρτηριακή πίεση παρέχεται στους ασθενείς καρδιαγγειακή προστασία ανάλογη του εύρους της μείωσης της αρτηριακής πίεσης που επιτυγχάνεται.⁴

Η ομάδα της Οξφόρδης προσπάθησε και κατάφερε να έχει τα πρωτογενή δεδομένα αρκετών (όχι όλων) μελετών ΑΥ που δημοσιεύονταν μετά το 1995 δημιουργώντας ένα δίκτυο συνεργατών που την τροφοδοτούσαν με δεδομένα. Έτσι λοιπόν, η ομάδα της Οξφόρδης μετονομάστηκε σε Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Col-

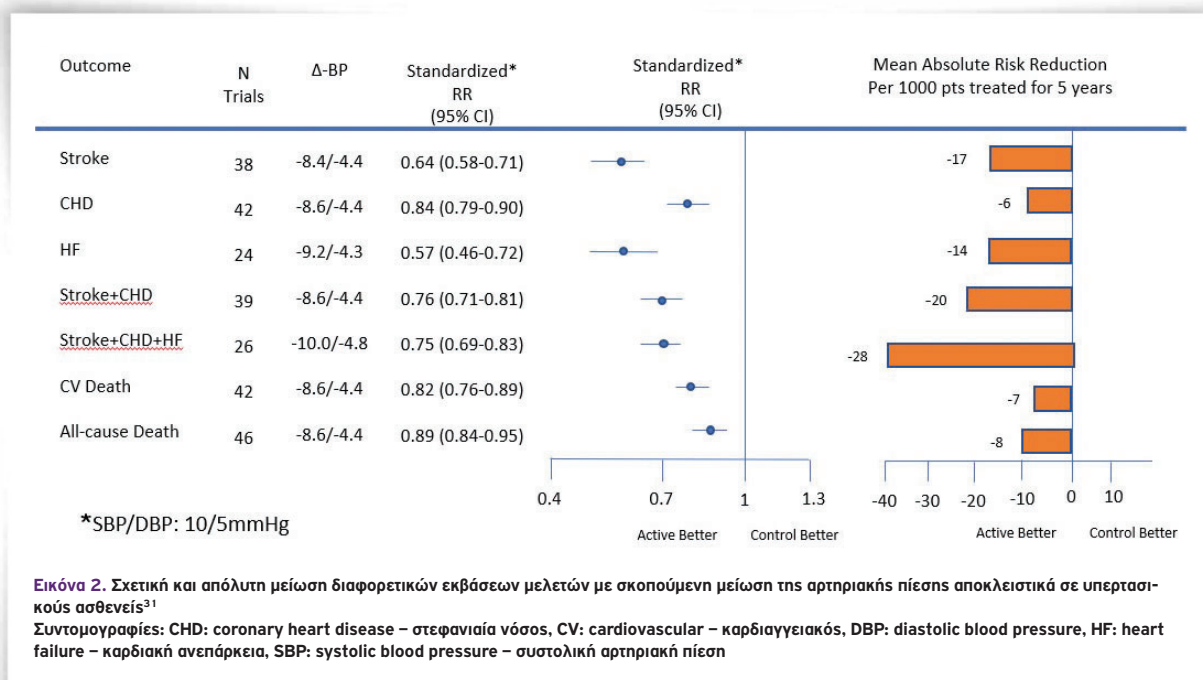
laboration (BPLTTC).²⁰ Οι μετα-αναλύσεις της BPLTTC γίνονταν με δεδομένα σε επίπεδο ασθενών για αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες που υπήρχαν δεδομένα, ενώ χρησιμοποίησε και δεδομένα σε επίπεδο μελέτης όταν δεν υπήρχαν δεδομένα σε επίπεδο ασθενών. Γενικά, οι μετα-αναλύσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης που δημοσιεύτηκαν μετά το 2000 συμπεριέλαβαν πέραν των υπερτασικών ασθενών και ασθενείς που δεν έπασχαν από ΑΥ. Για παράδειγμα, στη μελέτη HOPE μόνο το 47% του πληθυσμού της είχε ΑΥ κατά τη στρατολόγηση, ενώ οι υπόλοιποι είχαν μη υπερτασικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης χωρίς να λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία κατά την έναρξη της μελέτης.⁹

Η πρώτη σημαντική μετα-ανάλυση μείωσης της αρτηριακής πίεσης από τη BPLTTC έγινε από τους Law και συνεργάτες.²¹ Συμπεριέλαβε 147 μελέτες (464000 ασθενείς) που δημοσιεύτηκαν μέχρι το τέλος του 2007. Η μετα-ανάλυση αυτή είχε σκοπό να ερευνήσει τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με ή χωρίς ΑΥ. Μάλιστα ο πληθυσμός των ασθενών ήταν μικτός, καθώς συμπεριέλαβε σταθερούς ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση και ασταθείς ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Είναι προφανές ότι σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς τα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν χορηγούνται με σκοπό να μειωθεί η αρτηριακή πίεση, αλλά για την μελέτη των ιδιοτήτων τους στην καρδιαγγειακή προστασία που είναι ανεξάρτητες από την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασταθείς ασθενείς μπορεί να αυξήσει και όχι να μειώσει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Στη μετα-ανάλυση αυτή²¹ φάνηκε ότι (1) οι β αποκλειστές έχουν ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς άμεσα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, (2) οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου υπερέρχουν στην προστασία έναντι της εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τις λοιπές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και (3) όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων προσφέρουν καρδιαγγειακή προστασία που σχετίζεται με την μείωση της αρτηριακής πίεσης και δεν οφείλεται στις ιδιαίτερες ιδιότητες του εκάστοτε φαρμά-

κου. Οι Law και συνεργάτες²¹ έδειξαν επίσης ότι υπάρχει αναλογική συσχέτιση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης με το εύρος μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από το αρχικό επίπεδο της αρτηριακής πίεσης. Τέλος, οι ερευνητές της BPLTTC²¹ θεώρησαν σκόπιμο να δηλώσουν ότι μετά από κάποια ηλικία (που δεν προσδιορίζουν) θα πρέπει να μειώνουμε σε όλους την αρτηριακή πίεση, παρά να την μετράμε και να δίνουμε θεραπεία σε κάποιους μόνο ασθενείς.

Μια δεύτερη σημαντική μετα-ανάλυση σε επίπεδο μελετών δημοσιεύτηκε το 2016 από την Ettehad και συνεργάτες,²² όπου ερευνητές από την ομάδα της Οξφόρδης ήταν επίσης μέλη της συγγραφικής ομάδας, αν και αμιγώς δεν θεωρείται μια μετα-ανάλυση της BPLTTC.²⁰ Στη μετα-ανάλυση αυτή²² συμπεριλήφθηκαν μελέτες μείωσης της αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών κατά τη στρατολόγηση (123 μελέτες με 613.000 ασθενείς). Ξανά λοιπόν, στη μετα-ανάλυση αυτή 30 μελέτες (100.000 ασθενείς) αφορούσαν ασθενείς είτε μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε αιμοδιάλυση ή με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Παρά την προβληματική επιλογή των μελετών, η μείωση της αρτηριακής πίεσης ελάττωνε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε κάθε επίπεδο αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη των μελετών και σε κάθε βασική συννοσηρότητα. Επίσης, η μετα-ανάλυση αυτή καταλήγει ότι θα πρέπει να μειώνουμε τη συστολική αρτηριακή πίεση <130 mmHg και να θεραπεύουμε όλους στους ασθενείς στη δευτερογενή πρόληψη ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

Σε επίπεδο ασθενών (individual patient data) μια νέα μετα-ανάλυση δημοσιεύτηκε από την BPLTTC (49 μελέτες με δεδομένα από 350.000 ασθενείς),²³ η οποία όμως είχε πολλά μεθοδολογικά προβλήματα που απαντήθηκαν από μέλη της Επιτροπής των Κατευθυντήριων Οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης.²⁴⁻²⁶ Η μετα-ανάλυση αυτή υποστήριζε ότι θα πρέπει να μειώνουμε την αρτηριακή πίεση σε όλους τους ασθενείς είτε στην πρωτογενή είτε στη δευτερογενή πρόληψη, ακόμη και όταν η αρχική τους συστολική πίεση είναι <120 mmHg. Δεδομένων των μεθοδολογικών προβλημάτων αλλά και της ακραίας τοποθέ-



τησης της BPLTTC υπέρ της αντιυπερτασικής αγωγής σε όλους ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, η μετα-ανάλυση θεωρήθηκε ως μη γενόμενη ή τουλάχιστον μη κλινικά σημαντική.²³⁻²⁷

Η ομάδα ερευνητών από τη Σουηδία από το 2016 έως το 2018 δημοσίευσε τρεις σημαντικές μετα-αναλύσεις²⁸⁻³⁰ που επικεντρώθηκαν στο εάν η προσέγγιση για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να είναι διαφορετική σε ασθενείς στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, το πώς θα πρέπει να θεραπεύονται οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και το ποιοι θα πρέπει να είναι οι στόχοι της αρτηριακής πίεσης ώστε να μεγιστοποιούνται τα οφέλη της θεραπείας.

Η ομάδα των ερευνητών από το Μιλάνο μεταξύ του 2014 και 2018 δημοσίευσε μια σειρά 14 μετα-αναλύσεων (130 μελέτες, 533.974 ασθενείς) που απαντούν σε σημαντικά θεραπευτικά ερωτήματα στην υπέρταση (Εικόνα 2).³¹⁻⁴⁴ Οι μετα-αναλύσεις αυτές αποτέλεσαν την βάση για τις ενδείξεις των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης που εκδόθηκαν το 2018 και το 2023. Μετά το 2018, η Ελληνο-Ιταλική ομάδα μετέφερε τη βάση της στην Αθήνα και δημοσίευσε επιπρόσθετες μετα-αναλύσεις που

σκοπό είχαν να απαντήσουν σε κλινικά ερωτήματα που δεν είχαν απαντηθεί επαρκώς στο παρελθόν,⁴⁵⁻⁴⁹ όπως για παράδειγμα ο σύγχρονος ρόλος των β αποκλειστών στη θεραπευτική της ΑΥ, του ρόλου της περισσότερο σύμπλοκης αντιυπερτασικής συνδυαστικής θεραπείας έναντι της λιγότερο επιθετικής αγωγής, του αντιυπερτασικού αποτελέσματος των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και της βέλτιστης διαχείρισης του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.

Μελλοντικές προοπτικές

Πολλά θεραπευτικά δилήμματα στην ΑΥ παραμένουν αναπάντητα γιατί δεν έχουν υπάρξει τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για να τα απαντήσουν. Για παράδειγμα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να απαντήσουμε το πώς θα πρέπει να θεραπεύουμε ασθενείς νεότερης ηλικίας, όπως ασθενείς κάτω των 50 ετών. Επίσης, δεν έχουμε δεδομένα για την βέλτιστη θεραπεία της μεμονωμένης διαστολικής υπέρτασης ή τέλος εάν η αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να κατευθύνεται θεραπευτικά από τις μετρήσεις της



Alberto Zanchetti
1926-2018

"I am still grateful to my past teachers for having provided me with the methods for critically assessing information, a lasting heritage"

Εικόνα 3. Alberto Zanchetti (1926-2018)⁴⁹

24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Οι μετα-αναλύσεις αποτελούν ένα σημαντικό επιδημιολογικό εργαλείο ενδυνάμωσης των ενδείξεων από κλινικές μελέτες. Οι ερευνητές των μετα-αναλύσεων για να μπορούν να παράγουν σημαντικά δεδομένα θα πρέπει να εφαρμόζουν συστηματικά μια αυστηρή μεθοδολογία που ελαχιστοποιεί την πιθανότητα λάθους ή μεροληψίας.²⁶ Οι αναγνώστες των μετα-αναλύσεων οφείλουν να γνωρίζουν το πώς γίνεται μια σωστή μετα-ανάλυση για να έχουν τη δυνατότητα να κρίνουν εάν είναι έγκυρη ή μη αξιόπιστη.²⁶ Οι έγκυρες, μεθοδολογικά ορθές, μετα-αναλύσεις των μελετών ΑΥ μπορούν να αξιολογήσουν τις ενδείξεις και να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για τις κατευθυντήριες οδηγίες στην καρδιαγγειακή ιατρική, συμπεριλαμβανομένης της ΑΥ (Εικόνα 3).⁴⁹

Randomized controlled trials in hypertension: weighting the available evidence

Penelope Dinopoulou, Elias Sanidas, Electra Oikonomopoulou, Eftychia Michalaki, Rafaela Paparidou, Dimitrios Papadopoulos, Costas Thomopoulos

Department of Cardiology, General Hospital of Athens, "LAIKO"

Keywords: meta-analyses; hypertension; blood pressure-lowering treatment; antihypertensive drugs.

Abstract

Randomized controlled hypertension trials represent the best source for drafting guideline recommendations and guiding the usual clinical practice for the management of hypertension. From 1966 to date, almost 140 blood pressure-lowering trials (650.000 clinically stable patients) have been published. If correctly and rigorously conducted, meta-analyses of randomized trials of blood pressure-lowering treatment increase the statistical power of the available evidence. However, meta-analyses cannot replace the quality of evidence from well-conducted clinical trials. To interpret the results of different meta-analyses, the reader should be instructed on the meta-analysis protocol and whether the meta-analysis provides strong evidence according to the GRADE system.

Βιβλιογραφία

1. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens*. 2005; 23:1113–1120.
2. Wolff FW, Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension. Results of a controlled study. *J Chron Dis*. 1966; 19:227–240.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129mmHg. *JAMA*. 1967; 202:1028–1034.
4. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994; 50:272–298.
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350:757–764.
6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887–1898.
7. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Boehm M, et al., PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008; 26:1487–1496.
8. Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, de Mello RB, Mosele F, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVERT-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016 ;34:798–806.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355:253–259.
10. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351:2058–2068.
11. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359:1225–1237.
12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:870–878.
13. SPS3 Study Group Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013; 382:507–515.
14. The SPRINT Research Group Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373:2103–2116.
15. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002; 288:2421–2431.
16. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese Trial to assess Optimal Systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115–2127.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
18. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003; 289:2073–2082.
19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288:2981–2997.
20. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *J Hypertens*. 1998;16:127–137.
21. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular

- disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b1665.
22. 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; 387:957–967.
 23. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1625–1636.
 24. Kreutz R, Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Mancia G. Do recent meta-analyses truly prove that treatment with blood pressure-lowering drugs is beneficial at any blood pressure value, no matter how low? A critical review. *J Hypertens*. 2022 May 1;40(5):839–846.
 25. Kreutz R, Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Mancia G. Prescribing blood pressure lowering drugs irrespective of blood pressure? *J Hypertens*. 2022;40:1050–1051.
 26. Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Kreutz R, Mancia G. Methodological Aspects of Meta-Analyses Assessing the Effect of Blood Pressure-Lowering Treatment on Clinical Outcomes. *Hypertension*. 2022;79:491–504.
 27. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874–2071.
 28. Brunström M, Carlberg B. Benefits and harms of lower blood pressure treatment targets: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9:e026686.
 29. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:28–36.
 30. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
 31. 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. *J Hypertens*. 2014;32:2285–2295.
 32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–2304.
 33. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305–2314.
 34. 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. *J Hypertens*. 2015;33:195–211.
 35. 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. *J Hypertens*. 2015;33:1321–1341.
 36. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:373–384.
 37. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613–622.
 38. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1451–1463.
 39. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1921–1932.

40. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:922–944.
41. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. 11. Effects of total cardiovascular risk and achieved blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:2138–2149.
42. 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. *J Hypertens.* 2017;35:2150–2160.
43. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 - benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2018;3:1622–1636.
44. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36:1637–1647.
45. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2020;38:1669–1681.
46. Thomopoulos C, Bazoukis G, Grassi G, Tsioufis C, Mancia G. Monotherapy vs combination treatments of different complexity: a meta-analysis of blood pressure lowering randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2021;39:846–855.
47. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tsioufis C. Effect of mineralocorticoid antagonists on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:987–994.
48. Manta E, Thomopoulos C, Kariori M, Polyzos D, Mihas C, Konstantinidis D, Farmakis D, Mancia G, Tsioufis K. Revisiting Cardiovascular Benefits of Blood Pressure Reduction in Primary and Secondary Prevention: Focus on Targets and Residual Risk-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2024;81:1076–1086.
49. Zanchetti A. Information, discernment and learning: for I am nothing if not critical. *J Hypertens.* 2012;30:1-2.

Στοχευμένες στρατηγικές για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της Μονάδας Συγκοπής: Η εμπειρία από το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ¹, ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΙΚΟΛΑΡΟΣ¹, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ², ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ¹, ΝΙΚΙΑΣ ΜΗΛΑΡΑΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΑ ΤΥΡΟΒΟΛΑ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΩΣΤΑΚΗΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΔΟΥΡΒΑΣ¹, ΤΖΟΝΑΤΑΝ ΚΛΟΓΚΕΡΙ¹, ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ¹, ΙΩΑΝΝΗΣ ΝΤΑΛΑΚΟΥΡΑΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΥ¹, ΑΡΤΕΜΙΣΙΑ ΠΑΠΑΔΗΜΑ⁴, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ³, ΣΚΕΥΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ¹

¹ Καρδιολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Λεωφ. Βασιλίσσης Σοφίας 114, Αθήνα, Ελλάδα

² Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών "Η ΣΩΤΗΡΙΑ", Λεωφ. Μεσογείων, Αθήνα, Ελλάδα

⁴ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Λεωφ. Βασιλίσσης Σοφίας 114, Αθήνα, Ελλάδα

⁵ Αναισθησιολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Λεωφ. Βασιλίσσης Σοφίας 114, Αθήνα, Ελλάδα

Επικοινωνία

Σκεύος Σιδερίης

Έβρου 4, 115 28, Αθήνα, Ελλάδα

e-mail: skevos1@otenet.gr, Τηλ: + 306974730110, Fax: + 302107754676

Περίληψη

Σκοπός: Η συγκοπή παραμένει μια συνήθης κλινική εκδήλωση. Τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί ο ρόλος των εξειδικευμένων Μονάδων Συγκοπής και των εμφυτεύσιμων καταγραφών βρόγχου για τη διερεύνηση της ανεξήγητης συγκοπής. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί να εξετάσει τις δυνατότητες που προκύπτουν από μια πιο στοχευμένη αξιοποίηση των διαφόρων διαγνωστικών εργαλείων.

Μέθοδος: Στην αναδρομική μελέτη συμπεριελήφθησαν 196 ασθενείς από το ίδιο κέντρο, που εξετάστηκαν λόγω Ανεξήγητης Συγκοπής, μεταξύ Μαρτίου του έτους 2019 και Φεβρουαρίου του έτους 2023. Μια ποικιλία διαγνωστικών εργαλείων χρησιμοποιήθηκαν με βάση την κλινική αξιολόγηση. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν αναδρομικά στην Ομάδα Α που περιελάμβανε εκείνους που, μεταξύ άλλων διαγνωστικών εξετάσεων, υποβλήθηκαν σε εμφύτευση καταγραφέα βρόγχου και στην Ομάδα Β που περιελάμβανε τους ασθενείς στους οποίους η διερεύνηση έγινε χωρίς τη χρήση εμφυτεύσιμου καταγραφέα. Έγινε σύγκριση των δεδομένων με την Ομάδα Γ που αντιστοιχούσε στους ασθενείς που είχαν αξιολογηθεί προγενέστερα από τη Μονάδα Συγκοπής.

Αποτελέσματα: Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των Ομάδων Α (n=133) και Β (n=63) στην διαγνωστική αποτελεσματικότητα (74% έναντι 76%, p=0,22). Υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β όσον αφορά την ηλικία ($67,3 \pm 16,9$ έτη έναντι $48,3 \pm 19,1$ έτη, p<0,001) και την αιτία της συγκοπής (καρδιογενής στο 69% της Ομάδας Α, αντανακλαστική στο 77% της Ομάδας Β, p<0,001). Η διάγνωση έγινε βάσει ηλεκτροκαρδιογραφήματος στο 55% και 19% των ομάδων Α και Β αντίστοιχα (p<0,001). Ο χρόνος έως τη διάγνωση ήταν $4,2 \pm 2,7$ μήνες στην Ομάδα Α and $7,5 \pm 5,6$ μήνες στην Ομάδα Β, p<0,001. Η διαγνωστική αποτελεσματικότητα στην Ομάδα Γ ήταν 57,9% ενώ η διαγνωστική αποτελεσματικότητα βάσει ηλεκτροκαρδιογραφήματος ήταν 18,3%.

Συμπεράσματα: Η επιλεκτική χρήση των εμφυτεύσιμων καταγραφών βρόγχου σύμφωνα με κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά αυξάνει την αποτελεσματικότητα της δομημένης προσέγγισης της Μονάδας Συγκοπής και συνεισφέρει στην εξοικονόμηση πόρων.

Λέξεις κλειδιά: Μονάδα Συγκοπής, Εμφυτεύσιμος Καταγραφέας Βρόγχου, Ανεξήγητη Συγκοπή, Δοκιμασία Ανάκλισης

Η συγκοπή αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία τόσο από την Ευρώπη όσο και από τις ΗΠΑ, ευθύνεται για το 3-5% των επισκέψεων στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (Τ.Ε.Π.) και για το 1-6% των εισαγωγών στο νοσοκομείο.¹⁻⁴ Εκτιμάται δε ότι περίπου το ήμισυ του γενικού πληθυσμού θα βιώσει ένα συγγοπικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της ζωής του.⁵ Επιπλέον, το σύνδρομο αυτό εμφανίζει σημαντική πιθανότητα υποτροπής, η οποία στην διετία προσεγγίζει το 22%.⁵

Εκτός από το γεγονός ότι η συγκοπή αποτελεί ένα πολύ συχνό και υποτροπιάζον καθημερινό πρόβλημα που καλούνται να αντιμετωπίσουν ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων, μια δεύτερη σοβαρή παράμετρος είναι το γεγονός ότι είναι μια ανομοιογενής ως προς την πρόγνωση της κλινική οντότητα. Η σοβαρότητα της εξαρτάται πρώτα και κύρια από τον υποκείμενο αιτιολογικό παράγοντα και την ύπαρξη ή όχι υποκείμενης νόσου στο έδαφος της οποίας αυτή εμφανίζεται. Στην σημαντική εργασία των Σωτηριάδη κ.ά., διαπιστώθηκε ότι οι πάσχοντες από νευρογενή συγκοπή έχουν εξαιρετική πρόγνωση, οι ασθενείς με ορθοστατική υπόταση έχουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου από το γενικό πληθυσμό, ενώ τη χειρότερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με καρδιογενή συγκοπή.⁶ Επιπλέον, η συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας φαίνεται ότι επηρεάζει και αυτή δυσμενώς την πρόγνωση.⁶

Ένα τρίτο στοιχείο είναι το ότι το ίδιο το συγγοπικό επεισόδιο έχει συχνά σοβαρές ψυχολογικές επιπτώσεις, δυσμενή επίπτωση στην ποιότητα ζωής, στην ικανότητα για εργασία ή τη σχολική επίδοση, στην οδήγηση και βέβαια αρκετές φορές σχετίζεται με στην εμφάνιση τραυματισμών.⁷ Από παλαιότερες ακόμα εργασίες είχε επισημανθεί ότι το 73% των ασθενών με συγκοπή εμφάνιζε συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, το 71% περιόριζε τις καθημερινές του συνήθειες, το 60% περιόριζε την οδήγηση και το 37% άλλαζε εργασία.^{8,9} Ακόμα, μια πρόσφατη καταγραφή από τη Δανία, με 41.000 συμμετέχοντες, έδειξε ότι ο

κίνδυνος για αυτοκινητιστικό ατύχημα αύξανε στους ασθενείς ηλικίας 18-69 ετών από 5,1% όταν δεν υπήρχε ιστορικό συγκοπής σε 8,2% όταν υπήρχε.¹⁰

Επιπλέον των παραπάνω, η διαγνωστική προσέγγιση της συγκοπής συχνά αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό καρδιολόγο. Στις πρόσφατα δημοσιευθείσες κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (European Society of Cardiology- ESC)⁵ όσο και των Αμερικανικών Καρδιολογικών εταιριών (American College of Cardiology/ American Heart/ Heart Rhythm Society- ACC/AHA/HRS)¹¹ γίνεται μια προσπάθεια για την καλύτερη μεθοδολογική προσέγγιση του δύσκολου αυτού αντικείμενου.

Πολυάριθμες μελέτες, τα τελευταία 30 χρόνια κυρίως, παρέχουν δεδομένα που καταδεικνύουν την αξία της ανάπτυξης Μονάδων Συγκοπής, οι οποίες, συγκριτικά με τη συμβατική κλινική πρακτική, μειώνουν τις περιπτώσεις λανθασμένης ή ελλιπούς διάγνωσης, αυξάνουν τη διαγνωστική ευαισθησία, περιορίζουν την ανάγκη για νοσηλεία και τον αριθμό των μη αναγκαίων διαγνωστικών εξετάσεων ενώ, τέλος, μειώνουν και το συνολικό κόστος ανά διάγνωση.¹²⁻¹⁷ Ως αποτέλεσμα, στις τρέχουσες οδηγίες της ESC, συνιστάται η δημιουργία ειδικών Μονάδων Συγκοπής με εξειδικευμένο προσωπικό και πρόσβαση στις απαραίτητες διαγνωστικές εξετάσεις και θεραπείες, με στόχο να εφαρμόζεται κάθε φορά μια προκαθορισμένη προσέγγιση για τη διάγνωση και τη διαχείριση της συγκοπής.^{5,12}

Ο συνδυασμός του ιστορικού, της κλινικής αξιολόγησης και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για την επίτευξη της διάγνωσης. Ωστόσο, η πρώιμη χρήση των Εμφυτευσιμων Καταγραφών Βρόγχου (ΕΚΒ, implantable loop recorders - ILRs) βελτιώνει περαιτέρω τη διαγνωστική ακρίβεια καθώς και τη σχέση κόστους - οφέλους σε σχέση με άλλες στρατηγικές, όσον αφορά τη διερεύνηση ασθενών με ανεξήγητη συγκοπή, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υποψία αρρυθμογενούς αιτίου.^{5,18-20} Σε αυτούς τους ασθενείς, η μακροπρόθεσμη ηλεκτροκαρ-

διογραφική (ΗΚΓ) παρακολούθηση επιτρέπει την ακριβή συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων και ΗΚΓ ευρημάτων. Έτσι, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες τάσσονται υπέρ της πρώιμης εμφύτευσης ΕΚΒ για τη διερεύνηση της υποτροπιάζουσας ανεξήγητης συγκοπής⁵, ενώ η απομακρυσμένη παρακολούθηση του ρυθμού μέσω ΕΚΒ φαίνεται πως αυξάνει τη διαγνωστική ικανότητα, μειώνει το χρόνο έως τη διάγνωση και τον κίνδυνο υποτροπής της συγκοπής.^{21,22}

Παρά τις εξελίξεις, η διερεύνηση της ανεξήγητης συγκοπής συνεχίζει να αποτελεί διαγνωστική πρόκληση με σημαντικό κόστος. Παρά το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς είναι οικονομικά αποδοτικοί, το κόστος τους σε απόλυτες τιμές παραμένει σημαντικό. Επομένως, η χρήση τους σε μεγάλη κλίμακα μπορεί να έχει σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις για τα συστήματα υγείας όταν αυτή γίνεται αδιακρίτως και κατά συνέπεια να οδηγηθούμε σε περιορισμό της διαθεσιμότητάς τους, λόγω έλλειψης οικονομικών πόρων, σε περιπτώσεις που η εμφύτευσή τους θα ήταν περισσότερο αναγκαία.

Στόχος αυτής της μελέτης είναι να συγκρίνει τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα των διαφόρων στρατηγικών διερεύνησης της συγκοπής και να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες όσον αφορά μια πιο ορθολογική και στοχευμένη χρήση των διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων.

Μέθοδος

Η αναδρομική μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Συγκοπής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών. Συμπεριελήφθησαν όλοι οι ασθενείς που εξετάστηκαν στο κέντρο μας μεταξύ Μαρτίου 2019 και Φεβρουαρίου 2023.

Η Μονάδα Συγκοπής ιδρύθηκε τον Μάρτιο του 2019 και εδρεύει στο Καρδιολογικό Τμήμα του Ιπποκρατείου. Λειτουργεί κυρίως με τη μορφή εξωτερικού ιατρείου, εκτιμώντας παράλληλα ασθενείς που παραπέμπονται από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, βάσει των κατευθυντήριων

οδηγιών.^{5,12} Οι ασθενείς που εξετάζονται στη Μονάδα Συγκοπής είτε παραπέμπονται από τα διάφορα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου, από άλλα νοσοκομεία ή δομές υγείας, από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή προσέρχονται αυτοβούλως.

Τα κριτήρια συμπερίληψης στη μελέτη ήταν τα εξής: (α) ασθενείς που παρουσίαζαν επεισόδια που πληρούσαν τους ορισμούς της συγκοπής ή προσυγκοπής (δηλ. παροδική απώλεια συνείδησης (ΠΑΣ) εξαιτίας εγκεφαλικής υποάρδρευσης, που χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έλευση, βραχεία διάρκεια και αυτόματη και πλήρη ανάκτηση της συνείδησης), (β) ασθενείς που έπασχαν από επεισόδια που πληρούσαν τον ορισμό της ΠΑΣ (δηλ. κατάσταση πραγματικής ή έκδηλης απώλειας αντίληψης, που χαρακτηρίζεται από αμνησία κατά την περίοδο της απώλειας συνείδησης, απουσία ελέγχου των κινήσεων, απουσία αντίδρασης και βραχεία διάρκεια), (γ) ασθενείς που παραπέμφθηκαν από άλλες δομές λόγω επεισοδίων που είχαν χαρακτηριστεί ως «ανεξήγητη συγκοπή» ή «ανεξήγητες πτώσεις», (δ) απουσία σοβαρής συννοσηρότητας ή συστηματικής νόσου που μπορούσε δυνητικά να περιορίσει την πρόγνωση σε <1 έτος.⁵

Οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν βάσει ενός προτύπου «αρχικής αξιολόγησης» στη Μονάδα Συγκοπής με τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, ανασκόπηση της φαρμακευτικής αγωγής, κλινική εξέταση που περιελάμβανε δοκιμασία ορθόστασης και μάλαξη καρωτιδικού κόλπου όταν θεωρήθηκε πως έχει κλινική σημασία και τέλος ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Η καταγραφή των δεδομένων έγινε σε έντυπη αλλά και ψηφιακή μορφή. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καταγράφονταν συστηματικά.

Η περαιτέρω αξιολόγηση εξατομικεύθηκε σύμφωνα με την κλινική αξιολόγηση και τις κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ ελήφθησαν υπόψη και οι προτιμήσεις των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εικοσιτετράωρη ΗΚΓ περιπατητική καταγραφή και σε όλους διενεργήθηκε βα-

σικός εργαστηριακός έλεγχος συμπεριλαμβανομένης γενικής αίματος, ηλεκτρολυτών και δεικτών νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Επιπλέον σε όλους διενεργήθηκε διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα.

Επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις διενεργήθηκαν κατά περίπτωση και συμπεριελάμβαναν Δοκιμασία Ανάκλισης (ΔΑ), Ηλεκτροφυσιολογικό Έλεγχο (ΗΦΕ) και/ή εμφύτευση Καταγραφέα Βρόγχου. Για τη Δοκιμασία Ανάκλισης εφαρμόστηκε το προκαθορισμένο Ιταλικό Πρωτόκολλο 20 λεπτών με μία επακόλουθη φάση πρόκλησης κατά τη διάρκεια της οποίας χορηγούνταν 400 μικρογραμμάρια τρινιτρικής γλυκερίνης με τη μορφή υπογλώσσιου εκνεφώματος. Λειτουργικές δοκιμασίες (Δοκιμασία Κοπώσεως, Δυναμική Ηχοκαρδιογραφία, Σπινθηρογράφημα Μυοκαρδίου) χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμήσουν την παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας και/ή να διερευνήσουν το ενδεχόμενο συγκοπής επαγόμενης από ή μετά την άσκηση όταν υπήρχε κλινική συσχέτιση. Οι ασθενείς με υψηλή πιθανότητα για ισχαιμία - αποφρακτική στεφανιαία νόσο υποβάλλονταν σε κλασική στεφανιογραφία. Όταν ήταν απαραίτητο, παραπέμφθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας ή Νευρολογίας για εκτίμηση.

Όλοι οι ασθενείς στους οποίους έγινε εμφύτευση Καταγραφέα Βρόγχου έλαβαν Reveal LINK™ ή LINK II™ Σύστημα Εμφυτεύσιμης Καρδιακής Παρακολούθησης (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) και σε όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε λογισμικό τηλεμετρίας (CARE-LINK™ NETWORK, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) για παρακολούθηση.

Οι επανεκτιμήσεις στη Μονάδα Συγκοπής προγραμματίζονταν εξατομικευμένα. Σε κάθε επίσκεψη το ιστορικό και η κλινική πορεία καταγράφονταν ενώ γινόταν αναθεώρηση της στρατηγικής διερεύνησης. Υπήρχε επίσης η δυνατότητα για μη προγραμματισμένες επισκέψεις επί εμφάνισης συμπτωμάτων.

Κατά περίπτωση αποφρασιζόταν η ανάγκη για έκτακτη ή προγραμματισμένη νοσηλεία βάσει των

κλινικών ευρημάτων. Η παρακολούθηση όλων των ασθενών διήρκεσε για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την αρχική εκτίμηση.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η σαφής διάγνωση του αιτίου της συγκοπής. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν (α) η επίτευξη διάγνωσης με ΗΚΓ και (β) ο χρόνος από την αρχική εκτίμηση στο κέντρο μας μέχρι την τελική διάγνωση.

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν αναδρομικά σε δύο ομάδες και συγκεκριμένα: Η Ομάδα Α περιελάμβανε τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν στη Μονάδα Συγκοπής και υποβλήθηκαν σε εμφύτευση Καταγραφέα Βρόγχου. Η Ομάδα Β περιελάμβανε εκείνους τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν στη Μονάδα Συγκοπής χωρίς να γίνει εμφύτευση Καταγραφέα Βρόγχου. Επιπροσθέτως συλλέχθηκαν τα δεδομένα από κούρτη ενηλίκων ασθενών (Ομάδα Γ) που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας πριν από την ίδρυση της Μονάδας Συγκοπής, μεταξύ Σεπτεμβρίου 2016 και Φεβρουαρίου 2019.

Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά και οι συνεχείς μεταβλητές ως μέσοι και τυπικές αποκλίσεις. Όλες οι μεταβλητές ελέγχθηκαν για το είδος της κατανομής με Q-Q διαγράμματα και το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Για τις κατηγορικές μεταβλητές οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ελέγχθηκαν με το τεστ χ^2 και το Fischer τεστ και για τις συνεχείς μεταβλητές έγινε ανάλυση της διασποράς (ANOVA). Το T-test χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις διαφορές των κανονικά κατανοημένων συνεχών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων υπό μελέτη. Οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν στο λογισμικό SPSS (έκδοση 27.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) και GraphPad Prism (έκδοση 8, GraphPad, Boston, MA, USA).

Αποτελέσματα

Κατά τη διάρκεια περιόδου 36 μηνών (1η Μαρτίου 2019 έως 28η Φεβρουαρίου 2023), συνολικά 196 ασθενείς παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Συγκοπής μας (5,4 παραπομπές/μήνα). Η μέση ηλικία αυτού του πληθυσμού ήταν $61,2 \pm 19,9$ έτη (εύρος: 15-92 ετών) και 97 ασθενείς (49,5%) ήταν γυναίκες. Οι παραπομπές προήλθαν από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών σε 17 περιπτώσεις (8,7%), από τα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας σε 60 περιπτώσεις (30,6%), από άλλα νοσοκομεία και μονάδες πρωτοβάθμιας περίθαλψης σε 111 περιπτώσεις (56,6%), ενώ 8 ασθενείς (4,1%) προσήλθαν αυτοβούλως.

Έγινε επίσης αναδρομική μελέτη στα αρχεία ασθενών του εξωτερικού ιατρείου του Καρδιολογικού Τμήματος κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 30 μηνών πριν από την ίδρυση της Μονάδας Συγκοπής. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, 71 ασθενείς επισκέφθηκαν το εξωτερικό ιατρείο, από τους οποίους οι 37 ήταν γυναίκες (52,1%). Η μέση ηλικία αυτού του πληθυσμού ήταν $57,8 \pm 16,4$ έτη.

Όπως αναφέρθηκε, οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν στη Μονάδα Συγκοπής κατηγοριοποιήθηκαν αναδρομικά στην Ομάδα Α (εμφύτευση ΕΚΒ μεταξύ άλλων εξετάσεων) και στην Ομάδα Β (η διερεύνηση έγινε χωρίς εμφύτευση ΕΚΒ). Αυτά τα δεδομένα συγκρίθηκαν με τα δεδομένα μιας κοόρτης ασθενών που εξετάστηκαν στο εξωτερικό ιατρείο του Καρδιολογικού Τμήματος (Ομάδα Γ). Κανένας από τους ασθενείς της Ομάδας Γ δεν έλαβε ΕΚΒ. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι στρατηγικές διερεύνησης παρουσιάζονται στους **Πίνακες 1 και 2**. Δεν υπήρχαν επιπλοκές σχετιζόμενες με την εμφύτευση ΕΚΒ.

Η μέση ηλικία των ασθενών στην Ομάδα Α (n=133), στην Ομάδα Β (n=63) και στην Ομάδα Γ (n=71) ήταν $67,3 \pm 16,9$ έτη, $48,3 \pm 19,1$ έτη και $57,8 \pm 16,4$ έτη, αντίστοιχα. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το φύλο μεταξύ των ομάδων Α, Β και Γ (49,6% έναντι 49,2% έναντι 52,1%, $p=0,93$).

Η δοκιμασία ενεργητικής ορθόστασης ήταν θετική σε 3 ασθενείς της Ομάδας Α και σε άλλους 3 ασθενείς της Ομάδας Β. Η εξέταση θεωρήθηκε κλινικά σημαντική και παθογνωμονική για ορθοστατική υπόταση και στους 3 ασθενείς της Ομάδας Β, αλλά μόνο σε έναν ασθενή της Ομάδας Α. Στους υπόλοιπους 2 ασθενείς της Ομάδας Α, το ιστορικό δεν ήταν συμβατό με ορθοστατική υπόταση. Από την άλλη πλευρά, η Μάλαξη Καρωπιδικού Κόλπου (CSM) αποκάλυψε υπερευαισθησία του καρωπιδικού κόλπου με παύση $>5s$ σε 2 από τους 32 ασθενείς της Ομάδας Α. Η δοκιμασία Μάλαξης Καρωπιδικού Κόλπου ήταν αρνητική και στις 8 περιπτώσεις της Ομάδας Β.

Στους ασθενείς της Ομάδας Α, η 24 ΗΚΓ καταγραφή ήταν χωρίς ευρήματα σε 51 περιπτώσεις (38,5%) και είχε ελάσσονα, μη παθογνωμονικά ευρήματα, σε 82 ασθενείς, όπως χαμηλή μέση καρδιακή συχνότητα, σημαντικός αριθμός πρόωρων υπερκοιλιακών ή κοιλιακών συστολών και επεισόδια υπερκοιλιακής ή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Στους 18 ασθενείς αυτής της ομάδας, που υποβλήθηκαν σε ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση διάρκειας 24 ωρών, δεν καταγράφηκαν μείζονα αρρυθμιολογικά συμβάντα. Στους ασθενείς της Ομάδας Β, η 24ωρη ΗΚΓ παρακολούθηση ήταν χωρίς ευρήματα σε 39 περιπτώσεις (61,9%), αποκάλυψε σημαντική βραδυκαρδία σε 1 περίπτωση και ανέδειξε λιγότερο σημαντικά αρρυθμιολογικά συμβάντα σε 23 περιπτώσεις.

Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις, είτε στο εργαστήριο μας είτε σε άλλες δομές, για την αξιολόγηση ύπαρξης δομικών διαταραχών της καρδιάς. Σε κανέναν από τους 196 ασθενείς η ηχοκαρδιογραφία δεν ήταν διαγνωστική για το αίτιο της συγκοπής στο δείγμα μας, ωστόσο έπαιξε καθοριστικό ρόλο για την επιλογή των επόμενων διαγνωστικών βημάτων.

Η Δοκιμασία Ανάκλισης πραγματοποιήθηκε στο 10,5% και στο 79,4% των ασθενών των Ομάδων Α και Β, αντίστοιχα ($p<0,001$). Στους 20 από τους 50 ασθενείς της Ομάδας Β, όπου πραγματοποιήθηκε η Δοκιμασία Ανάκλισης ήταν διαγνωστική, εκλύον-

τας καρδιοανασταλτική απάντηση σε 6 περιπτώσεις, μικτή καρδιοανασταλτική/αγγειοκατασταλτική απάντηση σε 9 περιπτώσεις και αγγειοκατασταλτική απάντηση σε 5 περιπτώσεις με αναπαραγωγή των κλινικών συμπτωμάτων. Στους 4 από τους 14 ασθενείς της Ομάδας Α, η δοκιμασία ήταν διαγνωστική εκλύοντας μικτή καρδιοανασταλτική/αγγειοκατασταλτική απάντηση σε 1 περίπτωση και αγγειοκατασταλτική απάντηση σε 3 περιπτώσεις με αναπαραγωγή των κλινικών συμπτωμάτων.

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 20 ασθενείς της Ομάδας Α και σε 4 ασθενείς της Ομάδας Β. Η μελέτη θεωρήθηκε ενδεικτική για διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής σε περιπτώσεις ΗV διαστήματος >70ms. Επιπλέον, καταγραφόταν η παρουσία παρατεταμένου διορθωμένου Χρόνου Ανάκτησης Φλεβοκόμβου (cSNRT) και πρώιμα εμφανιζόμενο κολποκοιλιακού αποκλεισμού κατά τη διάρκεια ταχείας κολπικής διέγερσης. Το σύνολο των 24 αυτών ασθενών υποβλήθηκαν και σε προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση με ένα τυπικό πρωτόκολλο που περιλάμβανε δύο και τρία πρώιμα ερεθίσματα διαδοχικά μετά από οκτώ διαδοχικές διεγέρσεις με μήκος κύκλου 550 ms που επαναλήφθηκε χρησιμοποιώντας μήκος κύκλου 400 ms. Σε όλους τους 20 ασθενείς της Ομάδας Α, η μελέτη ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε 2 από τους 4 ασθενείς της Ομάδας Β, με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και ελαφρώς μειωμένο κλάσμα εξώθησης, προκλήθηκε κοιλιακή ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης.

Στην Ομάδα Α, οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες είχαν διάγνωση βασισμένη στον ΕΚΒ. Σε 5 περιπτώσεις καταγράφηκε καρδιοανασταλτική αντανάκλαστική απάντηση, ενώ σε 67 περιπτώσεις το αίτιο ήταν αρρυθμιολογικό. Στην τελευταία υποομάδα, σε 17 ασθενείς ο ΕΚΒ κατέγραψε ταχυκαρδία (6 κολπική μαρμαρυγή, 8 υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και 3 κοιλιακή ταχυκαρδία) και σε 50 βραδυκαρδία (29 λόγω διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγής και 21 λόγω φλεβοκομβικών παύσεων).

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Η διαγνωστική αποτελεσματικότητα των διαφορετικών προσεγγίσεων

Η παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε για τουλάχιστον 12 μήνες (εύρος: 12-48 μήνες), ενώ ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης ($25,6 \pm 10,6$ μήνες για την Ομάδα Α έναντι διάγνωση επιτεύχθηκε σε 98 από τους 133 ασθενείς (73,7%) στην ομάδα ILR/SU και σε 48 από τους 63 ασθενείς (76,2%) στην ομάδα που αξιολογήθηκε στη SU χωρίς τη χρήση ILR ($p=0,22$), αναδεικνύοντας παρόμοια διαγνωστική αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Η νεότερη προσέγγιση ήταν πιο αποδοτική σε σύγκριση με τη συμβατική πριν από την ίδρυση της Μονάδας Συγκοπής (μν-SU/μν-ILR) (**Πίνακας 3, Εικόνα 1**). Στην Ομάδα Α, οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονταν σε καρδιογενή συγκοπή (69,4%), ενώ στην Ομάδα Β η κυρίαρχη αιτία ήταν η αντανάκλαστική συγκοπή (77,1%) (**Πίνακας 3, Εικόνα 1**).

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η καρδιογενής συγκοπή στην Ομάδα Α οφειλόταν κυρίως σε βραδυκαρδία και/ή παύσεις είτε λόγω συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου, είτε λόγω διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Εξήντα επτά από τους εξήντα οκτώ ασθενείς με καρδιογενή συγκοπή αυτής της ομάδας, είχαν διάγνωση βασισμένη στο ΗΚΓ που πραγματοποιήθηκε με τον ΕΚΒ. Επιπλέον, σε 5 από τους 23 ασθενείς με αντανάκλαστική συγκοπή της Ομάδας Α, καταγράφηκε καρδιοανασταλτική απάντηση από τον ΕΚΒ, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση. Συνολικά, στην Ομάδα Α, η διάγνωση βασίστηκε στο ΗΚΓ σε 72 από τους 133 ασθενείς (55,1%). Από την άλλη μεριά, στην Ομάδα Β, η τελική διάγνωση βασίστηκε στο ΗΚΓ σε 12 περιπτώσεις (19%) και πιο συγκεκριμένα σε 6 ασθενείς με συνδυασμό καρδιοανασταλτικής απάντησης με αναπαραγωγή των συμπτωμάτων κατά τη Δοκιμασία Ανάκλισης και 6 ασθενείς με καρδιογενή συγκοπή. Στην τελευταία υποομάδα προκλήθηκε κοιλιακή ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια του ΗΦΕ σε

δύο περιπτώσεις, ενώ ανιχνεύθηκε συμπτωματική βραδυκαρδία σε 3 περιπτώσεις και συμπτωματική κολπική ταχυκαρδία σε έναν ασθενή στο ΗΚΓ 12 απαγωγών ή στην 24ωρη ΗΚΓ καταγραφή. Τέλος, στην ομάδα που διερευνήθηκε προ της δημιουργίας του Ιατρείου Συγκοπής, η διάγνωση βασισμένη στο ΗΚΓ επιτεύχθηκε σε 13 από τους 71 ασθενείς (18,3%) (Πίνακας 3, Εικόνα 2).

Η τελική διάγνωση στην Ομάδα Α επιτεύχθηκε εντός 4,2 μηνών κατά μέσο όρο μετά την αρχική αξιολόγηση στη Μονάδα Συγκοπής και εντός 7,5 μηνών στην Ομάδα Β ($p < 0,001$) (Πίνακας 3, Εικόνα 2).

Θεραπεία

Στην Ομάδα Α, έγινε εμφύτευση βηματοδότη σε 47 περιπτώσεις, επιδιόρθωση ηλεκτροδίου σε μία περίπτωση, ενώ δύο ασθενείς αρνήθηκαν την εμφύτευση βηματοδότη. Καταγράφηκε ταχυκαρδία σε 17 περιπτώσεις και πιο συγκεκριμένα κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή απόκριση ($n=6$) που αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία ($n=8$) που αντιμετωπίστηκε με κατάλυση της υπερκοιλιακής αρρυθμίας σε 7 περιπτώσεις και κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου σε μία περίπτωση (σε ασθενή που ήδη είχε εμφυτεύσιμο απινιδωτή) ή κοιλιακή ταχυκαρδία ($n=3$) που αντιμετωπίστηκε με εμφύτευση απινιδωτή σε μία περίπτωση και συντηρητικά σε 2 περιπτώσεις. Είκοσι τρεις ασθενείς διαγνώστηκαν με αντανακλαστική συγκοπή, εκ των οποίων ένας αντιμετωπίστηκε με εμφύτευση βηματοδότη χωρίς καλώδια και οι υπόλοιποι συντηρητικά. Στην Ομάδα Β, ένας ασθενής με καρδιογενή συγκοπή έλαβε εμφυτεύσιμο απινιδωτή (ICD), ένας αμφικοιλιακό βηματοδότη/απινιδωτή, ενώ τρεις έλαβαν βηματοδότη. Ένας ασθενής διαγνώστηκε με κολπική ταχυκαρδία και αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά. Τριάντα έξι από τους 37 ασθενείς που διαγνώστηκαν με αντανακλαστική συγκοπή αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, ενώ ένας ασθενής έλαβε βηματοδότη. Στην Ομάδα Γ, όλοι οι 22 ασθενείς με αντανακλαστική συγκοπή αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Επτά ασθενείς με συμ-

πτωματική βραδυκαρδία/παύσεις έλαβαν βηματοδότη. Ένας έλαβε εμφυτεύσιμο απινιδωτή (ICD) και 3 υποβλήθηκαν σε κατάλυση για υπερκοιλιακή ταχυκαρδία. Δύο ασθενείς διαγνώστηκαν με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση και αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά. Όλοι οι ασθενείς με ορθοστατική υπόταση αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας με συντηρητικά μέτρα, χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς με απώλεια συνείδησης που δεν οφειλόταν σε συγκοπή αντιμετωπίστηκαν αναλόγως.

Συζήτηση

Η συγκοπή παραμένει μια κλινική πρόκληση εξαιτίας της ετερογένειας των αιτιών της, που περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα τόσο καλοήθων όσο και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων. Επιπλέον, ακόμα και όταν οφείλεται σε καλοήθη αίτια, έχει αποδεδειγμένα αρνητικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις, τόσο για τα άτομα, όσο και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.²³⁻²⁵ Ο συνδυασμός του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και του κλινικού ιστορικού παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διάγνωση, ωστόσο πολλές φορές αυτά τα δεδομένα δεν είναι σαφή.

Παρά τη συστηματοποίηση της διαγνωστικής προσέγγισης, ωστόσο, η διεθνής πρακτική δείχνει ότι παραμένουν σοβαρές αδυναμίες: Πρώτα απ' όλα σε αντίθεση με άλλες παθολογικές οντότητες στην καρδιολογία, στην περίπτωση της συγκοπής η εφαρμογή των "Guidelines" των ESC και ACC/AHA/HRS στην κλινική πράξη παραμένει σε χαμηλά επίπεδα, καθώς σημαντικό ποσοστό των κλινικών ιατρών προτιμούν να βασιστούν στην κρίση τους χωρίς να λαμβάνουν επαρκώς υπόψη τους τις συστάσεις των Οδηγιών.^{26,27} Ακόμα διαπιστώνεται σημαντική ετερογένεια στην διαχείριση των ασθενών με συγκοπή μεταξύ των διαφορετικών υγειονομικών συστημάτων αλλά ακόμα και από νοσοκομείο σε νοσοκομείο στην ίδια χώρα.¹³ Έτσι για παράδειγμα τα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν 12% στον Καναδά ενώ έφταναν

το 63% στη Γαλλία.²⁸ Επιπλέον, θα πρέπει να λάβει κανείς υπόψη του ότι στην κλινική πράξη, συχνά δεν είναι τόσο απλή η διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε καταστάσεις όπως η συγκοπή, οι πτώσεις, η επιληψία και η ψυχογενής ψευδοσυγκοπή ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα.^{29,30} Πολλές φορές δε, οι καταστάσεις αυτές συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο. Τέλος, σε αντίθεση με την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της “Αρχικής Αξιολόγησης”, η διαγνωστική απόδοση των εξετάσεων όπως το Holter, η Δοκιμασία Ανάκλισης, ο Ηλεκτροφυσιολογικός Έλεγχος ή ο ΕΚΒ είναι σχετικά χαμηλή. Επομένως αρκετές φορές δεν είναι σαφές το ποια είναι η πιο δόκιμη στρατηγική που θα πρέπει να ακολουθηθεί.

Όλο και περισσότερα στοιχεία αναδεικνύουν τον ρόλο των εξειδικευμένων Μονάδων Συγκοπής και την κλινική χρησιμότητα των ΕΚΒ στην αποτελεσματικότερη διάγνωση.^{12,18,19,21} Έτσι, οι τρέχουσες συστάσεις είναι υπέρ της χρήσης των ΕΚΒ στα αρχικά στάδια της διαγνωστικής προσέγγισης.^{5,11} Ωστόσο, δεδομένου ότι το κόστος διάγνωσης παραμένει υψηλό, στην κλινική πράξη εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση των ΕΚΒ όσον αφορά τους ασθενείς με ανεξήγητη συγκοπή.

Στην παρούσα μελέτη, σε 196 ασθενείς που εξετάστηκαν στη Μονάδα Συγκοπής, αποφασίσαμε να εμφυτεύσουμε έναν καταγραφέα βρόχου όταν η πιθανότητα καρδιογενούς συγκοπής ήταν υψηλότερη βάσει κλινικών, δημογραφικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων, ενώ σε εκείνους με υψηλότερη πιθανότητα αντανάκλαστικής συγκοπής επιμείναμε στη χρήση άλλων διαγνωστικών εργαλείων όπως η δοκιμασία ανάκλισης και η επαναλαμβανόμενη 24ωρη ΗΚΓ καταγραφή. Τα ποσοστά αποτελεσματικής διάγνωσης μεταξύ αυτών των δύο ομάδων ήταν παρόμοια, καθώς επιτεύχθηκε τελική διάγνωση στο 73,7% και 76,2% αντίστοιχα. Στην πρώτη ομάδα ασθενών στην οποία εμφυτεύθηκε ΕΚΒ, η μέση ηλικία ήταν 67,3 έτη, η τελική διάγνωση ήταν καρδιογενής συγκοπή στο 69,4% με τη διάγνωση να βασίζεται κυρίως σε ηλεκτροκαρδιογραφικά

ευρήματα, καθώς το ποσοστό της διάγνωσης βάσει ΗΚΓ ήταν 55,1%. Από την άλλη πλευρά, στη δεύτερη ομάδα, η μέση ηλικία ήταν σημαντικά χαμηλότερη στα 48,3 έτη, οι περισσότεροι ασθενείς διαγνώστηκαν με αντανάκλαστική συγκοπή (77,1%) και η διάγνωση βάσει ΗΚΓ ήταν μόνο 19%. Παρά τα διαφορετικά χαρακτηριστικά, η διαγνωστική απόδοση είναι συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων. Βάσει αυτών των ευρημάτων μπορούμε να υποθέσουμε ότι η πιο επιλεκτική χρήση των ΕΚΒ σε ασθενείς ανάλογα με τα κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά τους μπορεί να αποτελέσει αποδοτική εναλλακτική διαγνωστική προσέγγιση. Το ηχοκαρδιογράφημα, μια 24ωρη ΗΚΓ παρακολούθηση και ένας βασικός εργαστηριακός έλεγχος θα μπορούσαν να προστεθούν στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών. Επί υποψίας αντανάκλαστικής συγκοπής, η δοκιμασία ανάκλισης μπορεί να πραγματοποιηθεί ως εξέταση πρώτης γραμμής, ενώ σε περιπτώσεις πιθανής καρδιογενούς συγκοπής η χρήση των ΕΚΒ μπορεί να υπερτερεί. Σύμφωνα με τα δεδομένα μας, αυτή η στρατηγική φαίνεται να σχετίζεται με ικανοποιητική διαγνωστική απόδοση, ελαχιστοποιώντας παράλληλα το κόστος. Παρά το γεγονός ότι πολλές μελέτες έχουν αμφισβητήσει τον ρόλο του ΗΦΕ, άλλοι συγγραφείς έχουν δείξει ότι ορισμένα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα συσχετίζονται καλά με δυναμικές αιτίες συγκοπής λόγω βραδυαρρυθμίας ή/και ταχυαρρυθμίας, στον ΗΦΕ ασθενών με μη διαγνωσμένη συγκοπή.^{31,32} Θεωρούμε ότι η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο και θα μπορούσε να συνεισφέρει περαιτέρω στη διάγνωση σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

Ένα σημαντικό εύρημα είναι ότι αν και η διαγνωστική απόδοση ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, ο χρόνος για τη διάγνωση μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα των ασθενών στους οποίους έγινε χρήση ΕΚΒ. Η διάγνωση επιτεύχθηκε σε μέσο όρο 4,2 μηνών σε αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με 7,5 μήνες σε ασθενείς χωρίς ΕΚΒ.

Ένα άλλο εύρημα, όπως και σε προηγούμενες μελέτες, είναι ότι τα αποτελέσματά μας υποστηρί-

ζουν τη σύσταση εξειδικευμένων Μονάδων Συγκοπής. Συγκριτικά με τη διερεύνηση των ασθενών με συγκοπή στο γενικό καρδιολογικό ιατρείο, τόσο η διαγνωστική απόδοση (57,9%) όσο και η διαγνωστική απόδοση βάσει ΗΚΓ (18,3%) βελτιώθηκαν στην εποχή της Μονάδας Συγκοπής σε 74,5% και 42,9%, αντίστοιχα. Τα δεδομένα μας είναι σύμφωνα με άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικά συστήματα υγείας, υποδεικνύοντας τη μεγάλη σημασία της εξειδικευμένης και δομημένης διαγνωστικής προσέγγισης αυτής της ομάδας ασθενών.^{12-17,19,27,29} Συμπερασματικά, πολυάριθμες μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία εξειδικευμένων Μονάδων αντιμετώπισης της συγκοπής: (α) αυξάνει τη διαγνωστική απόδοση της διερεύνησης μειώνοντας το ποσοστό λανθασμένης διάγνωσης ή αδυναμίας διάγνωσης, (β) μειώνει την πιθανότητα νοσηλείας, (γ) μειώνει τον αριθμό των διαγνωστικών δοκιμασιών που διενεργούνται άσκοπα, (δ) μειώνει το συνολικό κόστος αντιμετώπισης της συγκοπής, και (ε) αυξάνει τη συμμόρφωση με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες.⁴ Επιπλέον, πιθανότατα βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.³³

Αυτή η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη ενός κέντρου με περιορισμένο αριθμό ασθενών. Επιπλέον, οι ασθενείς μας παραπέμφθηκαν από διάφορες ιατρικές δομές (π.χ. πρωτοβάθμια φροντίδα, άλλα καρδιολογικά τμήματα, άλλες ειδικότητες), με αποτέλεσμα σημαντική ετερογένεια στην διερεύνηση που είχε προηγηθεί πριν από την εκτίμηση στη Μονάδα Συγκοπής. Μερικοί από τους ασθενείς είχαν υποβληθεί σε εκτεταμένη διερεύνηση, ενώ άλλοι σε μικρότερο βαθμό. Τρίτον, ο αριθμός των εξετάσεων που πραγματοποιήθηκαν πριν από την αξιολόγησή μας δεν καταγράφηκε λεπτομερώς, αν και μερικές από αυτές, όπως η 24ωρη ΗΚΓ καταγραφή, οι αιματολογικές εξετάσεις και το ηχοκαρδιογράφημα, δεν επαναλήφθηκαν εάν είχαν ήδη πραγματοποιηθεί.

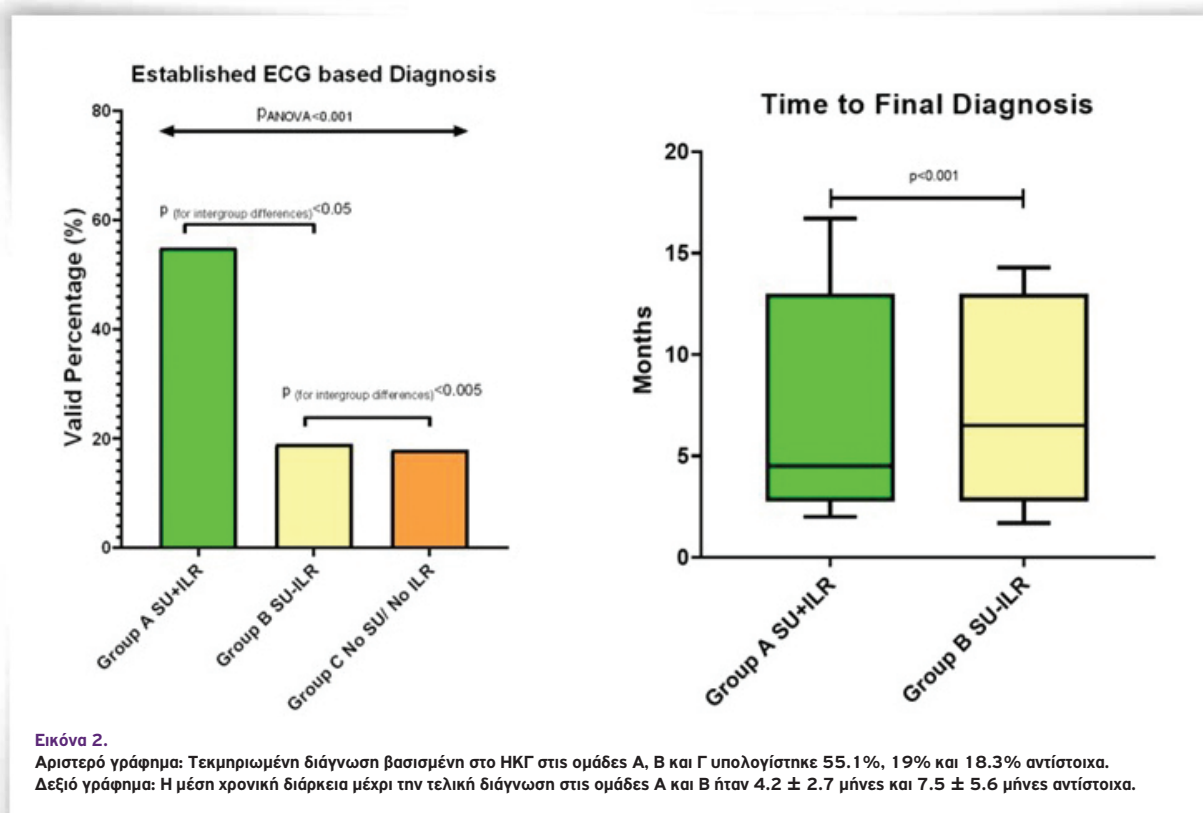
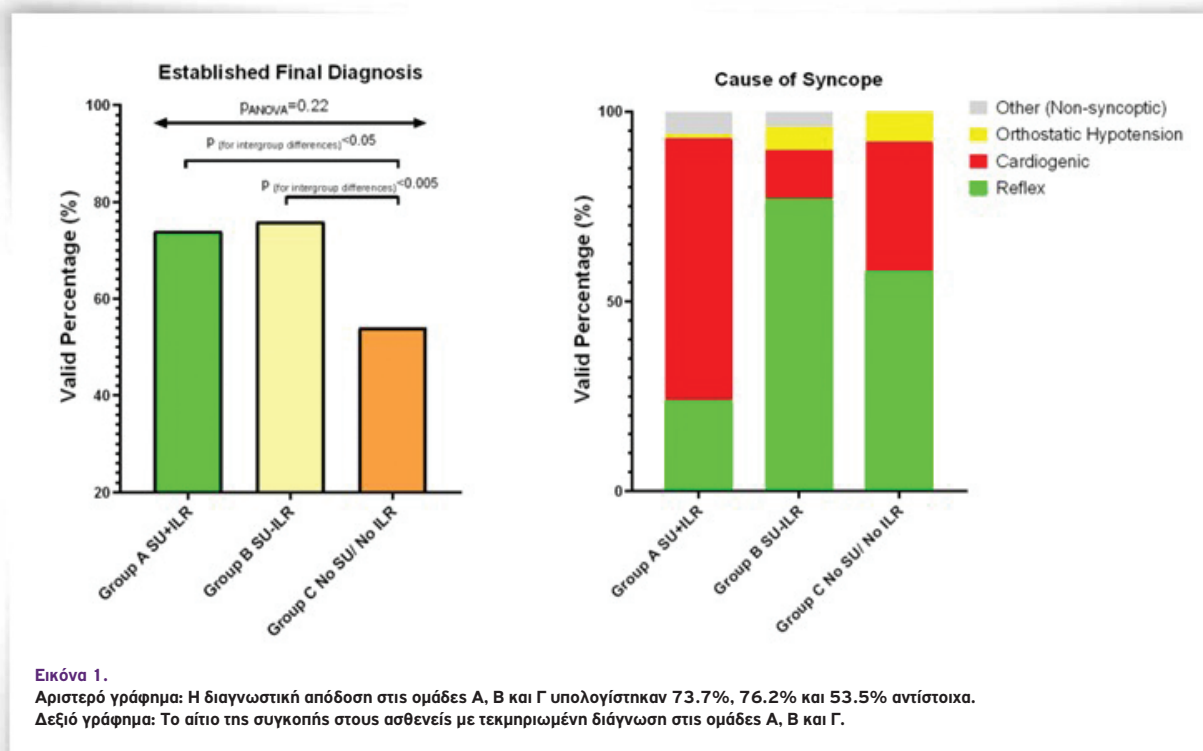
Συμπεράσματα

Οι εξειδικευμένες μονάδες συγκοπής μπορούν να οδηγήσουν σε αποτελεσματικότερη διάγνωση της συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας. Η επιλεκτική χρήση των ΕΚΒ σύμφωνα με τα κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά αποτελεί μια αποδεκτή διαγνωστική προσέγγιση που αυξάνει την αποτελεσματικότητα της δομημένης προσέγγισης της Μονάδας Συγκοπής, μειώνει τον απαιτούμενο χρόνο μέχρι την τελική διάγνωση και εξοικονομεί πόρους.

Δηλώσεις

Πηγές Χρηματοδότησης: Η διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία ακολούθησε την τυπική πρακτική φροντίδας του νοσοκομείου που χρηματοδοτείται από κρατικούς πόρους. Δεν ελήφθη καμία επιπλέον επιχορήγηση από άλλους δημόσιους, ιδιωτικούς ή μη κερδοσκοπικούς φορείς. Οι συγγραφείς δεν έλαβαν υποστήριξη από κανέναν οργανισμό για την υποβληθείσα εργασία και δεν έχουν να δηλώσουν οικονομικά ή μη οικονομικά συμφέροντα.

Σύγκρουση συμφερόντων: Η Μονάδα Συγκοπής έχει λάβει επιχορήγηση από τη Medtronic, Greece.



ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Πίνακας 1.

Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά

Χαρακτηριστικά	Ομάδα Α SU+ILR (n=133)	Ομάδα Β SU-ILR (n=63)	Ομάδα Γ No SU/ No ILR (n=71)	p-value
Γυναίκες, n (%)	66 (49.6%)	31 (49.2%)	37 (52.1%)	0.93
Ηλικία, έτη	67.3 ± 16.9	48.3 ± 19.1*	57.8 ± 16.4*†	<0.001
Χαρακτηριστικά συγκοπής / προσυγκοπής				
Συγκοπή ± προσυγκοπή	122 (91.7%)	57 (90.5%)	66 (93%)	0.71
Μόνο προσυγκοπή	11 (8.3%)	6 (9.5%)	5 (7%)	0.27
Συγκοπή που συνοδεύεται από τραυματισμό, n (%)	97 (72.9%)	39 (61.9%)	46 (64.8%)	0.23
Αριθμός επεισοδίων	8.2 ± 2.1	3.8 ± 1.4*	4.3 ± 1.5*†	<0.001
Πρόδρομα συμπτώματα ¹ , n (%)	92 (69.2%)	57 (90.5%)	53 (74.6%)	0.05
Προδιαθεσικοί παράγοντες ²	23 (17.3%)	40 (63.5%)	37 (52.1%)	<0.001
Θέση, n (%)				
• Ύπνια	12 (9%)	4 (6.3%)	-	0.80
• Καθιστή	64 (48.1%)	28 (44.4%)		
• Όρθια	93 (69.9%)	44 (69.8%)		
• Αλλαγή θέσης	13 (9.8%)	13 (20.6%)		
• Οδήγηση	3 (2.3%)	0 (0%)		
Άσκηση, n (%)				
• Ήρεμία	85 (63.9%)	41 (65.1%)	-	0.14
• Ήπια	67 (50.4%)	29 (46%)		
• Έντονη	4 (3%)	3 (4.8%)		
• Μετά την άσκηση	2 (1.5%)	5 (7.9%)		
Προσυγκοπή, n (%)	82 (61.7%)	30 (47.6%)	-	0.06
Αίσθημα παλμών, n (%)	22 (16.5%)	5 (7.9%)	-	0.10
Συμπτώματα μετά τη συγκοπή, n (%)	105 (78.9%)	41 (65%)	-	0.04
Μέσος χρόνος ανάκτησης συνείδησης (min)	5.2 ± 4.8	3.2 ± 4.1	-	<0.001
Κλινικά Χαρακτηριστικά				
Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	37 (27.8%)	12 (19%)	20 (28.2%)	0.22
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	33 (24.8%)	12 (19%)	23 (32.4%)	0.22
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	17 (12.8%)	6 (9.5%)	7 (9.9%)	0.72
Κάπνισμα, n (%)	33 (24.8%)	19 (30.2%)	16 (22.5%)	0.58
Στεφανιαία νόσος, n (%)	19 (14.3%)	4 (6.3%)	8 (11.3%)	0.26
Άλλη Μυοκαρδιοπάθεια, n (%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.4%)	0.83
Καναλοπάθεια, n (%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.99
Κολπική Μαρμαρυγή, n (%)	21 (15.8%)	3 (4.7%)	8 (11.3%)	0.08
Βηματοδότης, n (%)	3 (2.6%)	2 (3.2%)	0	0.78
Βαλβιδική καρδιακή νόσος, n (%)	3 (2.6%)	0 (0%)	4 (5.6%)	0.30
Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, n (%)	3 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.88
Κολποκοιλιακή κομβική ταχυκαρδία επανεισόδου, n (%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.99
Χειρουργθέν έλκωμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, n (%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.88
Προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό, n (%)	2 (1.5%)	0 (0%)	2 (2.8%)	0.79
ΗΚΓ 12 απαγωγών				
Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, n (%)	23 (17.3%)	3 (4.8%)	5 (7%)	0.02
1ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, n (%)	5 (3.8%)	2 (3.2%)	3 (4.2%)	0.95
Διδωμικούς αποκλεισμός, n (%)	7 (5.3%)	1 (1.6%)	1 (1.4%)	0.23
Κολπική μαρμαρυγή, n (%)	10 (7.5%)	1 (1.6%)	3 (4.2%)	0.06
Αριστερός πρόσθιος ημισκελικός αποκλεισμός, n (%)	3 (2.3%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0.89

Πίνακας 1.

Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά

Χαρακτηριστικά	Ομάδα Α SU+ILR (n=133)	Ομάδα Β SU-ILR (n=63)	Ομάδα Γ No SU/ No ILR (n=71)	p-value
Αποκλεισμός δεξιού σκέλους, n (%)	7 (5.3%)	1 (1.6%)	2 (2.8%)	0.39
Αποκλεισμός αριστερού σκέλους, n (%)	6 (4.5%)	2 (3.2%)	2 (2.8%)	0.08
Ατελής αποκλεισμός δεξιού σκέλους, n (%)	0 (0%)	6 (9.5%)	1 (1.4%)	0.002
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας, n (%)	11 (8.3%)	6 (9.5%)	-	0.77
Ισχαιμικές αλλοιώσεις, n (%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.85
Αναστροφή T κυμάτων, n (%)	11 (8.3%)	0 (0%)	3 (4.2%)	0.13
Παράταση QT διαστήματος, n (%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.84
Αλλαγές τύπου Brugada n (%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.99
Πρώιμη Αναπόλωση, n (%)	2 (1.5%)	3 (4.8%)	1 (1.4%)	0.30
Έκτακτες κοιλιακές συστολές, n (%)	11 (8.3%)	5 (7.9%)	4 (5.6%)	0.78
Έκτακτες κοιλιακές συστολές, n (%)	3 (2.3%)	1 (1.6%)	4 (5.6%)	0.30
Βηματοδοτικός ρυθμός, n (%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.99
Χαμηλό EGSYS score (<3%), n (%)	58 (43.6%)	27 (42.9%)	-	0.92

* p<0.05 συγκριτικά με την ομάδα Α

† p<0.05 συγκριτικά με την ομάδα Β

¹ Στα πρόδρομα συμπτώματα περιλαμβάνονται ναυτία, εφίδρωση, ζάλη, κοιλιακό άλγος δύσπνοια, εμβοές, δυσκολία να διατηρήσουν τη στάση του σώματος ή συνδυασμός των παραπάνω συμπτωμάτων.

² Στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονταν καταστάσεις όπως ψυχολογικό στρες, οξείος πόνος, παρατεταμένη ορθοστασία, μεταγευματική περίοδος, μετά από ούρηση/αφόδευση, ορθοστασία, ζεστό ή πολυπληθές περιβάλλον

Πίνακας 2.

Επιπρόσθετες διαγνωστικές εξετάσεις μετά την αρχική εκτίμηση με το ιστορικό, κλινική εξέταση και ΗΚΓ

Διαγνωστική εξέταση	Ομάδα Α SU+ILR (n=133)	Ομάδα Β SU-ILR (n=63)	Ομάδα Γ No SU/ No ILR (n=71)	p-value
Μάλαξη καρπιδικού κόλπου, n (%)	32 (24.1%)	8 (12.7%)	-	0.03
Δοκιμασία ορθόστασης, n (%)	133 (100%)	63 (100%)	-	1.0
Αιματολογικός/ Βιοχημικός έλεγχος, n (%)	133 (100%)	63 (100%)	-	1.0
Ηχοκαρδιογράφημα, n (%)	133 (100%)	63 (100%)	60 (84.6%)	0.001
Κλάσμα Εξωθήσεως Αριστερής Κοιλίας	55 ± 10 %	54 ± 8 %	-	0.5
Παρακολούθηση ΗΚΓ, n (%)	18 (13.5%)	0 (0%)	-	0.002
24ωρη περιπατητική ΗΚΓ καταγραφή, n (%)	133 (100%)	63 (100%)	56 (78.9%)	0.001
Δοκιμασία κοπώσεως σε τάπητα, σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου ή δυναμική ηχοκαρδιογραφική μελέτη, n (%)	21 (15.8%)	11 (17.5%)	22 (31%)	0.03
Στεφανιογραφία, n (%)	6 (4.5%)	2 (3.2%)	11 (15.5%)	0.005
Δοκιμασία Ανάκλισης, n (%)	14 (10.5%)	50 (79.4%)	24 (33.8%)	<0.001
Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, n (%)	20 (15%)	4 (6.3%)	13 (18.4%)	0.11
Αξονική τομογραφία και/ή Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου n (%)	2 (1.5%)	1 (1.6%)	4 (5.6%)	0.18

Πίνακας 3.

Διαγνωστική αποτελεσματικότητα και χρόνος μέχρι τη διάγνωση

	Ομάδα Α SU+ILR (n=133)	Ομάδα Β SU-ILR (n=63)	Ομάδα Γ No SU/ No ILR (n=71)	p-value	
Μέσος χρόνος παρακολούθησης, (μήνες)	25.6 ± 10.6	28.1 ± 12.4	Χωρίς συστηματική παρακολούθηση	0.15	
Τεκμηριωμένη τελική διάγνωση, n (%)	98 (73.7%)	48 (76.2%)*	38 (53.5%)*†	0.22	
Αίτια συγχοπής, n (%)					
• Αντανακλαστική	23 (23.5%)	37 (77.1%)	22 (57.9%)	<0.001	
• καρδιοαστασιατική	5 (21.7%) ¹	6 (16.2%) ¹	n/a		
• Καρδιογενής	68 (69.4%)	6 (12.5%)	13 (34.2%)		
• Βραδυκαρδία	50 (73.5%) ²	3 (50%) ²	7 (53.8%) ²		
• Ταχυκαρδία					
• ΚΜ	6 (8.8%) ²	0 (0%) ²	2 (15.4%) ²		
• ΥΚΤ	8 (11.8%) ²	1 (16.7%) ²	3 (23.1%) ²		
• ΚΤ	3 (4.4%) ²	2 (33.3%) ²	1 (7.7%) ²		
• Ανεπάρκεια αντλίας	1 (1.5%) ²	0 (0%) ²	0 (0%) ²		
• Ορθοστατική υπόταση	1 (1.0%)	3 (6.3%)	3 (7.9%)		
• Άλλα (Μη συγχοπικά)³	6 (6.1%)	2 (4.1%)	0 (0%)		
Τεκμηριωμένη διάγνωση βάσει ΗΚΓ, n (%)	72 (55.1%)	12 (19%)	13 (18.3%)		<0.001
Χρόνος έως την τελική διάγνωση σε μήνες	4.2 ± 2.7	7.5 ± 5.6	-		<0.001

ΚΜ: Κολπική μαρμαρυγή, ΥΚΤ: Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, ΚΤ: Κοιλιακή ταχυκαρδία

¹ Υπολογισμένο σαν ποσοστό της αντανακλαστικής συγχοπής

² Υπολογισμένο σαν ποσοστό της καρδιογενούς συγχοπής

³ Άλλα αίτια περιελάμβαναν: δυο ασθενείς με πτώσεις, έναν ασθενή με μπνιγγίωμα, έναν ασθενή με με εμμένουσα υπονατριαιμία και υποκαλιαιμία και έναν ασθενή με πνευμονική εμβολή στην Ομάδα Α, καθώς και έναν ασθενή με ψυχογενή ψεύδο-συγχοπή και έναν ασθενή με υπογλυκαιμία λόγω ινσουλινώματος στην Ομάδα Β.

*p<0.05 συγκριτικά με την ομάδα Α

†p<0.05 συγκριτικά με την ομάδα Β

Βιβλιογραφία

- Kapoor WN. Evaluation and management of the patient with syncope. JAMA 1992;268:2553-2560.
- Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. Eur Heart J 2002;23:815-820.
- Ammirati F, Colivicchi F, Minardi G, et al. The management of syncope in the hospital: the OESIL Study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). G Ital Cardiol 1999;29:533-539.
- Kenny RA, O'Shea D, Walker HF. Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds. Age Ageing 2002;31:272-275.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018;39:1883-1948.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002;347:878-885.
- Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. J Clin Epidemiol 2000;53:1209-1216.
- Linzer M, Pontinen M, Gold DT, et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. J Clin Epidemiol 1991;44:1037-1043.
- Linzer M, Gold DT, Pontinen M, et al. Recurrent syncope as a chronic disease: preliminary validation of a disease-specific measure of functional impairment. J Gen Intern Med 1994;9:181-186.
- Numé AK, Gislason G, Christiansen CB, et al. Syncope and Motor Vehicle Crash Risk: A Danish Nationwide Study. JAMA Intern Med 2016;176:503-510.
- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2017;136:e60-e122.
- Kenny RA, Brignole M, Dan GA, et al. Syncope Unit:

- rationale and requirement—the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1325–40.
13. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, et al; Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) GROUP. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 2006;8:644–650.
 14. Shen WK, Decker WW, Smars PA, et al. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004;110:3636–45.
 15. Fedorowski A, Burri P, Juul-Moller S, Melander O. A dedicated investigation unit improves management of syncopal attacks (Syncope Study of Unselected Population in Malmo—SYSTEMA I). *Europace* 2010;12:1322–1328.
 16. Parry SW, Reeve P, Lawson J, et al. The Newcastle protocols 2008: an update on head-up tilt table testing and the management of vasovagal syncope and related disorders. *Heart* 2009;95:416–420.
 17. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, et al. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace* 2008;10:471–476.
 18. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, et al, FRESH investigators. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study) *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:546–552.
 19. Sulke N, Sugihara C, Hong P, Patel N, Freemantle N. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. *Europace* 2016;18:912–918
 20. Solbiati M, Costantino G, Casazza G, et al. Implantable loop recorder versus conventional diagnostic workup for unexplained recurrent syncope. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011637.
 21. Russo V, Rago A, Grimaldi N, et al. Remote monitoring of implantable loop recorders reduces time to diagnosis in patients with unexplained syncope: a multicenter propensity score-matched study. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1193805.
 22. Palmisano P, Guerra F, Aspromonte V, et al. Effectiveness and safety of implantable loop recorder and clinical utility of remote monitoring in patients with unexplained, recurrent, traumatic syncope. *Expert Rev Med Devices* 2023;20:45–54.
 23. Tran DT, Sheldon RS, Kaul P, Sandhu RK. The Current and Future Hospitalization Cost Burden of Syncope in Canada. *CJC Open* 2020;2:222–228.
 24. McCarthy K, Ward M, Romero Ortuño R, Kenny RA. Syncope, Fear of Falling and Quality of Life Among Older Adults: Findings From the Irish Longitudinal Study on Aging (TILDA). *Front Cardiovasc Med* 2020;7:7.
 25. Jorge JG, Raj SR, Teixeira PS, Teixeira JAC, Sheldon RS. Likelihood of injury due to vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2021;23:1092–1099.
 26. Brignole M, Malasana G, Sherwood RP, Daccarett M, Jetter TL, Hamdan MH. Evaluation of patients with "faint" in an American teaching hospital: a dire need for a standardized approach. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:284–290.
 27. Sanders NA, Jetter TL, Brignole M, Hamdan MH. Standardized care pathway versus conventional approach in the management of patients presenting with faint at the University of Utah. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:152–162.
 28. Eskin B, Allegra JR. Inpatient admission rates for syncope vary among and within countries: A meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64:S74.
 29. Fitzpatrick AP, Cooper P. Diagnosis and management of patients with blackouts. *Heart* 2006;92:559–568.
 30. Ungar A, Ceccofiglio A, Pescini F, et al. Syncope and Epilepsy coexist in 'possible' and 'drug-resistant' epilepsy (Overlap between Epilepsy and Syncope Study - OESYS). *BMC Neurol* 2017;17:45.
 31. Gatzoulis KA, Karystinos G, Gialernios T, et al. Correlation of noninvasive electrocardiography with invasive electrophysiology in syncope of unknown origin: implications from a large syncope database. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009;14:119–27.
 32. Sheldon RS, Lei LY, Solbiati M, et al. Electrophysiology studies for predicting atrioventricular block in patients with syncope: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2021;18:1310–1317.
 33. De Jong JSY, De Lange FJ, Van Dijk N. Quality of life of patients with syncope one year after syncope unit evaluation. Congress : EHRA 2019, Session Poster session 2, FP Number : P1094

Κολπική μαρμαρυγή: Τι πρέπει να ξέρει ο κλινικός καρδιολόγος

ΔΩΡΟΘΕΑ ΤΣΕΚΟΥΡΑ

Καρδιολογικό τμήμα Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου

Ανταρρυθμικά φάρμακα, κολπική μαρμαρυγή, κλινικές
αποφάσεις, τοξικότητα φαρμάκων, προαρρυθμία

Επικοινωνία

Δρ Δωροθέα Τσεκούρα

Καρδιολόγος

Ειδικό Διδακτικό Προσωπικό ΕΚΠΑ

Επιστημονική Υπεύθυνη Καρδιολογικού Τμήματος

Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου

Τηλ: 2107286385

Email: dtsekoura@hotmail.com

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνή ταχυαρρυθμία που συναντάται στην καθημερινή κλινική πράξη. Με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, η συχνότητα και ο επιπολασμός της αρρυθμίας αυξάνονται προοδευτικά.¹⁻³ Η ιατρική κοινότητα άρχισε να ασχολείται με την ΚΜ πριν από περίπου πέντε δεκαετίες και στις μέρες μας είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε πλέον καλά τόσο την ηλεκτροφυσιολογία της νόσου όσο και τους κλινικούς και γενετικούς συντελεστές της.

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΚΜ περιλαμβάνει τέσσερις «πυλώνες»^{4,5} – τη θεραπεία των συννοσηροτήτων, τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης σε ταχείς κολπικούς ρυθμούς κατά τη διάρκεια της ΚΜ (έλεγχος συχνότητας), την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (εκτός από τη μειοψηφία των ασθενών με πολύ χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο) και τον έλεγχο του ρυθμού σε εκείνους τους ασθενείς που το χρειάζονται.^{1,2} Το τελευταίο είναι το πιο περίπλοκο από τα τέσσερα σημεία και πολλοί κλινικοί καρδιολόγοι προτιμούν να αφήσουν αυτόν τον «πυλώνα» στη φροντίδα ενός εξειδικευμένου ηλεκτροφυσιολόγου. Ωστόσο, είναι σημαντικό για τον κλινικό καρδιολόγο να είναι εξοικειωμένος με τα δεδομένα και τις επιλογές θεραπείας, καθώς θα επηρεάσουν ποικιλοτρόπως τη ζωή των ασθενών τους.

Θεραπεία συννοσηροτήτων

Τα τελευταία χρόνια έχει εδραιωθεί η άποψη ότι η διαχείριση της ΚΜ ξεκινά με την αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων. Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η θεραπεία παραγόντων που συμβάλλουν στην εκδήλωση της ΚΜ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής έως και 20%-40%, ανάλογα με τον συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου και τη θεραπεία.^{3,5-11} Πολλοί παράγοντες κινδύνου είναι τροποποιήσιμοι,

όπως η αρτηριακή υπέρταση, η καθιστική ζωή, η παχυσαρκία, η αποφρακτική υπνική άπνοια, το ψυχολογικό στρες, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. Η αναγνώριση και η αντιμετώπιση αυτών των κλινικών καταστάσεων που συμβάλλουν στην ΚΜ είναι πρωταρχική ευθύνη του κλινικού καρδιολόγου.¹¹

Σε ορισμένες καταστάσεις, συγκεκριμένες θεραπείες μπορεί να πλεονεκτούν από άλλες. Για παράδειγμα, στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, υπάρχουν σημαντικά δεδομένα ότι η ΚΜ μπορεί να ανασταλεί περισσότερο με τη χρήση αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης παρά με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.^{7,12-14} Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες μπορεί να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητα των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Ομοίως και για τους β αποκλειστές και συγκεκριμένα η καρβεδιλόλη, σύμφωνα με τους ερευνητές, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στον έλεγχο του ρυθμού σε σχέση με άλλους β αποκλειστές.¹² Αντίθετα, ενώ η θεραπεία τόσο του σακχαρώδους διαβήτη όσο και της δυσλιπιδαιμίας έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην πρόληψη της ΚΜ, τα πρόσφατα δεδομένα δεν υποδεικνύουν υπεροχή κάποιας εκ των κατηγοριών των αντιδιαβητικών φαρμάκων ή των στατινών σε αυτόν τον τομέα.¹⁸⁻²²

Έλεγχος ρυθμού

Τα βασικά «όπλα» για τον έλεγχο του ρυθμού σε ασθενείς με ΚΜ είναι τα αντιαρρυθμικά φάρμακα και η κατάλυση με καθετήρα (ablation). Η επιλογή μεταξύ αυτών των δύο θεραπειών μπορεί να είναι περίπλοκη και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο τόπος διαμονής του ασθενούς με ΚΜ. Η διαθεσιμότητα συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμάκων δεν είναι ομοιόμορφη σε όλο τον κόσμο. Επίσης, ο έλεγχος ρυθμού είναι επιτακτικός μόνο για ορισμένους ασθενείς με ΚΜ (**Πίνακας 1**).

Η απόφαση μεταξύ του ελέγχου συχνότητας και του ελέγχου ρυθμού είναι σημαντική, αλλά είναι επίσης σημαντικό να αναγνωρίζουμε ότι η απόφαση μπορεί να εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου και ότι οι δύο στρατηγικές αναγκαστικά δεν αλληλοαποκλείονται. Για παράδειγμα, στη με-

Πίνακας 1.

Ασθενείς με ΚΜ, που είναι κατάλληλοι για έλεγχο ρυθμού

1. Ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας¹⁻⁶
2. Ασθενείς με συμπτωματική ΚΜ⁷⁻¹¹
3. Ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΚΜ (<1 έτος), με στόχο τη μείωση των νοσηλειών, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της θνησιμότητας¹²⁻¹⁴
4. Ασθενείς με ΚΜ και καρδιακή ανεπάρκεια, με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων και της πρόγνωσης¹⁵⁻¹⁹
5. Ασθενείς με ΚΜ, με στόχο τη μείωση της πιθανότητας εξέλιξης της νόσου²⁰⁻²⁷
6. Ασθενείς με ΚΜ και συμπτώματα που δεν είναι βέβαιο αν σχετίζονται με την αρρυθμία, προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσο κάποια από αυτά αποδίδονται στην ΚΜ²⁸⁻³²
7. Ασθενείς με ΚΜ, με στόχο τη μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης άνοιας ή επιδείνωσης τυχόν δομικών καρδιοπαθειών³³

λέτη EAST-AFNET 4 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial), η οποία τυχαιοποίησε ασθενείς με πρόσφατα διεγνωσμένη ΚΜ σε στρατηγική ελέγχου συχνότητας ή ρυθμού, από την ομάδα που τυχαιοποιήθηκε σε έλεγχο ρυθμού, το 35% δε λάμβανε τα αντιαρρυθμικά φάρμακα μετά από δύο χρόνια.²³ Επίσης, βρέθηκε ότι η θνητότητα, η εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η ανάγκη νοσηλείας λόγω κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος ήταν ανεξάρτητες από την παρουσία συμπτωμάτων. Δεδομένα μεγάλων μελετών έχουν αποδείξει τη σημασία της παρακολούθησης των ασθενών με πρωτοδιάγνωση ΚΜ και ότι οι θεραπείες ελέγχου ρυθμού είναι πιο πιθανό να είναι επιτυχείς όταν εφαρμόζονται σε πρώιμα στάδια. Τέλος, για όλους τους ασθενείς, η συνεχής μακροχρόνια διαχείριση των τροποποιησιμων παραγόντων κινδύνου είναι απαραίτητη.²³

Είναι σημαντικό ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της ΚΜ επικεντρώνονται σε έναν αλγόριθμο στον οποίο προηγείται η ασφάλεια και όχι η αποτελεσματικότητα στην επιλογή των φαρμακευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται

Πίνακας 2.

Συστάσεις ανά αντιαρρυθμικό φάρμακο κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση του ασθενούς με ΚΜ

- Αμιωδαρόνη: Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας και της λειτουργίας του θυρεοειδούς κάθε 6 μήνες. Ακτινογραφία θώρακος και έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας κάθε 6-12 μήνες
- Δρονεδαρόνη: Έλεγχος για καρδιακή ανεπάρκεια εάν υπάρχει κλινική υποψία
- Σοταλόλη και δοφετιλίδη: Εκτίμηση κάθαρσης κρεατινίνης και έλεγχος ηλεκτρολυτών κάθε 6 μήνες. Εκτίμηση QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα κάθε 6 μήνες
- Φλεκαϊνίδη και προπαφαινόνη: Εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και έλεγχος ισχαιμίας
- Κινιδίνη, προκαϊναμίδη, δισοπυραμίδη: Εκτίμηση QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και έλεγχος ηλεκτρολυτών κάθε 6 μήνες. Επιπλέον εξετάσεις ανάλογα με το φάρμακο (π.χ. έλεγχος ηπατικής λειτουργίας σε κινιδίνη, έλεγχος για συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο σε προκαϊναμίδη).
- Ρανολαζίνη: Καμία.

για τον έλεγχο του ρυθμού.^{1,2} Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα μπορεί να εγκυμονούν σοβαρούς κινδύνους λόγω τοξικότητας, κοιλιακής προαρρυθμίας και ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς. Μερικά παραδείγματα τοξικότητας περιλαμβάνουν τη βλάβη στο ήπαρ (κινιδίνη, αμιωδαρόνη), τους πνεύμονες (αμιωδαρόνη), το θυρεοειδή (αμιωδαρόνη), τους οφθαλμούς (αμιωδαρόνη), το νευρικό σύστημα (αμιωδαρόνη), τις νόσους κολλαγόνου, όπως ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (προκαϊναμίδη) και τα αιματολογικά νοσήματα (κινιδίνη, προκαϊναμίδη). Κανένα από αυτά δεν είναι οξύ και απαιτείται μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (**Πίνακας 2**).

Η κοιλιακή προαρρυθμία είναι συνέπεια των ηλεκτροφυσιολογικών δράσεων ενός φαρμάκου στην παθοφυσιολογία του μυοκαρδίου. Εάν η αγωγιμότητα στην κοιλία είναι ανομοιόμορφη (όπως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε μυοκαρδιοπάθειες), οι αναστολές των διαύλων νατρίου μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακή τα-

χυκαρδία επανεισόδου μετατρέποντας περιοχές φυσιολογικής αγωγιμότητας σε αργή και περιοχές βραδείας αγωγιμότητας σε αποκλεισμένες (ιδίως φλεκαϊνίδη και προπαφαινόνη) επιτρέποντας έτσι το σχηματισμό βρόχων επανεισόδου, ενώ δεν υπάρχει αυτός ο κίνδυνος στις φυσιολογικές κοιλίες. Ακόμη και σε φυσιολογικές καρδιές, αλλά με υπερτροφικά τοιχώματα κοιλίων, οι αποκλειστές διαύλων καλίου μπορούν να προκαλέσουν ταχεία πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de pointes). Το torsade de pointes ενδέχεται να είναι σύντομο και ασυμπτωματικό ή μεγαλύτερης διάρκειας οδηγώντας σε κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιακή ανακοπή. Ενδέχεται να είναι συνέπεια των αντιαρρυθμικών παραγόντων της κατηγορίας IA (κινιδίνη, προκαϊναμίδη, δισοπυραμίδη) ή των παραγόντων της κατηγορίας III (σοταλόλη και δοφετιλίδη). Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα αντιαρρυθμικά φάρμακα είναι η βραδυκαρδία, η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησαιμία, το γυναικείο φύλο, η λήψη φαρμάκων που μπορούν να αυξήσουν το QT διάστημα και οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μειώνουν την κάθαρση των αντιαρρυθμικών σκευασμάτων. Ας σημειωθεί ότι η σοταλόλη και η δοφετιλίδη, τα οποία απεκκρίνονται από τους νεφρούς, χορηγούνται με βάση την κάθαρση της κρεατινίνης.

Ο κλινικός καρδιολόγος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο μειώνοντας ή εξαλείφοντας τους τροποποιήσιμους επιβαρυντικούς παράγοντες εάν εντοπιστούν. Για παράδειγμα, για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση διουρητικών και παραγόντων επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού και να προτιμάται η χρήση αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης που εξοικονομούν κάλιο και μαγνήσιο.

Η ελαχιστοποίηση αυτών των κινδύνων αποτελεί τη βάση των κύριων αλγορίθμων διαχείρισης της ΚΜ. Οι επιλογές πρώτης γραμμής βάση των αμερικάνικων κατευθυντήριων οδηγιών περιλαμβάνουν επί απουσίας δομικής καρδιακής νόσου τη δοφετιλίδη, τη δρονεδαρόνη, τη φλεκαϊνίδη, την προπαφαινόνη και τη σοταλόλη, ενώ παρουσία δομικής καρδιακής νόσου τη δοφετιλίδη και τη σοταλόλη.² Η αμιωδαρόνη, η οποία σπάνια προκαλεί torsade de pointes αλλά είναι εξαιρε-

τικά τοξικά, δεν είναι πρώτης γραμμής, εκτός από την περίπτωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου η δοφετιλίδη αποτελεί τη μόνη εναλλακτική επιλογή.² Στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες¹ η σοταλόλη θεωρείται δεύτερης γραμμής, λόγω του κινδύνου torsade de pointes. Η δοφετιλίδη δεν έχει εγκριθεί στην Ευρώπη. Η δρονεδρόνη έχει σημαντικό προαρρυθμικό κίνδυνο σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (ειδικά εάν λαμβάνεται με δακτυλίτιδα)—όπου αντενδείκνυται. Η ρανολαζίνη, που χρησιμοποιείται και ως αντιαρρυθμικό φάρμακο στην ΚΜ με καλή αποτελεσματικότητα, δεν ενέχει σημαντικό προαρρυθμικό κίνδυνο, είτε σε φυσιολογικές κοιλίες είτε σε δομικές καρδιακές παθήσεις, ούτε έχει συσχετιστεί με τοξικότητα οργάνων. Ωστόσο, αναμένεται να καταχωρηθεί τόσο στις αμερικανικές όσο και στις ευρωπαϊκές οδηγίες.^{1,2}

Είναι σημαντικό οι κλινικοί καρδιολόγοι να γνωρίζουν και να βοηθούν στη διαχείριση καταστάσεων που μπορεί να επηρεάσουν την ασφάλεια των αντιαρρυθμικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του ασθενούς. Αυτό το σημαντικό σημείο ενισχύθηκε από την πρόσφατη έρευνα για την αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή για την ΚΜ (AIM-AF), η οποία αποκάλυψε ότι ένας σημαντικός αριθμός ηλεκτροφυσιολόγων, τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όσο και την Ευρώπη, δεν συμμορφώνονται με τις κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τα αντιαρρυθμικά φάρμακα οδηγώντας σε κατάχρηση των φαρμάκων και σε κίνδυνο του ασθενούς.²⁴ Η πρόοδος της νόσου, η εμφάνιση επιπλοκών και τα συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την επιλογή της στρατηγικής για έλεγχο ρυθμού, αλλά και την κατηγορία του σκευάσματος (**Πίνακας 2**). Έτσι για παράδειγμα, κατά την παρακολούθηση του ασθενούς, πρέπει να γίνεται περιοδική αξιολόγηση της αριστερής κοιλίας – μέσω περιοδικών ηλεκτροκαρδιογραφήματων, υπερήχων καρδιάς, κ.λπ. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας IC θα πρέπει να διακόπτονται εάν αναπτυχθεί δομική ή λειτουργική διαταραχή της καρδιάς (συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμίας). Οι αναστολές των διαύλων καλίου θα πρέπει να διακόπτονται σε ασθενείς με συνυπάρχουσες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του torsade de pointes. Τέλος, οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων πρέπει να λαμβά-

νονται υπόψη για τυχόν αλλαγές στη φαρμακοθεραπεία.

Εναλλακτική λύση στα αντιαρρυθμικά φάρμακα για τον έλεγχο του ρυθμού στην ΚΜ είναι η κατάλυση με καθετήρα. Πρόκειται για επεμβατική μέθοδο που έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια τόσο στις αμερικανικές όσο και στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.^{1,2,25} Η κατάλυση συνιστάται πλέον ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από αποτυχία (ή δυσανεξία) τουλάχιστον ενός αντιαρρυθμικού φαρμάκου κατηγορίας I ή III, αν και οι ασθενείς μπορούν να την επιλέξουν πριν από τα αντιαρρυθμικά φάρμακα.¹ Οι επιδράσεις της κατάλυσης στην καρδιά δεν είναι αναστρέψιμες και η μακροπρόθεσμη (π.χ. δεκαετίες) έκβαση (τόσο ο έλεγχος του ρυθμού όσο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες) δεν είναι ακόμη γνωστή, σε αντίθεση με τα αντιαρρυθμικά σκευάσματα. Ωστόσο, πολλές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατάλυση με καθετήρα παρέχει μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου υποτροπής της συμπτωματικής ΚΜ και ως εκ τούτου καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία - τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα.²⁶⁻³³ Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως ασθενείς με ΚΜ και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης,^{32,33} η κατάλυση έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κατάλυση προτιμάται πλέον έναντι των αντιαρρυθμικών φαρμάκων ως αρχική θεραπεία ελέγχου του ρυθμού.^{1,25} Ωστόσο, συνοδεύεται από όλους τους κινδύνους που ενέχει μια επεμβατική πράξη.

Σημαντικό είναι ο κλινικός καρδιολόγος να έχει υπόψη τα εξής: 1) τα πραγματικά ποσοστά απαλλαγής από την υποτροπιάζουσα ΚΜ στις μελέτες κατάλυσης είναι αβέβαια, καθώς σε πολύ λίγους ασθενείς έχει χρησιμοποιηθεί συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για τεκμηρίωση και αρκετές μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση έχουν αποκαλύψει μια αύξηση στο ποσοστό των ασυμπτωματικών επεισοδίων ΚΜ μετά την επέμβαση. 2) Οι περισσότερες από τις μελέτες που συνέκριναν την κατάλυση έναντι των αντιαρρυθμικών φαρμάκων με πρωταρχικό καταληκτικό σημείο την υποτροπή της ΚΜ έχουν συμπεριλάβει σχετικά μικρό αριθμό ασθενών (π.χ. από 70 έως 300), κυρίως νεαρότερης ηλικίας με παροξυσμική ΚΜ, χαμηλό θρομβοεμβολικό κίν-

δυο και μικρό αριστερό κόλπο²⁶⁻³¹ σε αντίθεση με την ευρύτερη ομάδα ασθενών με ΚΜ που συναντώνται στην κλινική πράξη. Επίσης, σε αυτές τις μελέτες δεν παρέχονται δεδομένα αναφορικά με τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών στις ομάδες κατάλυσης μετά την υποτροπή της ΚΜ. Δηλαδή, πόσοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κατάλυση εκ νέου ή σε πόσους ασθενείς προστέθηκαν αντιαρρυθμικά φάρμακα στη θεραπεία τους μετά την κατάλυση. Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης των περισσότερων μελετών δεν ξεπερνά τα 1-2 χρόνια. Σε μελέτες κατάλυσης με μεγαλύτερη παρακολούθηση, τα ποσοστά υποτροπής στα πέντε χρόνια έχουν πλησιάσει το 50%. 3) Όπως ισχύει και για τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, η κατάλυση δεν είναι απαλλαγμένη από πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην πρόσφατη, μεγάλη μελέτη CABANA,³² ως δυνητικές επιπλοκές καταγράφηκαν το θωρακικό άλγος, η περικαρδιακή συλλογή, ο καρδιακός επιπωματισμός, το έλκος οισοφάγου, η στένωση πνευμονικής φλέβας, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο τραυματισμός του φρενικού νεύρου. Ευτυχώς, η συχνότητα εμφάνισης καθεμίας από αυτές ήταν μικρή και κυμαινόταν από 0,1% έως 2,2%. Στη μελέτη CASTLE AF³³ ως επιπλοκές σε ασθενείς με ΚΜ και καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφηκαν το αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (3,9%), η σπηθάγχη (12,3%), οι κολπικές ταχυαρρυθμίες (34,1%), η λοίμωξη (6,1%), η περικαρδιακή συλλογή (1,7%) και η αιμορραγία (2,8%).

Συμπεράσματα

Η ΚΜ είναι η πιο συχνή ταχυαρρυθμία που συναντάται στην κλινική πράξη και απαιτεί σύνθετη διαχείριση. Η διαχείρισή της περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων, τον έλεγχο συχνότητας, τον έλεγχο ρυθμού, όπου χρειάζεται, και την πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου. Από αυτές τις τέσσερις παραμέτρους, ο έλεγχος ρυθμού είτε με αντιαρρυθμικά φάρμακα είτε με κατάλυση με καθετήρα αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία που πολλοί κλινικοί καρδιολόγοι επιλέγουν να αφήσουν στα χέρια ενός εξειδικευμένου ηλεκτροφυσιολόγου. Απαιτείται μακροχρόνια και στενή παρακολούθηση του ασθενούς με ΚΜ. Υπενθυμίζεται, ωστόσο, ότι οι παρεμβάσεις θα

πρέπει να είναι επιπρόσθετες στις σχετικές «προηγούμενες θεραπείες» για τις οποίες ο θεράπων καρδιολόγος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο επιτήρησης και διαχείρισης στη φροντίδα του ασθενούς και είναι ουσιαστικός συνεργάτης με τον ασθενή και με τυχόν πρόσθετους ειδικούς που εμπλέκονται.

Βιβλιογραφία

1. José A. Joglar, Mina K. Chung, Anastasia L. Armbruster, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1–e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193
2. January CT, Wann S, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):e199–267.
3. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120(9):1501–17.
4. Stock JP. New frontiers in arrhythmias. *Br Heart J* 1971;33(6):809–16.
5. Middeldorp ME, Ariyaratnam J, Lau D, Sanders P. Lifestyle modifications for treatment of atrial fibrillation. *Heart* 2020;106(5):325–32.
6. Boyle TA, Blumenthal RS, Calkins H, Chrispin J, Spragg D. Risk factor modification is an integral part of atrial fibrillation management. *American College of Cardiology*. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/03/22/15/16/risk-factor-modification-is-an-integral-part-of-af-management>. Accessed March 22, 2021.
7. Chung MK, Refaat M, Shen WK, et al. Atrial fibrillation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(14):1689–713.
8. Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace* 2017;19(2):190–225.

9. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders S. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136(6):583–96.
10. Gallagher C, Hendriks JML, Mahajan R, et al. Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14(7):799–809.
11. Sardana M, Doshi RN. Atrial fibrillation: the year of 2021 in review. *J Innov Cardiac Rhythm Manage* 2022;13(1):4847–51.
12. Nguyen BO, Rienstra M, Hobbelt AH, et al. Optimal treatment of underlying conditions improves rhythm control outcome in atrial fibrillation - data from RACE 3. *Am Heart J* 2020;226:235–9.
13. Choi A, Steinberg JS, Mittal S. Upstream treatments for atrial fibrillation. *US Cardiol* 2007;4(1):20–2.
14. Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, Shantsila A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management. *J Hum Hypertens* 2019;33 (12):824–36.
15. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JGM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106(3):331–6.
16. Singh BN. Beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory compounds: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10 (suppl 1):S3–S14.
17. Kowey PR. A review of carvedilol arrhythmia data in clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10(suppl 1):S59–68.
18. Patoulias D, Toumpourleka M, Papadopoulos C, Doumas M. Metaanalysis evaluating the risk of atrial fibrillation with newer antidiabetics across the cardiovascular and renal outcomes trials. *Am J Cardiol* 2021;139:139–41.
19. Granger CB, Mahaffey KW. Preventing atrial fibrillation with treatments for diabetes mellitus. *Circulation* 2020;141(15):1235–7.
20. Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19 (1):130.
21. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology, and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(2):210–7.
22. Fauchier L, Fauchier G, Bisson A, et al. Antidiabetic drugs use and new-onset atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2021;42(suppl 1) [ehab 724.0457].
23. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383(14):1305–16.
24. Camm AJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, et al. AIM-AF: a physician survey in the United States and Europe. *J Am Heart Assoc* 2022;11(6):e023838.
25. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140(2):e125–51.
26. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(21):2634–40.
27. Cosedis NJ, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367(17):1587–95.
28. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311(7):692–700.
29. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384 (4):305–15.
30. Wazi OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384(4):316–24.
31. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryoablation vs antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021;23(7):1033–41.
32. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(13):1261–74.
33. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378(5):417–27.

Νέες θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας

ΘΕΟΔΩΡΑ ΜΠΑΜΠΑΛΗ¹, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΑΛΟΓΕΡΑ²,
ΑΛΚΗΣΤΙΣ-ΕΛΕΝΗ ΚΑΛΕΣΗ³,
ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΧΡΙΜΑΝΙΔΗΣ⁴, ΑΡΙΣΤΗ ΜΠΟΥΛΜΠΟΥ⁵,
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΝΗΣ⁴

¹ Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Ιωαννίνων “Χατζηκώστα”

² Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Ν.Θ.Α
“Η Σωτηρία”

³ Καρδιολογική Κλινική “Τζάνειο”, Γ.Ν.Πειραιά

⁴ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ,
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

⁵ Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Λέξεις ευρετηρίου

δυσλιπιδαιμία, νουκλεϊκά οξέα

Επικοινωνία

Ιωάννης Καχριμανίδης,
Ειδικεύομενος Καρδιολογίας
Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΝΑ
Email: ikaxri@yahoo.gr

Η καρδιαγγειακή νόσος συνιστά τον κυριότερο παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας ανά τον κόσμο, καθώς ευθύνεται για 18.000.000 θανάτους ετησίως.¹

Ο εντυπωσιακός αυτός αριθμός αναμένεται να αυξηθεί εντός της επόμενης δεκαετίας στα πλαίσια του διαρκώς γηράσκοντος πληθυσμού. Παρά τις επαναστατικές προόδους που έχουν σημειωθεί στις μεθόδους διάγνωσης και αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η ανακάλυψη νέων μεθόδων πρόληψης και θεραπείας, τόσο της νόσου όσο και των επιμέρους παραγόντων κινδύνων, αποτελεί αδήριτη ανάγκη.

Η δυσλιπιδαιμία είναι ευρέως αποδεκτή ως ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.² Η διαταραχή στα επίπεδα των λιπιδίων εμπλέκεται στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, ενώ προάγει τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμμετέχοντας στην παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου.³








Οι στατίνες αποτέλεσαν για δεκαετίες το σπουδαιότερο όπλο στη φαρέτρα αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας, καθώς αποτελούν παράγοντες ασφαλείς, αποτελεσματικούς και καλά ανεκτούς στην πλειοψηφία των ασθενών.⁴

Τα τελευταία χρόνια, μελετώνται και τίθενται σταδιακά σε εφαρμογή μια σειρά από θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα (nucleic acid-based therapeutics) με στόχο την πρόληψη και την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων εν γένει.⁵

Η εντυπωσιακή πρόοδος που έχει σημειωθεί στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών προσφέρει τη δυνατότητα εντοπισμού νέων θεραπευτικών στόχων, οι οποίοι δεν δύναται να επιτευχθούν με τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Οι κατηγορίες θεραπειών βασιζόμενων στα νουκλεϊκά οξέα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι οι εξής (**Πίνακας 1**):

Πίνακας 1.
Ανασκόπηση φαρμάκων (δράση, αποτελεσματικότητα, στόχος, δοσολογία, έρευνα)

Φάρμακο	Δράση	Στόχος	Μορφή	Πληθυσμός	Κατηγορία	Δοσολογία	Μελέτες	Στάδιο
Inclisiran	PCSK9 αναστολέας	↓ 50% LDL		- Δυσανεξία σε στατίνες - On top στατίνες - HeFH	siRNA	κάθε 6 μήνες, s.c.	Orion	FDA ✓ EMA/GR ✓
Mipomersen	Apo-B 100 αναστολέας	↓ 30% LDL		- FH	anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο	1/εβδομάδα s.c.	HoFH	FDA ✓ EMA (ηπατοεπικότητα/αύξηση CV συμβαμάτων)
Pelacarsen	Μείωση Lp(a)	↓ 80% Lp(a)		- CVD + Lp(a) > 60mg/dl	anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο	1/μήνα, s.c.	Horizon	Φάση III
Olpasiran	Αναστολή Lp(a)	↓ >80% Lp(a)		- CVD + Lp(a) > 100mg/dl	siRNA	κάθε 3 μήνες, s.c.	Ocean(a) - Dose	Φάση II
Vupanorsen	Μείωση TGs	↓ >60% TGs		- υπερTG + ΣΔ + αυξημένο BMI + στεάτωση	anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο	1/εβδομάδα ή μήνα, s.c.	TRANS-LATE-TIMI 70	Φάση II
Volanesorsen	Apo-C III αναστολή	↓ >50% TGs		- οικογενής χυλομικροναιμία	anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο	1/εβδομάδα s.c.	Approach	FDA pending EMA ✓
Olezarsen	Apo-C III αναστολή	↓ >60% TGs		- οικογενής χυλομικροναιμία - σοβαρή τριγλυκεριδαιμία	anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο	1/μήνα, s.c.	ISIS	Φάση 2,3 FDA ✓ [orphan drug]

Συντομογραφίες: BMI: body mass index – δείκτης μάζας σώματος, CV: cardiovascular – καρδιαγγειακός, CVD: cardiovascular disease – καρδιαγγειακή νόσος, HeFH: Heterozygous familial hypercholesterolemia – ετερόζυγος οικογενής υπερκολληστερολαιμία, FH: familial hypercholesterolemia –οικογενής υπερκολληστερολαιμία, s.c.: subcutaneous – υποδόρια, TG: triglycerides – τριγλυκερίδια, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

1. Συμπληρωματικά ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides, ASOs)

Πρόκειται για σειρά από 13-20 νουκλεϊκά οξέα που συνιστούν ένα ολιγονουκλεοτίδιο, τμήμα DNA ή RNA που συνδέεται με γονίδια και προκαλεί τη «σίγασή» τους.⁶ Η σύνδεση του ASO με το mRNA οδηγεί μέσω μιας σειράς διαδικασιών στην αναστολή της έκφρασής του. Ως προς τη δυσλιπιδαιμία, έχουν ήδη εγκριθεί παράγοντες για τη θεραπεία της οικογενούς χυλομικροναιμίας (volanesorsen), για την Lp(a), για την πρωτεΐνη ANGPTL3, ενώ άλλα βρίσκονται υπό μελέτη.

2. Μόρια RNA σύντομης παρέμβασης (siRNAs)

Πρόκειται για μικρά μόρια RNA (τυπικά 20-25 ολιγονουκλεοτίδια) που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση των γονιδίων. Τα siRNAs είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να συνδέονται με το

mRNA μετά την έκφρασή του, οδηγώντας έτσι στην αποδόμησή του και μη επιτρέποντας τη μετάφρασή του σε λειτουργική πρωτεΐνη, με μεγάλη σταθερότητα σύνδεσης και μακροχρόνια αποτελέσματα.⁷ Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, τα siRNAs βρίσκονται υπό μελέτη στη σειρά ORION (inclisiran).

3. Γενετικές και επιγενετικές θεραπείες - CRISP/Cas9 gene editing

Το CRISP/Cas συνηθιστά ενδοκυττάριο σύστημα, το οποίο παρέχει δυνατότητες για επεξεργασία γονιδίων απευθείας σε επίπεδο DNA. Σε πειραματικές μελέτες έχει ήδη επιτευχθεί η «επιδιόρθωση» γονιδίων που αφορούν τα λιπίδια, και συγκεκριμένα του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PCSK9, με υποσχόμενα αποτελέσματα στο πεδίο των καρδιαγγειακών νοσημάτων.⁸

Στοχεύοντας την LDL

- Inclisiran [Leqvio;Novartis]

Ανήκει στην κατηγορία των siRNAs και δρα καταστέλλοντας την ενδοκυττάρια μετάφραση του PCSK9 mRNA εντός των ηπατοκυττάρων μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της LDL \approx 50%. Χορηγείται με υποδόρια έγχυση κάθε έξι μήνες. Στις μητρικές μελέτες χρησιμοποιήθηκε η δόση των 300 mg. Η διαθέσιμη εμπορική μορφή είναι των 284 mg. Το 2021 έλαβε έγκριση από τον FDA και τον EMA σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στις στατίνες, που έχουν ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία καθώς και σε κλινικά σημαντική αθηροσκληρωτική νόσο που απαιτείται περαιτέρω μείωση των επιπέδων της LDL, επιπρόσθετα της θεραπείας με στατίνη. Η έγκριση ήρθε μέσα από το πρόγραμμα των μελετών ORION, με πιο πρόσφατη την ORION-11.⁹

Είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα, ενταγμένο στο αναθεωρημένο πρωτόκολλο για την δυσλιπιδαιμία του 2023 στην κατηγορία των PCSK9 αναστολέων. Έχει μηδενική συμμετοχή και είναι νοσοκομειακό σκεύασμα που απαιτεί έγκριση από τον ΕΟΠΠΥ. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κυρίως την τοπική δερματική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης και σε μικρότερη συχνότητα κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, οσφυαλγία, βρογχίτιδα και λοιμώξεις από το ανώτερο αναπνευστικό. Σε λιγότερο από 2,6% έχουν ανιχνευτεί αντισώματα έναντι του φαρμάκου, χωρίς να επηρεάζεται η φαρμακοκινητική.⁹

Σε μια πολύ πρόσφατη ανάλυση από τους Wright et.al¹⁰ επτά μελετών ORION, σε \approx 3500 ασθενείς με μέση διάρκεια θεραπείας τα 2,8 έτη (>80% είχαν κλινικά σημαντική αθηροσκληρωτική νόσο και >90% λάμβαναν στατίνη), οι σχετιζόμενες με την θεραπεία επείγουσες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διάφεραν σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo) στο πρώτο 1,5 έτος παρακολούθησης. Πιο ειδικά, δεν διέφεραν οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό, το νεφρικό και το μυϊκό σύστημα.

- CiVi007

Είναι ένα τρίτης γενιάς AsO. Δρα και αυτό

έναντι του PCSK9 mRNA μειώνοντας την παραγωγή της πρωτεΐνης PCSK9 και κατ' επέκταση την υδρόλυση των διαθέσιμων LDL υποδοχέων. Συνεπώς η κυκλοφορούσα LDL δεσμεύεται περισσότερο και ενδοκυτταρώνεται από τα ηπατοκύτταρα και μάλιστα η δράση αυτή διαρκεί περισσότερο σε σχέση με τις στατίνες. Το μόριο είναι υπό εξέλιξη, ενώ δοκιμάζεται και η από του στόματος μορφή εκτός από την υποδόρια. Δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας καθώς είναι σε μελέτη φάσης 2a. [NCT04164888]

Στοχεύοντας την απολιποπρωτεΐνη Β (APO-B)

- Mipomersen [Kynamro;Ionis]

Ανήκει στην κατηγορία των AsOs. Καταστέλλει την παραγωγή της apoB 100, η οποία εκφράζεται στα ηπατοκύτταρα και είναι το βασικό δομικό στοιχείο της VLDL και κατ' επέκταση της LDL. Χορηγείται υποδόρια μία φορά την εβδομάδα, στην δόση των 200 mg και μειώνει την LDL \approx 30%.

Ελαβε έγκριση από τον FDA το 2013 σε ασθενείς με οικογενή υπερλιπιδαιμία.¹¹ Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η τοπική δερματική αντίδραση, η κόπωση, η πυρεξία, οι μυαλγίες και αρθραλγίες. Η εμφάνιση όμως ηπατοτοξικότητας κατά το πρώτο εξάμηνο της θεραπείας οδήγησε τον FDA να εκδόσει Black Box warning, ενώ ο EMA δεν ενέκρινε τη χορήγηση του φαρμάκου λαμβάνοντας υπόψιν και δεδομένα σχετικά με την αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹²

Στοχεύοντας την LP(A)

Περίπου το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού έχουν αυξημένη τιμή Lp(a), δηλαδή >50 mg/dl, και αυτό σχετίζεται με δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Έως τούδε, μόνο οι αναστολείς PCSK9 έχουν έγκριση για μείωση της Lp(a) (25-30%). Τα νουκλειικά οξέα δεν έχουν ακόμα έγκριση, όμως τρία μόρια είναι πολύ πιθανό να λάβουν καθώς βρίσκονται σε μελέτες φάσης 2 και 3.

- Pelacarsen (Novartis/Ionis)

Ανήκει στην κατηγορία των AsOs. Δρα ανα-

στέλλοντας εκλεκτικά την παραγωγή της apo(a), στοχεύοντας στο LPA mRNA. Το φάρμακο είναι DNA μονής αλύσου (single-stranded) και συνδέεται με το συνθετικό N-Acetylgalactosamine (GalNAc), το οποίο έχει υποδοχεία στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων. Μία μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και Lp(a) >60mg/dl, έδειξε τη μέγιστη μείωση κατά 80% στην δόση 20 mg κάθε εβδομάδα.¹³ Η μελέτη HORIZON (NCT04023552) σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και Lp(a) ≥ 70 ή ≥ 90 mg/dL, είναι φάσης 3, θα μελετήσει την επίδραση του φαρμάκου στην καρδιαγγειακή έκβαση και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2025. Μέχρις στιγμής τα δεδομένα είναι λίγα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η τοπική δερματική αντίδραση, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, πονοκέφαλος, κόπωση και λοιμώξεις του ουροποιητικού. Δεν έχουν καταγραφεί παρενέργειες όσον αφορά το ήπαρ, τα νεφρά και τα αιμοπετάλια.

- Olpasiran (Amgen)

Ανήκει στα siRNAs. Δρα αναστέλλοντας εκλεκτικά την μεταγραφή του LPA mRNA και κατ'επέκταση μειώνει την παραγωγή της Lp(a). Μπορεί να μειώσει την τιμή της Lp(a) έως 80% για έξι μήνες μετά από μονήρη χορήγηση.¹⁴

Τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 2 "OCEAN(a)-DOSE ανακοινώθηκαν τον Νοέμβριο του 2022 στο ΑΗΑ και έδειξαν μείωση της Lp(a) κατά 95% σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και μέση τιμή Lp(a) 260,3 nmol/l (104 mg/dl).¹⁵ Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η τοπική αντίδραση και η κεφαλαλγία. Δεν κατεγράφη διαφορά όσον αφορά τη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, την εμφάνιση διαβήτη, νευροπάθειας ή θρομβοπενίας. Συνολικά και στο σκέλος του φαρμάκου και του placebo, το ποσοστό παρενεργειών ήταν <3%.

- LY3819469 (Lepodisiran; Eli Lilly)

Ανήκει στα siRNAs. Η μελέτη NCT05565742 είναι φάσης 2 και θα ολοκληρωθεί το 2024. Εξετάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του μορίου σε ασθενείς με αυξημένη τιμή

Lp(a) και σταθεροποιημένη καρδιαγγειακή νόσο.

- SLN360 – Zerlasiran (Silence Therapeutics)

Το μόριο αυτό είναι σε πιο πρώιμο στάδιο μελέτης. Ανήκει στην κατηγορία των siRNAs. Δρα συνδεόμενο με το N-acetyl-galactosamine (GalNAc) ημιμόριο. Με τη σειρά του, αυτό το σύμπλεγμα συνδέεται με τον ασιαλογλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα που εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα. Με αυτό τον τρόπο το SLN360 συνδέεται και αποδομεί το αγγελιοφόρο RNA που παράγει την apo(a) και κατ'επέκταση την Lp(a). Στη μελέτη φάσης 1 APOLLO¹⁶ φάνηκε μείωση της Lp(a) >90% στις δόσεις των 300 mg και 600 mg. Η εταιρεία, ανακοίνωσε πρόσφατα δεδομένα από την εν εξελίξει μελέτη φάσης 2 «ALPACAR-360», στις 36 εβδομάδες [σε 178 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και Lp(a) ≥ 125 nmol/L (μέση τιμή 215 nmol/L)]. Τόσο στην δόση των 300 mg sc. κάθε 16 ή 24 εβδομάδες, όσο και στην δόση των 450 mg κάθε 24 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μείωση της Lp(a) >90% χωρίς νέες αναφορές για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μελέτη θα ολοκληρωθεί στις 60 εβδομάδες.

Στοχεύοντας τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες

Μια σύγχρονη θεωρία στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης πρεσβεύει ότι το αθηρογόνο φορτίο της χαμηλής HDL σχετίζεται με την συνεξαρτώμενη αντιστρόφως ανάλογη αύξηση των καταλοίπων χοληστερόλης (remnant cholesterol).¹⁷ Ως κατάλοιπο, ορίζεται η χοληστερόλη που εμπεριέχεται σε όλες τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, δηλαδή στα κυλομικά, στην VLDL και την IDL (ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες).

Οι πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες είναι μεγαλύτερες σε μέγεθος από την LDL και μεταφέρουν 5-20 φορές μεγαλύτερο φορτίο χοληστερόλης. Η λιποπρωτεϊνική και η ηπατική λιπίση διασπά τα τριγλυκερίδια αυτών των λιποπρωτεϊνών. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζονται λιποπρωτεΐνες μικρότερες, αλλά με πιο πυκνό φορτίο χοληστερόλης, οι οποίες συσσωρεύονται

στα αφρώδη κύτταρα του ενδοθηλίου και επάγουν τον σχηματισμό πλακών. Η μελέτη LURIC έδειξε ότι τα μειωμένα επίπεδα ηπατικής λιπάσης, η οποία αφαιρεί τα τριγλυκερίδια από την IDL, σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹⁸ Διάφορα γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων (APOA5, APOC3 και TRIB1)¹⁹ είναι υπό μελέτη.

Δύο από αυτά μελετώνται ως πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι, με βάση την τεχνολογία των νουκλειϊκών οξέων: angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) και απολιποπρωτεΐνη C3 (apoC3). Η ANGPTL3, εκφράζεται και εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα, σχετίζεται με την λιπόλυση και την κάθαρση των καταλοίπων χοληστερόλης από τα τριγλυκερίδια, μέσω της αναστρέψιμης αναστολής της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (συνεπώς δεν παράγονται οι μικρές-πυκνές λιποπρωτεΐνες).

Γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με μη λειτουργικό γονίδιο της ANGPTL3 (loss of function mutations), έχουν εξαιρετικά πολύ μικρή συγκέντρωση όλων των λιποπρωτεϊνών και μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.²⁰ Η απολιποπρωτεΐνη C3 (apoC3) βρίσκεται κυρίως στις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες και αναστέλλει την λιποπρωτεϊνική λιπάση. επίσης, αυξάνει την πρόσληψη και την υδρόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών από τους υποδοχείς LDL, από τα ηπατοκύτταρα. Ο μηχανισμός αυτός είναι η βάση της θεωρίας ότι η αναστολή της apoC3 μπορεί να μειώσει τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η μείωση των τριγλυκεριδίων δεν αποτελεί πρωταρχικό στόχο κατά την διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρά ταύτα, μια πρόσφατη συμφωνία ειδικών²¹, σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο, ορίζει ότι σε ασθενείς με εμμένουσα υπερτριγλυκεριδαίμια (>150 mg/dl) παρά τις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, πρέπει να χορηγηθούν τα διαθέσιμα φάρμακα (στατίνες, φιμπράτες, icosapent ethyl). Υπάρχουν τέσσερις RNA-θεραπείες υπό μελέτη.

- Vupanorsen (IONIS ANGPTL3-LRX/ AKCEA-ANGPTL3-LRX/ISIS 703802)
Το Vupanorsen είναι δεύτερης γενιάς AsO, που

στοχεύει εκλεκτικά στο ANGPTL3 mRNA και συνδέεται με το GalNac. Μελετάται η υποδόρια άπαξ χορήγηση κάθε εβδομάδα ή μήνα. Μειώνει τα τριγλυκερίδια >60%.

Εχει δημοσιευτεί μια μελέτη φάσης 1, η οποία έδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης ANGPTL3, της VLDL, της non-HDL, των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης, από 65-80%.²² Σε μια μελέτη φάσης 2, σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαίμια, σακχαρώδη διαβήτη, ηπατική στεάτωση και BMI 27-40 kg/m², έδειξε μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 53% και των επιπέδων της ANGPTL3 κατά 62%.²³ Στην μελέτη TRANSLATE-TIMI 70, η χορήγηση του φαρμάκου κάθε μήνα, σε δόσεις 80-320 mg σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενη μείωση της non-HDL (≈22%) και των τριγλυκεριδίων (≈ 50%). Η επίδραση στην LDL και της apoB είναι πιο μικρή (≈10%).²⁴ Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις πρωτόλειες μελέτες ήταν η τοπική δερματική αντίδραση και ο πονοκέφαλος. Τα αποτελέσματα ασφαλείας της TRANSLATE-TIMI 70, έδειξαν ότι δεν επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία, όμως αυξάνεται η τιμή των τρανσαμινασών >3 φορές και η ηπατική στεάτωση, δοσοεξαρτώμενα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την μικρή επίδραση στην τιμή της LDL, οδήγησε την Pfizer να ανακοινώσει την επιστροφή του υπό μελέτη φαρμάκου στην εταιρεία IONIS.

• ARO-ANG3

Ανήκει στην κατηγορία των siRNAs. Αναστέλλει εκλεκτικά την μετάφραση του ANGPTL3 mRNA στα ηπατοκύτταρα. Μελετάται η χορήγηση μια φορά το μήνα. Δεδομένα από μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές (AROANG1001) έδειξαν ότι τη μείωση της πρωτεΐνης ANGPTL3 (45% -78%) 85 μέρες μετά την δόση. Η μείωση των τριγλυκεριδίων είναι 34% έως 54% και της non-HDL-C 18% έως 29% και είναι δοσοεξαρτώμενη.²⁵

Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι η τοπική δερματική αντίδραση, η κεφαλαλγία και οι λοιμώξεις από το ανώτερο αναπνευστικό. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ηπατική λειτουργία.²⁵

- Volanesorsen (Waylivra; Akcea Therapeutics Ireland Ltd)

Είναι δεύτερης γενιάς AsO και αναστέλλει εκλεκτικά την σύνθεση της apoC3. Φαίνεται ότι μειώνει τα τριγλυκερίδια $\approx 53\%$.²³ Έλαβε έγκριση από τον EMA για την θεραπεία της οικογενούς χυλομικροναϊμίας το 2019, ενώ εκκρεμεί η έγκριση από τον FDA.

Η μελέτη φάσης 3 APPROACH σε ασθενείς με οικογενή υπερχυλομικροναϊμία έδειξε μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 77% και την apoC κατά 80% τον τρίτο μήνα χορήγησης.²⁶ Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η μελέτη φάσης 3 COMPASS σε ασθενείς με μη οικογενή χυλομικροναϊμία.²⁷ Τα αποτελέσματα της μελέτης OLE, στην οποία εντάχθηκαν οι ασθενείς της μελέτης APPROACH και θα εκτιμήσει την μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου, δεν έχουν ακόμα ανακοινωθεί. Έχει καταγραφεί αύξηση της τιμής LDL σχεδόν 100%, όμως δεν αυξήθηκε η τιμή της apoB, συνεπώς η μετρούμενη LDL εν τέλει είναι πολύ χαμηλή. Πρέπει να συνεκτιμάται συχνά αυτή η παράμετρος και πιθανά να χρειάζεται συγχορήγηση με στατίνη. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να σχετίζονται άμεσα με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

Η πιο συχνή παρενέργεια είναι η ήπια τοπική δερματική αντίδραση σε υψηλό ποσοστό (61% στη μελέτη APPROACH). Η πιο σοβαρή παρενέργεια ήταν η εμφάνιση σοβαρής θρομβοπενίας (σε δύο ασθενείς στην μελέτη APPROACH). επίσης, έχει καταγραφεί παροδική αύξηση της CRP και κοιλιακό άλγος.

- Olezarsen (Ionis)

Είναι εξελιγμένη μορφή του volanesorsen και αναστέλλει εκλεκτικά την σύνθεση της apoC3. Μειώνει τα τριγλυκερίδια $\approx 60\%$ με μηνιαία χορήγηση. Θεωρείται πιο αποτελεσματικό και ασφαλές μόριο αφού σε μελέτες φάσης 1 και 2a κατεγράφη μείωση της apoC3 κατά 92% και των τριγλυκεριδίων κατά 77%, ενώ μόνο ένας ασθενής ανέφερε τοπική δερματική αντίδραση και δεν αναφέρθηκαν επεισόδια θρομβοπενίας.²⁸ Μελετάται σε πληθυσμούς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία και οικογενή χυλομικροναϊμία σε μελέτες φάσης 2 και 3²⁹ αλλά και σε

ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο και μέτρια τριγλυκεριδαιμία³⁰ χωρίς όμως να περιλαμβάνονται στα καταληκτικά σημεία καρδιαγγειακά συμβάματα. Στις 15 Φεβρουαρίου 2024 έλαβε αποδοχή από τον FDA ως ορφανό φάρμακο (ορφανά ονομάζονται τα φάρμακα που αφορούν <200.000 ασθενείς στην Αμερική την στιγμή της έγκρισης) για την θεραπεία των ασθενών με Οικογενή Χυλομικροναϊμία και υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας.

- ARO-APOC3 (Arrowhead Pharmaceuticals Inc.)

Είναι siRNA και καταστέλλει εκλεκτικά την έκφραση της apoC3 στο ήπαρ καθώς κάνει σύζευξη με το GalNAc το οποίο συνδέεται με τον ηπατικό υποδοχέα ASGPR. Οι εν εξελίξει μελέτες δείχνουν σημαντική μείωση της apoC3, με μηνιαία χορήγηση.

Σε μελέτη φάσης 1, που συμπεριελήφθησαν και ασθενείς με οικογενή χυλομικροναϊμία, φάνηκε ότι το φάρμακο μειώνει την apoC3 κατά 60%-90%, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και τα τριγλυκερίδια κατά 72% έως και οκτώ εβδομάδες μετά από δις χορήγηση.³¹ Εν εξελίξει είναι η μελέτη φάσης 3 PALISADE [(NCT05089084)] σε ασθενείς με οικογενή χυλομικροναϊμία, η μελέτη φάσης 2 SHASTA-2 [NCT04720534] σε ασθενείς με σοβαρή τριγλυκεριδαιμία και η μελέτη φάσης 2 MUIR [NCT04998201] σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία.

Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου τα δεδομένα είναι λίγα. Υπάρχουν σποραδικές αναφορές για επεισόδια τοπικής δερματικής αντίδρασης, κεφαλαλγίας, λοίμωξης από το ανώτερο αναπνευστικό και αύξησης της ALT.³²

Συζήτηση

Ενώ οι έως τώρα ευρέως χρησιμοποιούμενες υπολιπιδαιμικές θεραπείες δρουν μέσω αναστολής της ενεργότητας ορισμένων ενζύμων όπως η HMG-CoA ρεδοουκτάση ενδοκυττάρια ή μέσω αντισωμάτων που στοχεύουν στην PCSK9 της κυκλοφορίας, οι βασιζόμενες σε νουκλεϊκά οξέα θεραπείες αποτελούν μια καινοτόμο προσέγγιση

για τη μείωση των επιπέδων κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών καθώς η δράση τους έγκειται στην αναστολή της παράγωγής αυτών στο ηπατοκύτταρο. Οι βασιζόμενες σε νουκλεοτίδια θεραπείες περιλαμβάνουν τη χρήση χημικά τροποποιημένων ολιγονουκλεοτιδίων ως μονόκλιωνα μόρια RNA, συμπληρωματικά αγγελιοφόρων RNA μορίων (antisense oligonucleotides – ASO), ή ως δίκλιωνα μικρά παρεμβαλλόμενα RNA μόρια (SiRNA).

Οι δομικές διαφορές μεταξύ των ASO και SiRNA έγκεινται στο ότι τα πρώτα αποτελούν μονόκλιωνα ενώ τα δεύτερα δίκλιωνα, μη κωδικοποιητικά μόρια. Στην πράξη το γεγονός ότι είναι δίκλιωνα προσδίδει στο SiRNA μεγαλύτερη σταθερότητα στις in-vitro μελέτες, κάνοντας το να μοιάζει πιο δελεαστικό. Ωστόσο, στις in-vivo μελέτες και κλινικές εφαρμογές καθιστά πιο περίπλοκη τη δράση του, καθώς η δίκλιωνα δομή του μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση δράσεων εκτός στόχου μειώνοντας δυνητικά την αποτελεσματικότητά του.

Επιχειρώντας μια σύγκριση ανάμεσα στις υπολιπιδαιμικές θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα και συγκεκριμένα με PCSK9i και στις θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα θα πρέπει να επισημάνουμε αρχικά ότι η δράση των πρώτων είναι εξωκυττάρια και αφορά στη σύνδεση με εξωκυττάρια πρωτεΐνες (ένζυμα, υποδοχείς, πρωτεΐνες σηματοδότησης), τροποποιώντας τη δράση τους ή απενεργοποιώντας τους, ενώ των δεύτερων ενδοκυττάρια και περιλαμβάνει την σύνδεση τους με συγκεκριμένο ενδοκυττάριο mRNA μόριο, εμποδίζοντας έτσι τη μετάφραση της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης.¹ Η απομάκρυνση από την κυκλοφορία για τους μεν PCSK9i επιτυγχάνεται κυρίως μέσω σύνδεσης με την PCSK9 αλλά και μέσω πρωτεόλυσης, με χρόνο ημιζωής από 11 έως 17 ημέρες², ενώ για τα RNA μόρια μέσω αποδόμησης από ένδο- και έξω-νουκλεάσες και νεφρικής απέκκρισης³, με πολύ μικρό χρόνο ημιζωής (< 1 ώρας) σε ό,τι αφορά στην απέκκριση από την κυκλοφορία, με την απομάκρυνση τους από το ηπατοκύτταρο να απαιτεί ωστόσο κάποιες εβδομάδες. Οι PCSK9i έχει φανεί ότι μπορεί να παρουσιάσουν φαινόμενα «αντοχής» στη θεραπεία, μέσω ανάπτυξης

αυτοαντισωμάτων που μειώνουν τη δράση τους, ενώ για τις RNA θεραπείες δεν έχει βρεθεί κάτι αντίστοιχο. Τέλος, σε ότι αφορά στο κόστος και στην πολυπλοκότητα παραγωγής τους, αυτά είναι πολύ υψηλότερα στην κατηγορία των PCSK9i, ενώ η αποτελεσματικότητα στη μείωση της LDL χοληστερόλης είναι παρόμοια για τους δύο τύπους θεραπειών.⁴

Παρά το γεγονός ότι η μέχρι τώρα εμπειρία μας με τις RNA θεραπείες προβάλλει την υψηλή ειδικότητα και τη μειωμένη συχνότητα χορήγησης των παραπάνω φαρμάκων, οι προκλήσεις παραμένουν. Ζητήματα όπως η επίτευξη αυξημένης σταθερότητας και η μείωση των εκτός στόχου δράσεων και των συμπτωμάτων δίκλη κοινού κρουολογήματος που σχετίζονται με τις συγκεκριμένες θεραπείες θα πρέπει να επιλυθούν. Ο μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών που λαμβάνουν χώρα αυτό το διάστημα σχετικά με την αναζήτηση καινούργιων θεραπειών βασιζόμενων στο RNA, υποδεικνύουν ότι πρόκειται για ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο που αναμένεται να βρει εφαρμογή και σε άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις. Ήδη αυτή τη στιγμή βρίσκει ευρεία κλινική εφαρμογή στη θεραπεία της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη το βασιζόμενο σε SiRNA patisiran.

Δεδομένου ότι πρόκειται για θεραπείες με πολύ υψηλό κόστος κατανοεί κανείς ότι η εφαρμογή τους απαιτεί μια προσεκτική ανάλυση κόστους – οφέλους για την επιλογή των ασθενών εκείνων που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από αυτές τις θεραπείες. Θα πρέπει σε αυτό το πλαίσιο να ληφθεί υπόψη το υψηλό μακροπρόθεσμο κόστος με το οποίο επιφορτίζονται τα συστήματα υγείας για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών (στεφανιαία νόσος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια) των ανεπαρκώς θεραπευθέντων ασθενών, που παραμένουν εκτός στόχου με τις υφιστάμενες υπολιπιδαιμικές θεραπείες.

Προς αυτή την κατεύθυνση θα πρέπει να στοχεύσουν και οι μελλοντικές κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, έως τώρα στο επίκεντρο των περισσότερων κλινικών μελετών βρισκόταν η αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων θεραπειών ως προς την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων χωρίς να έχει μελετηθεί το καρδιαγγει-

ακό όφελος από τις συγκεκριμένες θεραπείες. Μια πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών από τις μελέτες ORION 9, 10 και 11, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο ή ισοδύναμο αυτής υπό μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης, φαίνεται να δείχνει οφέλη και σε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου και μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων. Θα πρέπει ωστόσο να ακολουθήσουν περισσότερες κλινικές μελέτες που θα επικεντρωθούν στην αποτελεσματικότητα των RNA θεραπειών στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων.

Συμπεράσματα

Αν και η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας με στατίνη μόνο ή και συνδυαστικά με εξετιμίμη αποτελεί την τυπική αγωγή στους ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, συχνά δεν επιτυγχάνονται οι στόχοι της LDL-C βάσει των σκορ καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, οι στατίνες δε συμπεριλαμβάνονται στη θεραπευτική μας φάρμακα στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα Lp(a) καθώς και σε αυτούς, οι οποίοι επανειλημμένα παρουσιάζουν δυσανεξία σε οποιαδήποτε δόση ή τύπο.³³

Οι νεότερες θεραπείες, που στοχεύουν σε μόρια mRNA και παρεμβαίνουν στη σύνθεση πρωτεϊνών, όπως η proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9), η apolipoprotein CIII και angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), έχουν αποδείξει την ικανότητα τους να μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό.^{34,35}

Περισσότερα στοιχεία έχουμε για το inclisiran, το οποίο έχει λάβει έγκριση χορήγησης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και επιτυγχάνει σημαντική μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων PCSK-9 και LDL-C, όταν χορηγείται δύο φορές ετησίως. Η υψηλή αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με τη μικρή συχνότητα χορήγησης το καθιστά ως μια ιδιαίτερα ελκυστική επιλογή. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί το καρδιαγγειακό όφελος για τους ασθενείς και αναμένουμε δεδομένα επ' αυτού από τις μελέτες ORION-4 και VICTORION-2.³⁶

Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα του συνόλου των μελετών που έχουν διεξαχθεί ως σήμερα

είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών και στα επόμενα χρόνια ενδεχομένως το πεδίο της υπολιπιδαιμικής αγωγής να διευρυνθεί εντυπωσιακά.

Βιβλιογραφία

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European heart journal*. 2022;43(8):716-99.
2. Du Z, Qin Y. Dyslipidemia and Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Existing Challenges, and New Opportunities for Management Strategies. *J Clin Med*. 2023;12
3. Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(6):e051121189015.
4. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746-53.
5. Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, Most P, Paneni F, Lüscher TF. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *European heart journal*. 2020;41(40):3884-99.
6. Scoles DR, Minikel EV, Pulst SM. Antisense oligonucleotides: A primer. *Neurol Genet*. 2019;5(2):e323.
7. Alshaer W, Zureigat H, Al Karaki A, Al-Kadash A, Gharaibeh L, Hatmal MM, et al. siRNA: Mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches. *Eur J Pharmacol*. 2021;905:174178.
8. Chadwick AC, Musunuru K. Treatment of Dyslipidemia Using CRISPR/Cas9 Genome Editing. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(7):32.
9. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507–19.
10. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Dec 12;82(24):2251-2261. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.007>.
11. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs*. 2019;79(7):751–66. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>.
12. European Medicines Agency. Kynamro. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kynamro>.
13. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med*. 2022;28(1):96–103. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01634-w>.
14. Koren MJ, Moriarty PM, Neutel J, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Single-dose Amg 890, a Novel siRNA Targeting Lp (a), in Healthy Subjects and Subjects With Elevated Lp (a). *Circulation*. 2020;142(Suppl_3):A13951.
15. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. for the OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators*. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 387:1855-1864
16. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA*. 2022;327(17):1679-1687. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>.
17. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>.
18. Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber ME, et al. LDL triglycerides, hepatic lipase activity, and coronary artery disease: an epidemiologic and Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2019;282:37–44. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.024
19. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345–52. doi.org/10.1038/ng.2795.
20. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2220–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002926>.
21. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.011>.
22. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377(3):222–32. doi.org/10.1056/NEJMoa1701329
23. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients

- with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J.* 2020;00(40):1–10. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa689.
24. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation.* Vol 145, Issue 18, 3 May 2022; p1377-1386 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266>
 25. Watts G, Schwabe C, Scott R, et al. RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: phase 1 basket trial cohorts. *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2216-2223. doi: 10.1038/s41591-023-02494-2.
 26. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>.
 27. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. on behalf of the COMPASS study group. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):264–75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00046-2).
 28. Alexander VJ, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J.* 2019;40:2785–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz209>.
 29. Ionis Pharmaceuticals, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ISIS 678354 administered subcutaneously to patients with severe hypertriglyceridemia. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05079919>.
 30. Tardif J, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2022; 00(14):1–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab820>.
 31. Schwabe C, Scott R, Sullivan D, et al. RNA interference targeting apolipoprotein C-III with ARO-APOC3 in healthy volunteers' mimics lipid and lipoprotein findings seen in subjects with inherited apolipoprotein C-III deficiency. *Eur H J.* 2020;41(Suppl 2):ehaa946–3330.
 32. Clifton P, Sullivan D, Baker J, et al. First results of RNA interference against apolipoprotein C3 as a treatment for Chylomicronemia. *J Clin Lipidol.* 2020;14(4):594. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.078>
 33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020 Jan 1;41(1):111–88.
 34. Kim K, Choi SH. A New Modality in Dyslipidemia Treatment: Antisense Oligonucleotide Therapy. *J Lipid Atheroscler.* 2022;11(3):250.
 35. Blom DJ, Marais AD, Moodley R, Van Der Merwe N, Van Tonder A, Raal FJ. RNA-based therapy in the management of lipid disorders: a review. *Lipids Health Dis.* 2022 Dec;21(1):41.
 36. Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA Silencing in the Management of Dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 Nov;23(11):69.

Διαδερμική επιδιόρθωση ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας εκφυλιστικής αιτιολογίας με την χρήση της 4ης γενιάς συσκευής Mitra-Clip XTW

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΧΑΛΑΠΑΣ¹, ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ²,
ΜΑΖΕΝ ΧΟΥΡΗ³, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ⁴,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ⁵

¹ Τμήμα Επεμβατικής καρδιολογίας και Δομικών Καρδιοπαθειών,
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

² Εργαστήριο Ηχοκαρδιολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

³ Καρδιοχειρουργική κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

⁴ Αναισθησιολογικός τομέας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

⁵ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
ΓΝΑ Ιπποκράτειο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου

Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, διαδερμική
επιδιόρθωση, 4ης γενιάς σύστημα MitraClip G4 XTW

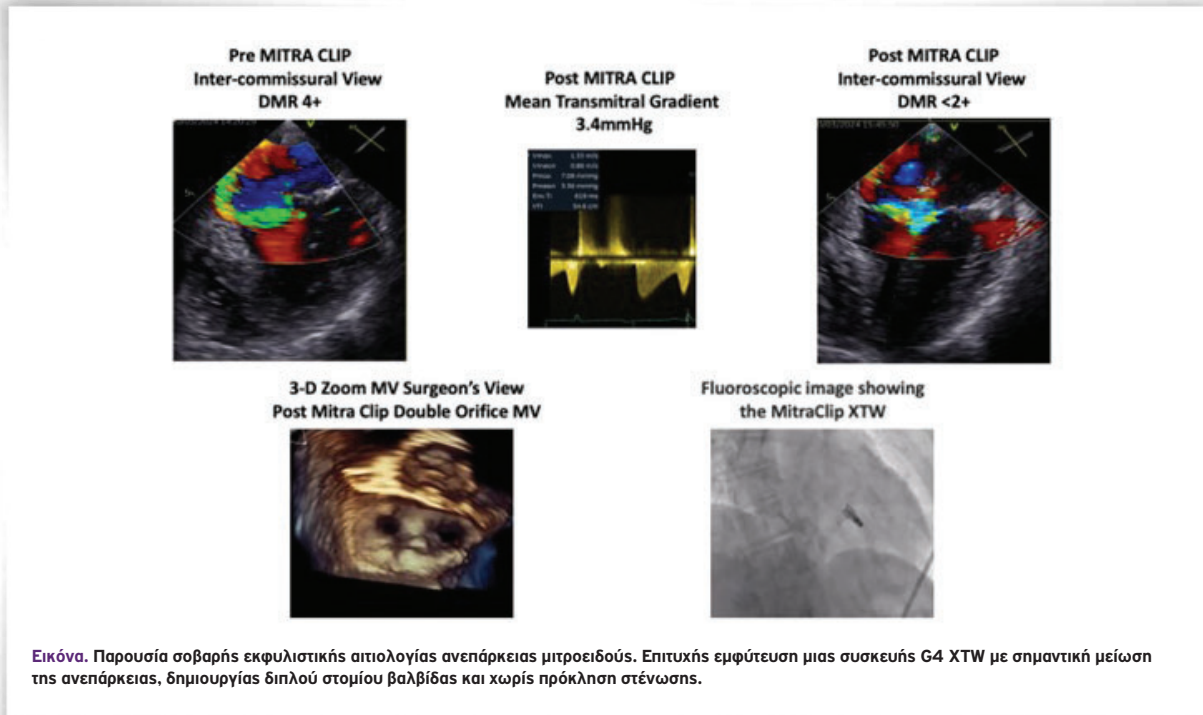
Επικοινωνία

Αντώνιος Γ. Χαλαπάς, MD, PHD, FESC
Επεμβατικός Καρδιολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Διευθυντής Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου και Τμήματος
Βαλβιδοπαθειών
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Αθηνών
Mob. 6973388762, Email: ahalapas@gmail.com

Η σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς (MR) σε ηλικίες μεγαλύτερες των 75 ετών συνιστά τη 2η βαλβιδοπάθεια στην Ευρώπη με επίπτωση άνω του 10%. Με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και τη γήρανση του πληθυσμού η εκφυλιστική αιτιολογία MR (DMR) είναι η πιο συχνή. Η αιτιολογία της DMR χαρακτηρίζεται από ετερογένεια με την ινο-ελαστική ανεπάρκεια να συνιστά τον κυριότερο μηχανισμό στις προχωρημένες ηλικίες. Στην DMR αν και η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την θεραπεία εκλογής με εξαιρετικά αποτελέσματα, ωστόσο εφαρμόζεται < 50% των περιπτώσεων λόγω του ιδιαίτερα απαγορευτικού υψηλού χειρουργικού κινδύνου.¹ Παραθέτουμε ένα ενδιαφέρον περιστατικό DMR σε ασθενή με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς διακαθετηριακά (TEER) με την χρήση της 4ης γενιάς Mitra-Clip G4 XTW, (Abbott Vascular, USA).

Παρουσίαση Περιστατικού

Καυκάσια γυναίκα 86 ετών (BSA 1,65m²), με σοβαρή DMR προσήλθε με συμπτώματα αδυναμίας και δύσπνοιας σε ελάχιστη προσπάθεια (NYHA III-IV) και προοδευτική επιδείνωση κατά τους τελευταίους 6 μήνες. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ανέδειξε σοβαρή DMR (3-4+, 3D-Vena Contracta Area 0,7cm²) λόγω πρόπτωσης του P2 τμήματος της οπίσθιας γλωκίνας (Carpentier τύπου II). Η αριστερή κοιλία είναι με οριακά επηρεασμένη απόδοση και κλάσμα εξώθησης που εκτιμάται σε 50-55%. Η συστολική πίεση της πνευμονικής υπολογίζεται σε 40mmHg. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μικρού βαθμού ανεπάρκειας τριγλώχινας βαλβίδας και μικρή προς μέτρια διάταση αριστερού κόλπου. Η στεφανιογραφία που διενεργήθηκε στα πλαίσια του προ-επεμβατικού ελέγχου απέκλεισε την παρουσία σημαντικής αθηρωματικής νόσου. Εκ του λοιπού ιστορικού περιγράφονται: αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μετρίου βαθμού στένωση καρωτιδίων (50%), υποθυρεοειδισ-



Εικόνα. Παρουσία σοβαρής εκφυλιστικής αιτιολογίας ανεπάρκειας μιτροειδούς. Επιτυχής εμφύτευση μιας συσκευής G4 XTW με σημαντική μείωση της ανεπάρκειας, δημιουργίας διπλού στομίου βαλβίδας και χωρίς πρόκληση στένωσης.

σμός (Θυρεοειδίτιδα Hashimoto), ελκώδης κολίτιδα (σε ύφεση) και ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 45ml/min). Το Log. Euro-SCORE-I υπολογίστηκε σε 27,36%, το Euro-SCORE-II σε 11,32% και το STS morbidity/mortality score σε 11,7%. Η επιδεινούμενη κλινική εικόνα της ασθενούς αποδόθηκε στην σοβαρή DMR. Βάση των παραπάνω και λόγω του υψηλού κινδύνου της κλασικής χειρουργικής αντιμετώπισης σε υπερήλικα ασθενή, αποφασίσθηκε από την ομάδα καρδιάς του νοσοκομείου μας ως πλέον πρόσφορη και λιγότερο επεμβατική η TEER με το σύστημα Mitra-Clip (Abbott Vascular, USA).

Η επέμβαση πραγματοποιήθηκε στην υβριδική χειρουργική αίθουσα υπό άσηπτες συνθήκες, γενική αναισθησία, συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφική καθοδήγηση. Αποκτήθηκε πρόσβαση από τη δεξιά κοινή μηριαία φλέβα με θηκάρι 6F και ακολούθως ένα μακρύ θηκάρι τύπου SLO 8F (St. Jude Medical Inc., US) προωθήθηκε στον δεξιό κόλπο. Υπό διοισοφάγειο καθοδήγηση πραγματοποιήθηκε παρακέντηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στην περιοχή

του ωοειδούς βοθρίου με βελόνα τύπου Brockenbrough (BRK, Abbott Vascular, USA) και οδηγό σύρμα «Safe-Sept» (135cm, 0.014inch). Χορηγήθηκε αντιθρομβωτική αγωγή με ηπαρίνη. Ένα σύρμα Amplatz Extra-Stiff (260cm, 0.035inch) προωθήθηκε στην άνω αριστερή πνευμονική φλέβα. Ακολούθως το θηκάρι τύπου SLO αφαιρέθηκε και μετά από διαδοχικές προδιαστολές της μηριαίας φλέβας ο οδηγός καθετήρας 22-24F (steerable guide catheter, SGC) προωθήθηκε δια του μεσοκοιλιακού διαφράγματος εντός (2-3cm) του αριστερού κόλπου. Οι αιμοδυναμικές καταγραφές ανέδειξαν: LA V 35mmHg (mean 17mmHg). Μετά την αφαίρεση του Amplatz Extra-Stiff σύρματος, προωθήθηκε στον αριστερό κόλπο ένα Mitra-Clip G4 XTW (Abbott Vascular, USA) και καθοδηγήθηκε στο στόμιο της μιτροειδούς και συγκεκριμένα στην περιοχή A2-P2. Μετά από διαδοχικές προσπάθειες τελικά έλαβε χώρα η επιτυχής πρόσδεση των γλωχίνων με ταυτόχρονη ικανοποιητική απομείωση της DMR σε $\leq 2+$ και των πιέσεων αριστερού κόλπου LA V 22mmHg (mean 12mmHg). Ως εκ τούτου αποφασίσθηκε η περαιώση της επέμβασης (χρόνος επέμβασης 119 λεπτά) (**Εικόνα**).

Ακολούθησε η αφαίρεση του οδηγού συστήματος και του οδηγού καθετήρα και αιμόσταση της μηριαίας φλέβας έγινε με ράμμα δίκην «8». Η επέμβαση πραγματοποιήθηκε με την κάλυψη ηπαρίνης (ACT 250-300s) και προηγούμενη χορήγηση ενδοφλέβιας χημειοπροφύλαξης. Η ασθενής αποσωληνώθηκε με το πέρας της επέμβασης και μεταφέρθηκε σε καρδιολογική μονάδα αιμοδυναμικά σταθερή χωρίς πρόβλημα από το σημείο παρακέντησης, ή άλλες μείζονες επιπλοκές (VARC-3). Τη 2η μετεπεμβατική ημέρα η ασθενής παρουσίασε επεισόδιο παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς φαρμακευτικά. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα που πραγματοποιήθηκε επιβεβαίωσε τη σταθερή θέση του Mitra-Clip με παρουσία μικρής προς μέτριας υπολειπόμενης MR χωρίς στένωση. Η μετέπειτα πορεία ήταν ανεπίπλεκτη και η ασθενής έλαβε εξιτήριο την 3η μεταεπεμβατική ημέρα σε πολύ καλή κλινική κατάσταση (υπό Salospir 100mg και κλοπιδογρέλη 75mg) και με προγραμματισμό για επανεκτίμηση εντός 30 ημερών.

Συζήτηση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες συστάσεις η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική DMR και αποδεκτό χειρουργικό κίνδυνο.¹ Η παρουσία: επηρεασμένου κλάσματος εξώθησης ($\leq 60\%$), αυξημένης τελοσυστολικής διαμέτρου αριστερής κοιλίας ($\geq 40\text{mm}$), αυξημένων διαστάσεων αριστερού κόλπου ($\geq 60\text{mL/m}^2$ ή $\geq 55\text{mm}$), σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης (SPAP $> 50\text{mmHg}$) και κολπικής μαρμαρυγής συσχετίζονται με κακή πρόγνωση και ως εκ τούτου συνιστούν λόγο παρέμβασης ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων. Επί απουσίας των άνω κριτηρίων, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή DMR, η παρακολούθηση (watch & wait) αποτελεί μια ασφαλή στρατηγική. Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο παρέμβασης, η χειρουργική επιδιόρθωση της DMR πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή.

Δεδομένα τυχαίοποιημένων μελετών (RCTs) ανέδειξαν το προγνωστικό όφελος της TEER

στην περίπτωσης της λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς (FMR). Αντίθετα για την DMR τα δεδομένα είναι προς το παρόν περιορισμένα. Η EVEREST II που συνέκρινε την TEER με τη χειρουργική αντιμετώπιση σε μικρό ποσοστό ασθενών με DMR έδειξε ασφάλεια και περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Έτσι, βάση των παραπάνω, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την TEER με ένδειξη Class II για την αντιμετώπιση της DMR εφόσον αναφερόμαστε σε ανεγχείρητους ή υψηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς.¹ Πρόσφατα δεδομένα μητρώων 4-ετίας από πραγματικούς πληθυσμούς περιγράφουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης μετά από συνδυασμό μέγιστης φαρμακευτικής αγωγής με TEER σε DMR συγκριτικά με τη μονή φαρμακευτική αγωγή (49+6 vs. 37+3%, $p < 0,0001$).² Επίσης, δεδομένα του STS/ACC TVT registry (19.088 ασθενείς) για μεμονωμένα κριτήρια ή σοβαρή DMR (μέση ηλικία 82 έτη και STS mortality risk score 4,6%) ανέδειξε ικανά ποσοστά επιτυχούς εμφύτευσης (88,9%) με ταυτόχρονη σημαντική απομείωση της MR (88,9% $\leq 2+$).³ Επιπρόσθετα, η μελέτη EXPAND G4 που συμπεριέλαβε 1.164 FMR και DMR ασθενείς περιγράφει εξαιρετικά ποσοστά επιτυχούς εμφύτευσης (98%) με ταυτόχρονη σημαντική ελάττωση της MR (98% $\leq 2+$), και η CLASP IID με τη χρήση του συστήματος PASCAL (Edwards) ανέδειξε ανάλογα του Mitra-Clip ενθαρρυντικά αποτελέσματα.^{4,5} Η αποτελεσματικότητα της TEER για ασθενείς υψηλού και μέσου χειρουργικού κινδύνου διερευνώνται με RCTs όπως είναι: η MITRA-HR (NCT03271762) και η REPAIR-MR (NCT04198870).

Με το παρόν περιστατικό αναδεικνύουμε το ρόλο της TEER ως μια θεραπευτική παρέμβαση για υψηλού κινδύνου ασθενείς με σοβαρή DMR προσφέροντας μια αποδεκτή μείωση του βαθμού της ανεπάρκειας με χαμηλή περιεπεμβατική νοσηρότητα και θνητότητα.

Βιβλιογραφία

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. ESC/EACTS Scientific Document Group. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
2. Benfari G, Sorajja P, Pedrazzini G, et al. Association of transcatheter edge-to-edge repair with improved survival in older patients with severe, symptomatic degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2022 May 1;43(17):1626-1635. doi: 10.1093/eurheartj/ehab910.
3. P. Sorajja, S. Vemulapalli, T. Feldman, et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT registry report. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2315-2327
4. Kar S, von Bardeleben RS, Rottbauer W, et al. Contemporary Outcomes Following Transcatheter Edge-to-Edge Repair: 1-Year Results From the EXPAND Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023 Mar 13;16(5):589-602. doi: 10.1016/j.jcin.2023.01.010.
5. Zahr F, Smith RL, Gillam LD, et al. One-Year Outcomes From the CLASP IID Randomized Trial for Degenerative Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023 Oct 26:S1936-8798(23)01358-4. doi: 10.1016/j.jcin.2023.10.002.

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

Πάνος Βάρδας

Καθηγητής Καρδιολογίας

Πρ. Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας



“ Το μέλλον της Ιατρικής και επιμέρους της Καρδιολογίας είναι συνυφασμένο με τις τεχνολογικές εξελίξεις ”

Ο Καθηγητής Πάνος Βάρδας θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως ο μεγάλος οραματιστής της Καρδιολογίας στην Ελλάδα. Ξεκινώντας από το μηδέν, με έμπνευση και πολλή δουλειά, κατάφερε να ανελιχθεί σε όλες τις στρατηγικές επιστημονικές θέσεις στην Ελλάδα και το εξωτερικό, με αποκορύφωμα την προεδρία, το 2010, της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Ανάμεσα στα άλλα, διατέλεσε Καθηγητής Καρδιολογίας και Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, ιδρύοντας την καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Υπήρξε Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αρρυθμιών και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC).

Τα τελευταία χρόνια ο Καθηγητής Πάνος Βάρδας διευθύνει στις Βρυξέλλες το γραφείο της ESC, με κύριο αντικείμενο την ανάπτυξη καινοτόμων ακαδημαϊκών συνεργασιών στον καρδιολογικό τομέα και είναι ο Συντονιστής του Καρδιολογικού και Καρδιοχειρουργικού Τομέα του Ομίλου «ΥΓΕΙΑ».

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ ΣΤΟΥΣ: ΗΛΙΑ ΣΑΝΙΔΑ, ΓΙΩΡΓΟ ΛΙΓΝΟ



Ο καθηγητής Βάρδας πρόεδρος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, Βαρκελώνη 2014, με τους Καθηγητές Jeroen Bax, Michel Komajda, Magdi Yacoub.

- Διατελέσατε Πρόεδρος της ΕΚΕ το διάστημα 2000-2001. Ποιες ήταν οι τότε συνθήκες στον τομέα της Καρδιαγγειακής Ιατρικής και ποιοι ήταν οι κύριοι στόχοι κατά τη θητεία σας;

«Στην περίοδο της προεδρίας μου, η καρδιαγγειακή ιατρική σημείωνε μία από τις ουσιαστικότερες εξελίξεις στην ιστορία της. Δύο εξαιρετικής σημασίας πεδία, αυτό της στεφανιαίας νόσου, αλλά και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, προσεγγίζονταν με εξαιρετικά νέες θεραπευτικές λύσεις. Μιλώ για την αγγειοπλαστική και τα ενδοαυτικά

stents, αλλά οπωσδήποτε και για τους εμφυτευμένους απινιδωτές. Πράγματι, οι προηγούμενες καινοτομίες, μαζί με τις στατίνες και τα αντιαιμοπεταλιακά, όπως η κλοπιδογρέλη, είχαν ξεκινήσει τη διαδρομή τους, στην δεκαετία 1990-2000.

Ο π ο σ δ ή π ο τ ε , όμως στους καιρούς της προεδρίας μου, η αισιοδοξία των εξελίξεων ήταν διάχυτη παντού: στους ασθενείς, τους ιατρούς και οπωσδήποτε στην σχετική βιομηχανία. Νιώθω τυχερός που υπήρξα πρόεδρος σε μία περίοδο ιδιαίτερης ανάπτυξης της καρδιαγγειακής ιατρικής.

Οι κύριοι στόχοι της προεδρίας μου ταυτίζονται με το

“ Το 2001, στην μέση της προεδρίας μου, διέγινωσα ότι η Ελληνική Καρδιολογική Κοινότητα είχε ανάγκη ένα ποιοτικό αγγλόφωνο περιοδικό που θα έκανε γνωστότερη διεθνώς την καρδιολογία της χώρας μας. ”

στρατηγικό μου όραμα: συγκεκριμένα τη Μεγάλη Ελληνική Καρδιολογία, αναπτυγμένη σε όλες τις περιοχές της χώρας μας και οπωσδήποτε διεθνώς αναγνωρίσιμη.

Με βάση αυτή την στρατηγική σκέψη εργάστηκα ακατάπαυστα για τα ακόλουθα:

- α. Να αναπτυχθεί η καρδιολογία και καρδιοχειρουργική, όχι μόνο της Αθήνας, αλλά επίσης της Κρήτης και επέκεινα της υπόλοιπης Ελλάδας
- β. Να δω Έλληνες καρδιολόγους, κυρίως νέους, να συμμετέχουν στις δραστηριότητες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (π.χ. Working Groups, Associations)
- γ. Να ισχυροποιήσω την προσωπική μου θέση μέσα στους πυρήνες αποφάσεων της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και
- δ. Να δημιουργήσω ένα νέο αγγλόφωνο περιοδικό, το “Hellenic Journal of Cardiology”, ανεξάρτητο από την υπάρχουσα “Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση”, που θα στόχευε με την ποιότητα του να συμπεριληφθεί στην σχετική βάση PubMed της Αμερικανικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης. Πέρα από τα προηγούμενα, σταθερή στρατηγική μου προτεραιότητα υπήρξε η ουσιαστικότητα, σε όλες τις δραστηριότητες της εταιρείας μας».

- Ως ο πρώτος editor της αγγλικής έκδοσης του περιοδικού «Hellenic Journal of Cardiology» και εμπνευστής του, θυμάστε τις τότε συνθήκες και τη στόχευση που είχατε;

«Θα ήθελα με εξαιρετική ταπεινότητα και ευγένεια να επισημάνω ότι υπήρξα όντως ο εμπνευστής αλλά παράλληλα και ο δημιουργός του περιοδικού. Το νέο περιοδικό δημιουργήθηκε αποκλειστικά στην κλινική μας στην Κρήτη, ουσιαστικά με την βοήθεια των μελών όλης της κλινικής και οπωσδήποτε του κ. Ηρακλή Μαυράκη και κ. Philip Lees.

Πάντοτε στην καριέρα μου έθετα υψηλούς στόχους. Θεωρώ τον εαυτό μου Entrepreneur. Τότε, το έτος 2001 στην μέση της προεδρίας μου, διέγνωσα ότι η Ελληνική Καρδιολογική Κοινότητα είχε ανάγκη ένα ποιοτικό αγγλόφωνο περιοδικό που θα έκανε γνωστότερη διεθνώς την καρδιολογία της χώρας μας. Παράλληλα, πολλές ελληνικές εργασίες θα είχαν την ευκαιρία καταχώρησης στην βάση δεδομένων PubMed και μέλητης από διεθνές ακροατήριο.

Πολύ απλά, οι συγγραφείς θα είχαν αυτόματα

τεράστιο κέρδος στο βιογραφικό τους σημείωμα. Οι δημοσιεύσεις τους θα ήταν πλέον κτήματα με αξία.

Όταν ανακοίνωσα την απόφασή μου στο Διοικητικό Συμβούλιο της εταιρείας, όπως συνήθως συμβαίνει στην Ελλάδα, υπήρξε απαισιοδοξία και κοντόφθαλμη όραση. Δεν επιθυμώ να αναφέρω ονόματα και σιχομουθίες. Ανέλαβα την προσπάθεια με πάθος, ως δημιουργός και Founding Editor αυτού του νέου περιοδικού.

Οπωσδήποτε, αυτό το νέο δημιούργημα είχε νέους κωδικούς αριθμούς έκδοσης (ISSN κ.λπ.) και έπρεπε να πληροί τα λεπτομερή προαπαιτούμενα ώστε να είναι επιτυχής τρία χρόνια αργότερα η αίτησή μας προς την National Library of Medicine, National Institute of Health, Bethesda, USA. Εργαστήκαμε ακάματα και συστηματικά. Γνωρίζαμε ότι κάθε αντίστοιχη αίτηση, υποβαλλόταν σε εξαντλητική αξιολόγηση. Υποβάλαμε την αίτησή μας στο τέλος Οκτωβρίου 2004. Όταν λάβαμε το email της θετικής απάντησης, στις 22 Φεβρουαρίου 2005, η στιγμή ήταν καταλυτική. Ανείπωτη ευτυχία! Πετύχαμε με την πρώτη προσπάθεια αυτό που για πολλές εταιρείες και εκδότες ήταν όνειρο δεκαετιών.

Αργότερα περάσαμε στην δεύτερη επιτυχή προσπάθεια, για να επιτύχουμε ένα αξιοπρεπές παράγοντα σημασίας (Impact Factor).

Συμπερασματικά στοχεύσαμε υψηλά, εμείς, η Καρδιολογική Κλινική της Κρήτης, μόνοι και αβοήθητοι, και πετύχαμε το κάλλιστο. Η σημερινή πολύ ικανοποιητική διαδρομή του περιοδικού, οπωσδήποτε με ικανοποιεί».

- Το 2009 επιτύχατε την εκλογή σας στην προεδρία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, κάτι που αποτέλεσε μέγιστη επιτυχία και τιμή για την Ελληνική Καρδιολογική Κοινότητα. Τι πιστεύετε ότι συντέλεσε στην εκλογή σας και ποια ήταν η εμπειρία σας από τη θητεία αυτή;

«Η εκλογή μου στην Προεδρία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, το 2010, στην καρδιά της οικονομικής κρίσης και της απαξίωσης της χώρας μας, υπήρξε για όλους μας, την οικογένειά μου, την κλινική, την Ελληνική Καρδιολογική κοινότητα και οπωσδήποτε για την ταπεινότητά μου, πράξη δικαίωσης ενός αγώνα υπέρμετρου. Αγώνα που ξεκίνησε το 1992, χωρίς διαλείμματα



Ο Καθηγητής Βάρδας, πρόεδρος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, Βαρκελώνη 2014, στο επίσημο δείπνο του προέδρου με τη σύζυγό του και την κόρη του.

και διακοπές, με θυσίες και κόπους απίστευτους και συνεχή ταξίδια, ξεκινώντας από την Κρήτη και καταλήγοντας στην Κρήτη.

Νομίζω, ότι εκλέχτηκα για πολλούς και συγκεκριμένους λόγους, κυρίως τους εξής:

α. Η ηγετική ομάδα της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας βεβαιώθηκε μέσα από την εμπειρία ετών ότι στο πρόσωπό μου συναντούσε ένα απόλυτα συνεπές και ιδιαίτερα εργατικό επιστήμονα.

β. Προσωπικά, διατηρούσα εξαιρετικό κουράγιο και αφοσίωση στην ιδέα της κατάκτησης της προεδρίας. Απλά, το ήθελα πολύ.

γ. Είχα μία εξαιρετική υποστήριξη από την οικογένειά μου και κυρίως τη σύζυγό μου.

δ. Σεβάστηκα και τίμησα σε όλες τις χώρες τα μέλη

της εταιρείας μας, όλους εκείνους που είχαν το δικαίωμα να αποφασίζουν.

Σήμερα, μετά από συνεχή 32 έτη, εξακολουθώ να συμμετέχω στις δραστηριότητες της εταιρείας μας. Στις Βρυξέλλες υπηρετώ ως επικεφαλής του στρατηγικού σχεδιασμού, στην οντότητα που ως πρόεδρος της ESC δημιούργησα, το ESC European Heart Agency.

Όλα αυτά τα χρόνια η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία είναι το ιδιαίτερο σπίτι μου και ο χώρος έμπνευσής μου. Είμαι ευτυχής για αυτή τη διαδρομή. Ευχαριστώ τον Θεό, που μου έδωσε αυτή την ευκαιρία της συνεχούς επιτυχούς ενασχόλησης».

- Πώς βλέπετε το μέλλον της Καρδιολογίας τα επόμενα χρόνια και ιδιαίτερα στον τομέα της τεχνητής νοημοσύνης και της ψηφιακής καρδιολογίας;

«Το μέλλον της Ιατρικής και επιμέρους της Καρδιολογίας είναι συνυφασμένο με τις τεχνολογικές εξελίξεις.

Η Τεχνητή Νοημοσύνη και επιμέρους η Παραγωγική Τεχνητή Νοημοσύνη, αλλά και άλλα πεδία της ψηφιακής υγείας, όπως τα Digital Twins κ.λπ., θα οδηγήσουν σε καταλυτικές αλλαγές.

Είναι, επομένως, απόλυτα σαφές, ότι οι νέοι καρδιολόγοι χρειάζεται να ασχοληθούν ουσια-

στικά με την Τεχνητή Νοημοσύνη, τα wearables και όλες τις εξελίξεις.

Θεωρώ όμως την καρδιολογία τυχερή ειδικότητα γιατί ευνοείται εξαιρετικά από τις συντελούμενες εξελίξεις».

- Το Networking αποτελεί πλέον αναπόσπαστο τμήμα τόσο του επαγγελματικού όσο και του επιστημονικού χώρου.

Με ποιους τρόπους μπορεί να ενισχυθεί περαιτέρω και ποια οφέλη διακρίνετε;

“ Όλα αυτά τα χρόνια η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία είναι το ιδιαίτερο σπίτι μου και ο χώρος έμπνευσής μου. Είμαι ευτυχής για αυτή τη διαδρομή.

”



Η πρώτη συνάντηση ESC Digital Health, Εσθονία, 2019.

«Το Networking είναι όντως αναπόσπαστο στοιχείο επιτυχίας, στους επαγγελματικούς και επιστημονικούς χώρους. Σήμερα, στην ψηφιακή εποχή, το Networking είναι αναμφίβολα ευκολότερο. Οπωσδήποτε, όμως είναι και ο χαρακτηρισμός και η προσωπικότητα που παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη κάθε δικτύου. Η δικτύωση απαιτεί εξωστρέφεια, ανοιχτούς ορίζοντες στην σκέψη και στις αναζητήσεις, αγάπη για το άγνωστο».

- Η πολύχρονη εμπειρία και η πολύπλευρη επιστημονική σας δραστηριοποίηση είναι σημαντική. Ποια είναι η συμβουλή σας σε κάθε νέο γιατρό και ειδικότερα καρδιολόγο; Πού θα πρέπει να δώσει έμφαση για να έχει μια αξιόλογη επιστημονική παρουσία τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό;

«Κάθε νέος ιατρός χρειάζεται να μοχθήσει για να καταξιωθεί. Οπωσδήποτε, χρειάζεται να αγαπά πολύ το στόχο που θέλει να κατακτήσει. Για μένα η ουσία του χαρακτήρα, η συνέπεια και η εντιμότητα είναι κυρίαρχα στοιχεία μίας αξιό-

πρεπούς επιστημονικής διαδρομής, στη χώρα μας ή πέρα από τη χώρα μας.

Θα κλείσω, ωστόσο, με περίσκεψη και σχετική κατάρτιση.

Δυστυχώς τα παραδείγματα κίβδηλων διαδρομών δεν είναι λίγα στη χώρα μας. Λυπάμαι γιατί η αξιοκρατία υστερεί.

Ας προσπαθήσουμε με κάθε μέσο, να στηρίξουμε κάθε νέα ή νέο συναδέλφο με χαρακτηριστικά ουσιαστικότητας, ήθους, ποιότητας και χαρισματικό γνωσιακό σύνολο. Είναι ευλογία, να υποστηρίζει καλούς ανθρώπους και καλούς επιστήμονες.

Είναι, νομίζω, ευρύτερα γνωστό, ότι καθημερινά, κοπιάζω με τις ταπεινές δυνάμεις μου ώστε να προσφέρω δυνατότητες σε νέους συναδέλφους που θα πάρουν το μικρό και το λίγο, ίσως μίας υποτροφίας, για να αναπτύξουν αργότερα διαδρομές δυσθεώρητες και γόνιμες.

Εμείς ξεκινήσαμε από τα ταπεινά χωριά μας και αξιωθήκαμε μεγάλες στιγμές, γιατί πιστεύουμε στις κλασικές αξίες και τα όνειρά μας είχαν πάθος, κουράγιο και πίστη στους στόχους μας».

Η ΕΚΕ στο ACC 2024 Τα Highlights του συνεδρίου

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΧΡΙΜΑΝΙΔΗΣ
Εκπρόσωπος Ειδικευομένων ΕΚΕ

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACC) πραγματοποίησε το 73ο ετήσιο επιστημονικό συνέδριο στις 6-8 Απριλίου 2024 στην Ατλάντα της Georgia. Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου παρουσιάστηκαν μερικές από τις νεότερες καρδιολογικές μελέτες. Οι κυριότερες είναι οι εξής:

Η EMPACT-MI (NCT04509674) μελέτησε τις επιδράσεις της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ερευνητές αξιολόγησαν εάν η εμπαγλιφλοζίνη θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Οι ασθενείς έλαβαν είτε εμπαγλιφλοζίνη (n=3260) είτε εικονικό φάρμακο (n=3262) για διάμεση περίοδο 17,9 μηνών. Κατά την παρακολούθηση, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Η BALANCE (NCT04568434) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του olezarsen σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) στη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων νηστείας (TG). Συνολικά 66 ασθενείς με σύνδρομο οικογενούς χυλομικροναιμίας (FCS) έλαβαν είτε olezarsen (n=43) είτε εικονικό φάρμακο (n=23). Στην ομάδα του olezarsen, 21 ασθενείς έλαβαν δόσεις 50mg και 22 ασθενείς έλαβαν δόσεις 80mg. Η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή των TG στους έξι μήνες χρησίμευσε ως μέτρο του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου. Στην ομάδα των 80mg olezarsen, αυτή η αλλαγή ήταν στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα των 50mg δεν ήταν. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με οικογενενή χυλομικροναιμία, το olezarsen μπορεί να αντιπροσωπεύει μια νέα θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων TG στο πλάσμα.

Η Bridge-TIMI 73a (NCT05355402) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του olezarsen με το εικονικό φάρμακο στη μεί-

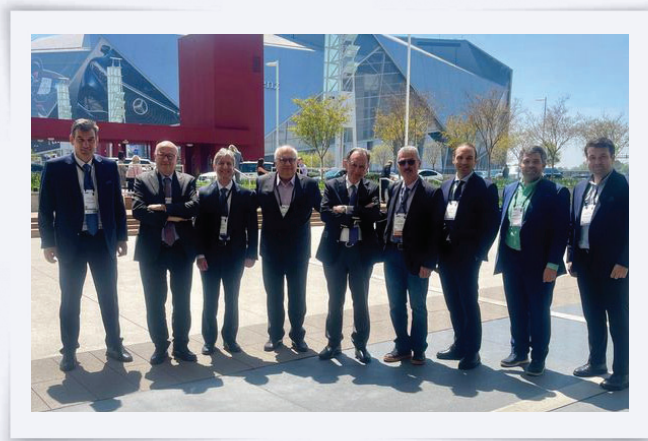


ωση των επιπέδων TG σε μέτρια ή σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία. Συνολικά 154 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία έλαβαν είτε olezarsen είτε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν olezarsen έλαβαν είτε δόση 50mg είτε δόση 80mg. Η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή των επιπέδων TG νηστείας στους έξι μήνες χρησίμευσε ως μέτρο του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου. Σε ασθενείς με κυρίως μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, το olezarsen μείωσε σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

H SMART (NCT04722250) μελέτησε ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτής και μικρό αορτικό δακτύλιο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVI). Συνολικά 716 ασθενείς υποβλήθηκαν σε TAVI είτε με αυτοδιαστελλόμενη υπερδακτυλιοειδή βαλβίδα είτε με

βαλβίδα διαστελλόμενη με μπαλόνι. Στους 12 μήνες, η αυτοδιαστελλόμενη υπερδακτυλιοειδής βαλβίδα δεν ήταν κατώτερη από την διαστελλόμενη με μπαλόνι βαλβίδα, με βάση τα κλινικά αποτελέσματα. Η αυτοδιαστελλόμενη βαλβίδα ήταν επίσης ανώτερη σε σχέση με τη δυσλειτουργία της βιοπροσθετικής βαλβίδας για 12 μήνες.

H STEP-HFrEF DM (NCT04916470) διερεύνησε τις επιδράσεις της σεμαγλουτίδης στην σχετιζόμενη με την παχυσαρκία καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και διαβήτη τύπου 2. Οι ερευνητές τυχαιοποίησαν 616 ενήλικες ασθενείς με HFpEF και παχυσαρκία για να λάβουν είτε μία φορά την εβδομάδα σεμαγλουτίδη (n = 310) είτε εικονικό φάρμακο (n = 306). Οι ασθενείς που έλαβαν σεμαγλουτίδη έδειξαν μεγαλύτερη αλλαγή στις κλινικές συνοπτικές βαθμολογίες του ερωτηματολογίου καρδιομυοπά-



θειας του Κάνσας Σίπι (KCCQ) στις 52 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η σεμαγλουτίδη συσχετίστηκε επίσης με μεγαλύτερη αλλαγή στο σωματικό βάρος από το εικονικό φάρμακο.

H DanShock (NCT01633502) αξιολόγησε την ικανότητα της συσκευής κοιλιακής υποβοήθησης Impella CP να μειώσει το θάνατο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η Impella CP είναι μια αξονική αντλία ροής με καθετήρα που αντλεί αίμα απευθείας από την αριστερή κοιλία στην κυκλοφορία. Είναι σε θέση να παρέχει 3.5L / min (περίπου το 75% μιας φυσιολογικής καρδιακής παροχής). Οι ερευνητές τυχαιοποίησαν 360 ασθενείς να λάβουν μια αντλία μικροαξονικής ροής συν την καθιερωμένης φροντίδας (SOC) (n = 179) ή μόνο SOC (n = 176). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία στις 180 ημέρες. Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία σημειώθηκε σε 82 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα της αντλίας μικροαξονικής ροής + SOC. Στην ομάδα μόνο SOC, θάνατος από οποιαδήποτε αιτία συνέβη σε 103 ασθενείς (58,5%) (αναλογία κινδύνου [HR] 0,74, διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,55 έως 0,00, p=0,04).

H RELIEVE-HF (NCT03499236) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συστήματος διακολλητικής παράκαμψης κύματος V (V-wave interatrial shunt) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένας συνδυασμός θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, ανάγκη συσκευής υποβοήθησης

αριστερής κοιλίας (LVAD)/μεταμόσχευσης καρδιάς, νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια, επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας και αλλαγών στη βαθμολογία KCCQ. Μεταξύ των ασθενών με HFrEF, εκείνοι που έλαβαν τη παράκαμψη παρουσίασαν χειρότερη έκβαση από εκείνους που δεν το έκαναν. Αντίθετα, τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF). Οι ασθενείς με HFpEF που έλαβαν την παράκαμψη εμφάνισαν 55% λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια από εκείνους που δεν το έκαναν.

H TACT-2 (NCT02733185) αξιολόγησε εάν η θεραπεία αποσιδήρωσης θα μπορούσε να μειώσει την επανεμφάνιση καρδιακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 40 εβδομάδες αποσιδήρωσης με βάση το εδετικό δινάτριο και υψηλής δόσης από του στόματος βιταμινών (n=483) ή εικονικού φαρμάκου (n=476). Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η στεφανιαία επαναγγείωση ή η νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη. Στους 48 μήνες παρακολούθησης, δεν υπήρξε σημαντική μείωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία αποσιδήρωσης. Αν και η πρώτη μελέτη TACT έδειξε θετικά αποτελέσματα, η TACT-2 δεν επανέλαβε αυτά τα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, το 32% των ασθενών δεν ολοκλήρωσαν το πλήρες θεραπευτικό σχήμα. Οι ερευνητές εικάζουν επίσης ότι η TACT-2 μπορεί να ήταν αρνητική λόγω της μείωσης των επιπέδων μολύβδου στο αίμα στον πληθυσμό. Είναι ενδιαφέρον ότι τα κριτήρια ένταξης δεν καθόρισαν ένα αρχικό επίπεδο μολύβδου στο αίμα. Επιπλέον, η εμφάνιση νεότερων διαβητικών παραγόντων κατά την τελευταία δεκαετία μπορεί να συνέβαλε σε αρνητικά ευρήματα TACT-2.

H REDUCE-SWEDEHEART (NCT03278509) αξιολόγησε τη μειωμένη χρήση β αναστολέων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μακροχρόνια θεραπεία με β αναστολείς δεν έχει διε-

ρευνηθεί σε σύγχρονες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Οι ερευνητές τυχαίοποίησαν 5020 ασθενείς είτε σε μακροχρόνια θεραπεία με β αναστολείς (μετοπρολόλη ή δισοπρολόλη) (n=2508) είτε σε καμία θεραπεία με β αναστολείς (n=2512). Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μέσο διάστημα 3,5 ετών. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και το νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο κίνδυνος του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου δεν ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν β αναστολείς από εκείνους που δεν το έκαναν.

Η ULTIMATE-DAPT (NCT03971500) μελέτησε τα αποτελέσματα της μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Οι ερευνητές συνέκριναν τα κλινικά αποτελέσματα του μονού σχήματος με τικαγρελόρη και του συνδυασμού τικαγρελόρης με ασπιρίνη. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν τικαγρελόρη συν ασπιρίνη (n=1700) ή τικαγρελόρη συν εικονικό φάρμακο (n=1700) και παρακολουθήθηκαν για 12 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο υπεροχής ήταν κλινικά σημαντική αιμορραγία (Bleeding Academic Research Consortium [γνωστή ως BARC] τύποι 2, 3 ή 5). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο μη κατωτερότητας ήταν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACCE - καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση του στεντ ή επαναγγείωση των αγγείων-στόχων). Οι ασθενείς που έλαβαν μόνο τικαγρελόρη είχαν χαμηλότερο ποσοστό κλινικά σημαντικής αιμορραγίας από τους ασθενείς που έλαβαν τικαγρελόρη συν ασπιρίνη. Το ποσοστό MACCE ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων.

Η μελέτη DEDICATE-DZHK6 (NCT03112980) είχε ως στόχο να συγκρίνει τα αποτελέσματα της TAVI και της χειρουργικής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας (SAVR) σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου με σοβαρή στένωση



αορτής. Η τυχαίοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας, που διεξήχθη στη Γερμανία σε 38 τοποθεσίες, ανέθεσε στους ασθενείς είτε σε TAVI είτε σε SAVR. Συνολικά συμμετείχαν 1414 ασθενείς, με μέση ηλικία τα 74 έτη και κυρίως χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο. Η κύρια έκβαση, μια σύνθεση θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή θανατηφόρο / μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο στο 1 έτος, έδειξε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα TAVI (5,4%) σε σύγκριση με την ομάδα SAVR (10,0%). Η TAVI κρίθηκε μη κατώτερο από το SAVR όσον αφορά αυτό το αποτέλεσμα (αναλογία κινδύνου 0,53). Επιπλέον, η TAVI επέδειξε χαμηλότερα ποσοστά θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (2,6% έναντι 6,2%) και εγκεφαλικό επεισόδιο (2,9% έναντι 4,7%) σε σύγκριση με το SAVR. Οι περιεπεμβατικές επιπλοκές ήταν ελαφρώς συχνότερες στην ομάδα TAVI. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μεταξύ των ασθενών χαμηλού χειρουργικού κινδύνου με σοβαρή στένωση αορτής, η TAVI είναι εξίσου αποτελεσματικό με τη SAVR όσον αφορά τη σύνθετη έκβαση θανάτου ή εγκεφαλικό επεισόδιο στο 1 έτος.

Η μελέτη PREVENT (NCT02316886) είχε ως στόχο να καθορίσει εάν η εκτέλεση προληπτικής PCI σε ευάλωτες πλάκες που δεν περιορίζουν τη ροή αποδίδει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε σύγκριση με θεραπεία αποκλειστικά βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Η μελέτη διεξήχθη σε 15 ερευνητικά κέντρα σε όλη τη Νότια Κορέα, την Ιαπωνία, την Ταϊβάν και τη Νέα Ζηλανδία και συμμετείχαν 1606 ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς είχαν ευάλωτες στεφανιαίες πλάκες που δεν περιορίζουν τη ροή αναγνωρίστηκαν με τη χρήση ενδοστεφανιαίας απεικόνισης. Οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν είτε PCI συν βέλτιστη ιατρική θεραπεία είτε βέλτιστη ιατρική θεραπεία μόνο. Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 2 ετών, η μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προληπτική PCI εμφάνισαν σημαντικά λιγότερες μείζονες ανεπιθύμητες καρδιακές ενέργειες σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο ιατρική θεραπεία. Συγκεκριμένα, το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιακά αίτια, εμφραγμα μυοκαρδίου από απόφραξη αγγείου - στόχου, επαναγγείωση των αγγείων-στόχων που προκαλούν ισχαιμία, νοσηλεία για ασταθή ή προοδευτική στηθάγχη) εμφανίστηκε μόνο στο 0,4% των ασθενών στην ομάδα PCI σε σύγκριση με το 3,4% στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας. Το όφελος της PCI ήταν συνεπές σε όλες τις συνιστώσες του πρωτεύοντος σύνθετου αποτελέσματος. Επιπλέον, οι σοβαρές κλινικές ή ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων PCI και ιατρικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, υπήρχαν λιγότεροι θάνατοι και εμφράγματα του μυοκαρδίου στην ομάδα PCI σε σύγκριση με την ομάδα ιατρικής θεραπείας στο σημάδι των 2 ετών. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η προληπτική PCI μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάματα που προκύπτουν από ευάλωτες πλάκες υψηλού κινδύνου που δεν περιορίζουν τη ροή. Τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της εξέτασης της PCI ως θεραπευτικής επιλογής για τέτοιες πλάκες, επεκτείνοντας ενδεχομένως τις ενδείξεις για PCI στη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου.

Η ORBITA-COSMIC (NCT04892537) στόχευε στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συσκευής σύγκλεισης στεφανιαίου κόλπου (Coronary Sinus Reducer) στη μείωση των συμπτωμάτων στηθάγχης και στη βελτίωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Διεξήχθη σε έξι νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου η διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 61 ασθενείς. Οι συμμετέχοντες έλαβαν είτε CSR είτε εικονικό φάρμακο και υποβλήθηκαν σε διάφορες αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας αιμάτωσης με δοκιμασία στρες με αδενosίνη και παρακολούθηση συμπτωμάτων μέσω εφαρμογής smartphone για περίοδο 6 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συσκευή CSR δεν βελτίωσε τη διατοικωματική αιμάτωση του μυοκαρδίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η συσκευή CSR μείωσε σημαντικά τον αριθμό των καθημερινών επεισοδίων στηθάγχης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόλο που υπήρξαν δύο επεισόδια εμβολισμού CSR, δεν σημειώθηκαν επεισόδια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή θάνατοι σε καμία ομάδα. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ενώ η συσκευή CSR μπορεί να μην βελτιώσει την αιμάτωση του μυοκαρδίου, ανακουφίζει αποτελεσματικά τα συμπτώματα στηθάγχης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Έτσι, η συσκευή CSR θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια πρόσθετη αντιστηθαχική επιλογή για τέτοιους ασθενείς.

Κατά την τελετή λήξης παρουσιάστηκε επίσης το νέο διοικητικό συμβούλιο του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας καθώς και το νέο συμβούλιο εκδοτών του Περιοδικού του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας.

Τέλος, ιδιαίτερα επιτυχημένη ήταν η συμμετοχή των μελών της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρίας στο συνέδριο, με την ομιλία του Αντιπροέδρου, Καθηγητή Κωνσταντίνου Τούτουζα και την προεδρία του απερχόμενου Προέδρου κ. Ιωάννη Κανακάκη να ξεχωρίζουν.

Οι σημαντικότερες μελέτες από το συνέδριο EuroPCR 2024

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΝΟΥΣΟΠΟΥΛΟΣ,
ΓΙΑΝΝΗΣ ΤΣΙΑΦΟΥΤΗΣ

Β' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός
(ΚΟΡΓΙΑΕΝΕΙΟ ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ)

Επικοινωνία

Κωνσταντίνος Μανουσόπουλος
Επεμβατικός Καρδιολόγος
Email: konman7777777@gmail.com

Στο διεθνές συνέδριο επεμβατικής καρδιολογίας EuroPCR 2024 που γίνεται κάθε χρόνο στο Παρίσι παρουσιάστηκαν και φέτος σημαντικά ευρήματα από διάφορες μελέτες στον τομέα των καρδιαγγειακών παθήσεων και επεμβάσεων. Η μελέτη SOLVE-TAVI σε 447 ασθενείς συνέκρινε τις βαλβίδες Sapien3 και EvolutR για καρδιαγγειακά συμβάματα. Βρέθηκε ότι οι αυτοεκπτυσσόμενες και οι εκπτυσσόμενες με μπαλόνι βαλβίδες είναι ισοδύναμες όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε ασθενείς με αορτική στένωση που υποβλήθηκαν σε TAVI.¹

Επιπλέον, στη μελέτη IDEAL-LM, η τοποθέτηση Synergy stent ακολουθούμενη από 4 μήνες διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής συγκρίθηκε με το Xcience stent και 12 μήνες αγωγής. Διενεργήθηκε σε ασθενείς με αγγειοπλαστική μη προστατευμένου στελέχους. Όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα (θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, επαναγγείωση) στα δύο χρόνια παρακολούθησης βρέθηκε ότι το synergy ήταν μη κατώτερο από το Xcience.²

Παράλληλα, η μελέτη BIOASCENDISR συμπεριέλαβε 280 ασθενείς με επαναστένωση του stent και συνέκρινε το φαρμακοεκλυόμενο μπαλόνι με biolimus με φαρμακοεκλυόμενο μπαλόνι με paclitaxel. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο γκρουπ όσον αφορά το late lumen loss (η διαφορά minimum lumen diameter πριν και μετά την τοποθέτηση του φαρμακοεκλυόμενου μπαλονιού).³

Επιπρόσθετα, η μελέτη IRONMAN-II με 518 ασθενείς συνέκρινε τα iron bioresorbable scaffold (IBS) με τα Xcience stent για δύο χρόνια. Τα IBS αποδείχθηκαν μη κατώτερα όσον αφορά το in-segment late lumen loss, quantitative flow ratio και cross-sectional mean flow area, με τις μετρήσεις να γίνονται με OCT.⁴



Στη συνέχεια, η μελέτη DESyne BDS plus συμπεριέλαβε 202 ασθενείς και αφορά το DESyne BDS plus stent που εκλύει 3 φάρμακα (sirolimus, rivaroxaban και argatroban). Η σύγκριση έγινε με τα DESyne (χωρίς rivaroxaban και argatroban). Το αποτέλεσμα έδειξε ότι στο γκρουπ του DESyne BDS plus το target lesion failure ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερο ($p=0,03$) συγκριτικά με το DESynestent γκρουπ.⁵

Ακόμα, η ABILITY DM Global μελέτησε το abluminus DES+ stent σε 3.034 διαβητικούς ασθενείς. Το abluminus DES+ είναι μια ενδοπρόθεση που το sirolimus έχει τοποθετηθεί και στις 2 άκρες του μπαλονιού του stent για να μειώσει την επαναστένωση στις παρυφές του stent. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, abluminus DES+ και Xcience. Τα αποτελέσματα όσον αφορά το target lesion failure (καρδιακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή οδηγούμενη από ισχαιμία επαναγγείωση) ήταν αρνητικά για το νέο stent πιθανώς λόγω του ότι πρόκειται για μια καινούργια υβριδική συσκευή.⁶

Επιπλέον, η μελέτη REC-CAGEFREE II συνέκρινε 1948 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αγγειοπλαστική με φαρμακο-εκλυόμενο μπαλόνι με prasugrel σε de-novo βλάβες ή επαναστενώσεις παλαιού stent. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε stepwise de-escalation διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (1 μήνα ασπιρίνη και τικαγκρελόρη, ακολουθούμενο από 5 μήνες τικαγκρελόρη και τελικά 6 μήνες ασπιρίνη) και σε standard αντιαιμοπεταλιακή (12 μήνες ασπιρίνη

και τικαγκρελόρη). Συμπερασματικά βρέθηκε μη κατωτερότητα του stepwise de-escalation όσον αφορά το θάνατο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την επαναγγείωση και τις αιμορραγίες κατά BARC 3 ή 5. Το stepwise de-escalation γκρουπ παρουσίασε λιγότερες αιμορραγίες κατά BARC 3 ή 5 χωρίς να υστερεί στα ισχαιμικά συμβάντα, δηλαδή θάνατος, AEE, έμφραγμα, επαναγγείωση.⁷

Επιπροσθέτως στη LANDMARK μελέτη συγκρίθηκαν η Myval βαλβίδα με τη Sapien ή Evolut σε 768 ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας. Η μελέτη απέδειξε την μη-κατωτερότητα της Myval στις 30 ημέρες για θάνατο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδια, αιμορραγίες κατά BARC 3, οξεία νεφρική βλάβη, μέτρια ή σοβαρή παραβαλβιδική διαφυγή και ανάγκη τοποθέτησης μόνιμου τεχνητού βηματοδότη.⁸

Τέλος η NOTION-2 μελέτη συνέκρινε την TAVI με τη χειρουργική αντικατάσταση (SAVR) σε 376 ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου και κάτω των 75 ετών με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας (δίπτυχη ή τρίπτυχη). Η TAVI δεν εκπλήρωσε τα κριτήρια μη κατωτερότητας σε σχέση με την SAVR για τα καταληκτικά σημεία (θάνατος από οποιασδήποτε αιτία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επανανοσηλεία). Ο λόγος αυτού του αποτελέσματος ήταν τα περισσότερα συμβάντα στους ασθενείς με δίπτυχη βαλβίδα που τοποθετήθηκε TAVI.⁹ Στους ασθενείς κάτω των 75 ετών σε δίπτυχες βαλβίδες πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των ασθενών.



Βιβλιογραφία

1. Holger Thiele et al Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial *Eur Heart J* 2020 May 21;41(20):1890-1899.
2. Chang Chun Chin et al Optical Coherence Tomography Assessment for Percutaneous Coronary Intervention of the Left Main Artery: IDEAL-LM Trial *JACC Cardiovasc Interv* 2020 Feb 10;13(3):401-402.
3. Yundai Chen et al. Biolimus-coated versus paclitaxel-coated balloons for coronary in-stent restenosis (BIO ASCEND ISR): a randomised, non-inferiority trial *EuroIntervention* 2024 Jul 1;20(13):e806-e817.
4. Lei Song et al Sirolimus-eluting iron bioresorbable scaffold versus cobalt-chromium everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: Rationale and design of the IRONMAN-II trial *Am Heart J* 2024 Jun 4:275:53-61.
5. Abizaid et al. The DESyne BDS Plus RCT: A Randomized Clinical Trial to Assess the Elixir DESyne BDS Plus Drug Eluting Coronary Stent System for the Treatment of de Novo Native Coronary Artery Lesions
6. Matteo Maurina MD et al Randomized clinical trial of ablutimus DES+ sirolimus-eluting stent versus everolimus-eluting DES for percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: An optical coherence tomography study.
7. Chao Gao et al .Randomized evaluation of 5-month Ticagrelor monotherapy after 1-month dual-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with drug-coated balloons: REC-CAGEFREE II trial rationale and design. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Jan 20;24(1):62.
8. Baumbach A et al LANDMARK comparison of early outcomes of newer-generation Myval transcatheter heart valve series with contemporary valves (Sapien and Evolut) in real-world individuals with severe symptomatic native aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. LANDMARK trial investigators. *Lancet.* 2024 Jun 22;403(10445):2695-2708.
9. Jørgensen TH et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Low-Risk Tricuspid or Bicuspid Aortic Stenosis: The NOTION-2 Trial. *Eur Heart J.* 2024 May 15:ehae331.

Κοσμική Αρμονία, Μουσική και Καρδιά

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ¹, ΛΙΝΑ ΤΟΝΙΑ²,
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΠΑΡΜΠΑΤΖΑΣ¹,
ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ³

¹ Α' Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας,
Αγ. Παντελεήμων

² Τμήμα Μουσικής Επιστήμης και Τέχνης,
Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Θεσσαλονίκη

³ Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας

Λέξεις ευρετηρίου

καρδιά, μουσική, τέχνη

Επικοινωνία

Αλέξανδρος Στεφανίδης

Διευθυντής Α' Καρδιολογικού Τμήματος
Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Αγ. Παντελεήμων
Σωκράτους 203, Καλλιθέα, 17673, Αθήνα
Τηλ 6937233658
e-mail: plato203@yahoo.com

Περίληψη

Το παρόν άρθρο ανασκόπησης προσεγγίζει τις ομοιότητες της μη γραμμικής διάταξης φαινομένων του μακρόκοσμου και μικρόκοσμου και τις αναλογίες τους στην τέχνη, με ιδιαίτερη έμφαση στη μουσική. Παράλληλα θίγεται η λειτουργική ανατομία του καρδιακού μυ, με αναφορά στην ελικοειδή διάταξη των μυϊκών του στοιβάδων και στις διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις μέσω νέων τεχνολογιών που βασίζονται σε αυτήν την προσέγγιση. Τέλος, γίνεται αναφορά στην επίδραση της μουσικής στην καρδιαγγειακή φυσιολογία και σε θεραπευτικές προσπάθειες σε κλινικό επίπεδο.

Αναλογίες κοσμικής αρμονίας στον μακρόκοσμο και μικρόκοσμο

Η παραδοσιακή επιστημονική θεώρηση υποστηρίζει την ύπαρξη ενός ορθολογισμού που διέπει τα φαινόμενα, όπως περιγράφεται στο έργο "Τίμαιος" του Πλάτωνα, ο οποίος, υιοθετώντας τις ιδέες του Πυθαγόρα, περιγράφει τον κόσμο ως δημιουργία ενός θεϊκού Τεχνίτη με βάση μαθηματικές αρχές και αρχετυπικές μήτρες. Παρόμοιες απόψεις εκφράστηκαν από τον Κέπλερ τον 17ο αιώνα, ο οποίος υποστήριξε ότι ο Θεός θεωρείται ως μαθηματικός δημιουργός του κόσμου.

Η σύγχρονη επιστήμη αντιμετωπίζει προκλήσεις στην πρόβλεψη φαινομένων μακρόκοσμου και μικρόκοσμου με βάση αιτιοκρατικούς νόμους. Ωστόσο, οι αναλογίες και οι δομές των φυσικών φαινομένων, όπως αυτο-ομοιότητα, μορφοπλαστικές δομές και σπειροειδείς δομές, αποτελούν αντικείμενο μελέτης.

Ο καρδιακός μυς είναι μία απ' αυτές τις δομές, εμφανίζοντας ελικοειδή αρχιτεκτονική, μολονότι κάτι τέτοιο δεν είχε παρατηρηθεί ούτε από τον William Harvey το 1628, του οποίου η αναλυτική περιγραφή του κυκλοφορικού συστήματος αποτελεί μνημειώδες

έργο.¹ Η ελικοειδής διάταξη του καρδιακού μύος, που περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Lower το 1660, αποτελεί παράδειγμα αυτοομοιότητας στη φύση. Ο Francisco Torrent-Guasp αποκάλυψε τη δομική αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου, παρατηρώντας αναλογίες με την φυλογενετική εξέλιξη.² Η χρυσή τομή, όπως ορίστηκε από τον Πυθαγόρα και περιγράφεται από τον Λεονάρντο της Πίζα ή Φιμπονάτσι, επαναλαμβάνεται σε πολλές φυσικές δομές. Οι διαδοχικοί αριθμοί μίας ακολουθίας προκύπτουν από τη συνθήκη ο κάθε νέος αριθμός να προκύπτει από το άθροισμα των δύο προηγούμενων (0, 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, 233 ...). Ο λόγος δύο διαδοχικών αριθμών της ακολουθίας όσο οι αριθμοί μεγαλώνουν προσεγγίζει όλο και περισσότερο το γνωστό "χρυσό λόγο" που είναι ίσος με τον άρρητο αριθμό $\phi = 1,61803...$ ³

Τέχνη και επιστήμη

Η τέχνη και η επιστήμη βασίζονται στην επαγωγική σκέψη και τον πειραματισμό. Κοινά στοιχεία αποτελούν οι αναλογίες, οι σχέσεις συμμετρίας και η παρεμβολή του τυχαίου. Στην αρχιτεκτονική, η χρήση της χρυσής τομής και του χρυσού ελικοειδούς, όπως στον Παρθενώνα, δείχνει την εφαρμογή μαθηματικών αναλογιών. Στη μουσική, οι συνθέτες χρησιμοποιούν ακολουθίες Fibonacci και άλλες μαθηματικές θεωρίες για την οργάνωση των έργων τους. Η τέχνη στοχεύει στην αισθητική και καλαισθησία, ενώ αντανάκλα τη διάνοση και τη συναισθηματική ευφυΐα. Η ανθρώπινη παρέμβαση, η οργάνωση και η δομή είναι απαραίτητες για τη δημιουργία στην τέχνη, όπως και στην επιστήμη.

Η χρήση μαθηματικών στοιχείων, όπως οι αριθμοί Fibonacci και Lucas, είναι χαρακτηριστική στη μουσική πολλών συνθετών, όπως των Bartok, Ligeti, Debussy, Satie και Bach. Αυτά τα στοιχεία εισάγουν ασυμμετρία και δομική οργάνωση στα έργα τους. Ο Ιάννης Ξενάκης, με το έργο "Πιθοπρακτά", τυποποίησε συνθετικές τεχνικές με μαθηματικές αρχές, εφαρμόζοντας θεωρίες όπως της θερμοδυναμικής και της θεωρίας των παιγνίων, για να συνδέσει την τέχνη με την επιστήμη.⁴ Οι αριθμοί Lucas, όπως και οι Fibonacci, επηρεάζουν τη μουσική οργάνωση και

συνδέονται με τον χρυσό αριθμό ϕ , αναδεικνύοντας τις μαθηματικές σχέσεις στη μουσική σύνθεση.

Μουσική σύνθεση και ελικοειδές

Καθώς η σύγχρονη μουσική δημιουργία εξελίσσεται, είναι δεδομένη η τάση των τελευταίων ετών να κλίνει προς την εξερεύνηση της λειτουργίας των ηχοχρωμάτων. Προς αυτή την κατεύθυνση έχουν διατυπωθεί τρόποι παίξιματος των οργάνων εμπλουτίζοντας τις υπάρχουσες παραδοσιακές τεχνικές.

Ως προς την οργάνωση και την καθοδήγηση του ηχοχρώματος μέσα από την μελέτη της ένταξης των σύγχρονων τεχνικών παίξιματος μπορούν να προσδιοριστούν ηχητικά συμβάντα ή ηχητικές μάζες σε περιβάλλον που η περιοδικότητα της επανάληψης των γεγονότων οργανώνεται με την αλληλουχία Fibonacci.

Η όσο το δυνατό καλύτερη προσέγγιση της μυοκαρδιακής ανατομίας και κατ' επέκταση της λειτουργικότητας, αποτελεί το διαρκή στόχο πολλών διαγνωστικών απεικονιστικών τεχνικών σε ό,τι αφορά την ακρίβεια των μετρήσεων τους. Παραδοσιακοί δείκτες, όπως το κλάσμα εξώθησης, εξακολουθούν να παραμένουν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι για την καθ' ημέρα κλινική πράξη, αλλά και για την επικοινωνία πολλών διαφορετικών κλινικών ειδικοτήτων μεταξύ τους.

Νέοι, ωστόσο, δείκτες λειτουργικότητας μυοκαρδίου βασισμένοι στην ελικοειδή αρχιτεκτονική της καρδιάς αρχίζουν να τεκμηριώνουν την κλινική τους αξία (**Πίνακας 1**).

Η συστροφή (twist) και η στρέψη (torsion) της καρδιάς, ως αποτέλεσμα της αντίθετης περιστροφής βάσης και κορυφής κατά τη μυοκαρδιακή σύσπαση, συμβάλλουν στη βέλτιστη καρδιακή λειτουργία. Η συστροφή ορίζεται ως η διαφορά της στροφής της κορυφής και της βάσης της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, ενώ η στρέψη προσαρμόζεται στην απόσταση από τη βάση ως την κορυφή. Η αποσυστροφή συμβαίνει κατά την ισογκοτική χάλαση και την πρώιμη πλήρωση των κοιλιών. Η τεχνική STE (Speckle Tracking Echocardiography) επιτρέπει την εκτίμηση της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου, υπολογίζοντας περιστροφή, συστροφή και στρέψη. Σε ασθενείς

Πίνακας 1	
ΔΕΙΚΤΕΣ	ΟΡΙΣΜΟΣ - ΕΡΜΗΝΕΙΑ
Παραμόρφωση: επιμήκης, ακτινική, περιμετρική (Strain: longitudinal, radial, circumferential)	Η παραμόρφωση του μυοκαρδίου σε σχέση με το αρχικό του μήκος.
Ρυθμός παραμόρφωσης (Strain rate)	Ο στιγμιαίος ρυθμός παραμόρφωσης ανά μονάδα χρόνου.
Περιστροφή (βάσης-κορυφής) (Rotation: basal – apical)	Η γωνία περιστροφής (θ ₀) περί τον επιμήκη άξονα των επιπέδων βάσης/κορυφής της αριστερής κοιλίας
Συστροφή (Twist)	Είναι το αλγεβρικό άθροισμα των γωνιών περιστροφής της κορυφής και της βάσης της ΑΚ σε ισόχρονα διαστήματα (twist angle: φ ₀)
Στρέψη (Torsion)	Το μέγεθος της συστροφής ως προς το μήκος της ΑΚ (φ ₀ /cm)

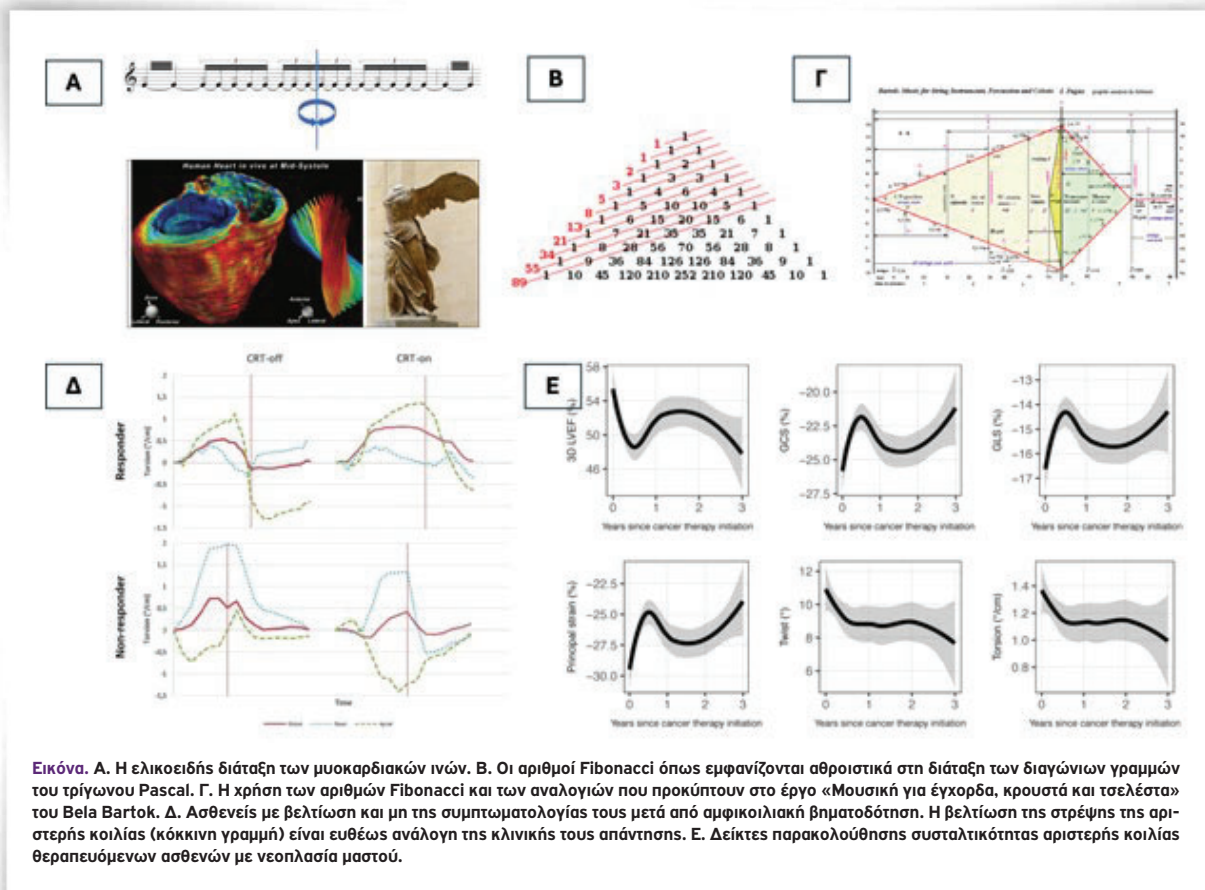
με συστολική δυσλειτουργία, παρατηρείται μείωση αυτών των παραμέτρων. Παρά την έλλειψη κλινικών οδηγιών για την ελικοειδή απεικόνιση της

καρδιάς, αρκετές κλινικές μελέτες δείχνουν την αξία της στην εκτίμηση της καρδιακής λειτουργικότητας.⁵

Σε άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με παραδοσιακούς και νέους δείκτες συστολής και στρέψης ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία για νεοπλασία μαστού, διαπιστώθηκε σαφής αναλογία της διαφοροποίησης των τιμών τους στο χρόνο. Μένει να διερευνηθεί αν οι νέες προτάσεις εκτίμησης της λειτουργικότητας της καρδιάς εμφανίζουν πλεονεκτήματα έναντι των παραδοσιακών δεικτών.⁶

Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η μουσική, ως άυλη μορφή τέχνης, επηρεάζει έντονα την εγκεφαλική και καρδιακή λειτουργία μέσω νευρικών και ενδοκρινικών οδών. Μελέτες δείχνουν ότι επηρεάζει παραμέτρους όπως η καρδιακή συχνότητα (HRV) και η αρτηριακή πίεση. Η μουσικοθεραπεία, αναγνωρισμένη θεραπευτική



παρέμβαση, δείχνει θετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση, αν και οι μελέτες έχουν αντιφατικά αποτελέσματα λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων.^{7,8,9,10,11,12} Ορισμένες κλινικές δοκιμές δείχνουν σαφή επίδραση της μουσικής σε φυσιολογικές παραμέτρους και στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς, αν και η επίδραση δεν είναι πάντα σταθερή και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Η επίδραση ειδικά προσαρμοσμένης μουσικής σε αγγειογραφικές επεμβάσεις δεν έδειξε σταθερά αποτελέσματα. Η επίδραση στο άγχος και στην ευεξία των ασθενών ήταν ποικίλη, χωρίς να υποβαθμιστεί και η επίδρασή της στη θεραπευτική ομάδα όπου μάλιστα ορισμένες φορές απαιτήθηκε η διακοπή της για καλύτερη συγκέντρωση των επεμβατικών ιατρών.¹³

Συμπεράσματα

Η αναλογία κοσμικών φαινομένων στο μικρόκοσμο και μακρόκοσμο, τέχνης και καρδιακής φυσιολογίας είναι τεκμηριωμένη, χωρίς ωστόσο να έχει εξηγηθεί πλήρως μια και βασίζεται συνήθως σε χαοτικά ασύμμετρα προβλεπτικά μοντέλα. Η αναζήτηση των υποκείμενων μαθηματικών νόμων που ερμηνεύουν αυτά τα φαινόμενα βρίσκεται σε μία διαρκή εξέλιξη σε όλη τη διαδρομή του ανθρώπινου πολιτισμού. Η επίδραση της μουσικής στην ανθρώπινη φυσιολογία φαίνεται ότι δεν είναι ουδέτερη. Το μέγεθος, ωστόσο, της τελικής της συνεισφοράς φαίνεται ότι δε συμβαδίζει με άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις (φαρμακευτικές, επεμβατικές κ.λπ). Η εγγενώς δύσκολη μεθοδολογία των πειραματικών μοντέλων μουσικής θεραπευτικής αποτελεί έναν από τους λόγους που η συγκεκριμένη θεραπεία δεν έχει ευρέως υιοθετηθεί.

Βιβλιογραφία

1. Keith A. The functional anatomy of the heart. *Br Med J* 1918; 1:361–3.
2. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Como AF, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(2): 191-201
3. Buckberg G. The helix and the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124: 863-834.
4. Κείμενα περί μουσικής και αρχιτεκτονικής. Ιάννης Ξενακός, εκδόσεις Ψυχογιός Αθήνα 2001
5. Sartori C, Degiovanni A, Devecchi F, et al. Acute Modifications of Left Ventricular Torsional Mechanics Induced by Cardiac Resynchronization Therapy Affect Short-Term Reverse Remodeling. *Circ J* 2019; 83: 386–394
6. Zhang K, Finkelman B, Gulati G, et al. Abnormalities in Three-Dimensional Left Ventricular Mechanics with Anthracycline Chemotherapy Are Associated with Systolic and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8): 1059–1068
7. Choi K, Kim J, Kwon O, et al. Is heart rate variability (HRV) an adequate tool for evaluating human emotions? A focus on the use of the International Affective Picture System (IAPS). *Psychiatry Research* 251 (2017) 192–196
8. Hanser S. Music Therapy in Cardiac Health Care. *Current Issues in Research. Cardiology in Review* 2014;22: 37–42.
9. Bernardi L, Porta C, Casucci G, et al. Dynamic Interactions Between Musical, Cardiovascular, and Cerebral Rhythms in Humans. *Circulation*. 2009;119:3171-3180.
10. Parati G, Malfatto G, Boarin S, et al. Device-guided paced breathing in the home setting: effects on exercise capacity, pulmonary and ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study. *Circ Heart Fail*. 2008;1:178–183.
11. Umemura M, Honda K. influence of music on heart rate variability and comfort a consideration through comparison of music and noise. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 1998;27:30–38.
12. Orman eK. the effect of listening to specific musical genre selections on measures of heart rate variability. *Update App Res Mus Ed*. 2011;30:64–69.
13. Weeks BP, Nilsson U. Music interventions in patients during coronary angiographic procedures: a randomized controlled study of the effect on patients' anxiety and well-being. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011;10:88–93.

Exercise and exercise-based cardiac rehabilitation in patients with cardiac diseases

Πανεπιστήμιο Κρήτης Τμήμα Ιατρικής Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΜΑΡΙΑ ΜΑΡΚΕΤΟΥ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ

Επικοινωνία

Μαρία Μαρκέτου

Καθηγήτρια Καρδιολογίας, ΠΑΓΝΗ

Email: maryemarke@yahoo.gr

Η καρδιαγγειακή αποκατάσταση (CR) είναι μια πολυπαραγοντική και ολοκληρωμένη παρέμβαση που αφορά τη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Πραγματοποιείται σε ειδικά κέντρα που αποτελούνται από εξειδικευμένους στο αντικείμενο καρδιολόγους καθώς και άλλους επαρκώς εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας, με στόχο την επίτευξη κλινικής σταθεροποίησης, τον περιορισμό των φυσιολογικών και ψυχολογικών επιπτώσεων της καρδιαγγειακής νόσου, τη διαχείριση των συμπτωμάτων και τη μείωση του κινδύνου από μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα.

Η καρδιακή αποκατάσταση αποδεικνύεται ότι μειώνει τη θνησιμότητα, τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο, το κόστος παροχής υγείας και βελτιώνει την ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής σε όλο το φάσμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συνιστάται από όλες τις διεθνείς ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες με πολύ ισχυρή ένδειξη. Παρά τις τρέχουσες διεθνείς ιατρικές συστάσεις, η παραπομπή και η πρόσληψη του θεραπευτικού οφέλους της είναι σχεδόν ανύπαρκτη στη χώρα μας, παρά τα διαθέσιμα επιστημονικά έγγραφα που επιβεβαιώνουν την σημασία της στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Με βάση τα παραπάνω η Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης προσφέρει το Αγγλόφωνο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «**Exercise and exercise-based cardiac rehabilitation in patients with cardiac diseases**» (**Άσκηση και αποκατάσταση σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα**).

Αντικείμενο του Προγράμματος είναι η προαγωγή της γνώσης και η έρευνα σε μεταπτυχιακούς φοιτητές στο αντικείμενο της φυσιολογικής αποκατάστασης ασθενών με καρδιολογικά νοσήματα καθώς και της αθλητικής καρδιολογίας. Ειδικότερα, ο σκοπός του Προγράμματος είναι να εκπαιδεύσει γιατρούς και επιστήμονες συναφών γνωστικών αντικειμένων, έτσι ώστε να αποκτήσουν ένα

ισχυρό επιστημονικό υπόβαθρο, εμπειρία και τεχνολογία σε μια ιδιαίτερα σημαντική περιοχή της σύγχρονης επιστήμης όπως είναι η φυσική αποκατάσταση, η φυσική άσκηση και η άθληση ατόμων που έχουν υποστεί ένα οξύ καρδιακό συμβάν ή έχουν χρόνια καρδιολογικά προβλήματα. Επιπλέον αντικείμενο του προγράμματος θα είναι η εκπαίδευση και επιστημονική κατάρτιση στη διαχείριση του μεγάλου αριθμού κυρίως νέων ατόμων ή και παιδιών με νοσήματα του καρδιαγγειακού τα οποία αθλούνται είτε ερασιτεχνικά είτε σε επίπεδο πρωταθλητισμού και χωρίς σωστή διάγνωση και καθοδήγηση κινδυνεύουν από σοβαρές επιπλοκές ακόμα και αιφνίδιο θάνατο κατά την άσκηση. Επίσης ένας επιπρόσθετος στόχος

του προγράμματος είναι να εκπαιδεύσει τους φοιτητές στην Αθλητική Καρδιολογία. Σκοπός του Προγράμματος είναι η δημιουργία επιστημόνων με υψηλό επίπεδο κατάρτισης στο αντικείμενο της Φυσικής Αποκατάστασης καρδιοπαθών και Αθλητικής Καρδιολογίας, ικανών να ακολουθήσουν σταδιοδρομία σε νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα, κέντρα υγείας, Πανεπιστήμια και Ερευνητικά Κέντρα. Στο πρόγραμμα διδάσκουν καθηγητές και ερευνητές από διάφορα κέντρα του της Ελλάδας και του εξωτερικού με αναγνωρισμένη κλινική και ερευνητική εργασία στο αντικείμενο

Το πρόγραμμα σπουδών αποτελείται από τρία εξάμηνα τα οποία αποτελούνται από τα παρακάτω μαθήματα:

Πρόγραμμα Σπουδών (Curriculum)			
Κωδικός	Τίτλος	Υποχρεωτικό	ECTS
A' Εξάμηνο (Semester 1)			
1	Anatomy and physiology of cardiovascular system – Exercise physiology	Υ	10
2	Clinical evaluation of patients with cardiovascular diseases, cardiomyopathies and congenital heart diseases. The role of genetic testing and cardiovascular imaging	Υ	10
3	Ergospirometry/Cardiopulmonary exercise test	Υ	5
4	Research Methods and Statistics	Υ	3
5	Diet and lifestyle in cardiac diseases	Υ	2
		Total ECTS	30
B' Εξάμηνο (Semester 2)			
6	Evaluation of physical performance/impact of cardiovascular disease and comorbidities	Υ	10
7	Cardiac Rehabilitation	Υ	10
8	Exercise Prescription/Digital Medicine and Cardiac Rehabilitation	Υ	5
9	Sports Cardiology	Υ	5
		Σύνολο ECTS	30
Γ' Εξάμηνο (Semester 3)			
10	Clinical Practice	Υ	10
11	Postgraduate Thesis	Υ	30
		Σύνολο ECTS	40

Επιτυχημένη η συμμετοχή των Ελλήνων Καρδιολόγων στις Ευρωπαϊκές Εξετάσεις Γενικής Καρδιολογίας



Το Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Καρδιολογίας -ως μέρος ενός ολοκληρωμένου προγράμματος κατάρτισης στην Καρδιολογία- έχει ως κύριο σκοπό να παρέχει μια ευρεία, ισορροπημένη και επικαιροποιημένη εξέταση των βασικών καρδιολογικών γνώσεων που απαιτείται να διαθέτουν οι ειδικευόμενοι και οι ειδικοί καρδιολογίας στη μετέπειτα επιστημονική τους δραστηριοποίηση.

Το Συμβούλιο των Ευρωπαϊκών Εξετάσεων Γενικής Καρδιολογίας (European Exam in Core Cardiology) καθόρισε για φέτος με βάση τη δυσκολία των θεμάτων και την απόδοση των εξεταζόμενων ως όριο επιτυχούς αποτελέσματος τις 63 από το σύνολο των 120 ερωτήσεων (52,6%).

Φέτος, το ποσοστό επιτυχίας για όλες τις χώρες ανήλθε στο 74,6%, ενώ για την Ελλάδα ανήλθε στο 82,3%, κάτι που αναδεικνύει το υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης και τις επιστημονικές δεξιότητες που διαθέτουν οι νέοι Έλληνες Καρδιολόγοι.

Πιο συγκεκριμένα έκαναν αίτηση 51 άτομα και πέρασαν 42.

Οι πέντε Καρδιολόγοι με την υψηλότερη βαθμολογία από την Ελλάδα, στους οποίους μάλιστα θα επιστραφεί από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία το ποσό συμμετοχής τους στις εξετάσεις είναι:

Μαρία Κουρεμέτη
Ιωάννης Μπότης
Καλλιόπη Περλεπέ
Δημήτριος Μηλιόπουλος
Μαρία Άννα Μπασμπάνη

Το European Exam in Core Cardiology (EECC) είναι μια κοινοπραξία μεταξύ της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), της Ένωσης Ευρωπαίων Ιατρικών Ειδικών Καρδιολογίας (UEMSCS), των συμμετεχόντων Εθνικών και Συνδεδεμένων Καρδιολογικών Εταιρειών και υποστηρίζεται επίσης από ανεξάρτητη ακαδημαϊκή εποπτεία.

Πανελλήνια Καμπάνια Ενημέρωσης Πολιτών για την Καρδιακή Ανεπάρκεια

Με επιτυχία πραγματοποιήθηκε η Πανελλήνια Καμπάνια Ενημέρωσης για την Καρδιακή Ανεπάρκεια της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας σε 12 πόλεις και 25 σημεία προσέλευσης πολιτών.

Η καμπάνια της ΕΚΕ περιελάμβανε προληπτικό καρδιολογικό έλεγχο και ενημέρωση πολιτών σε καρδιολογικές κλινικές νοσοκομείων της χώρας, σε Δημοτικά Ιατρεία του Δήμου Αθηναίων, σε ΚΑΠΗ της Αττικής και της περιφέρειας, ενώ πραγματοποιήθηκαν ομιλίες και διανεμήθηκε πολυσέλιδο έντυπο για την πρόληψη και αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας. Παράλληλα δημιουργήθηκε τηλεοπτικό και ραδιοφωνικό σποτ το οποίο «έπαιξε» στους τηλεοπτικούς και ραδιοφωνικούς σταθμούς της χώρας, με κεντρικό στόχο την αφύπνιση και ενημέρωση των πολιτών για την Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Η πανελλήνια καμπάνια της ΕΚΕ έγινε με την υποστήριξη των εταιρειών Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Pegasus Health & Science και ΡΑΡΑΠΟΣΤΟΛΟΥ HEALTH TECHNOLOGIES.

ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΚΑΡΔΙΑ
Μην αφήσεις την Καρδιακή Ανεπάρκεια να σε σταματήσει!

**Δύσπνοια;
Εύκολη κόπωση;
Πρήξιμο στα άκρα;**

Αν έχεις αυτά τα συμπτώματα, ρώτησε τον γιατρό σου και κάνε τις απαραίτητες εξετάσεις.

16-28 Απριλίου 2024

ΗΜΕΡΕΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ -1948-

Ο.Ε. ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

www.hcs.gr

AstraZeneca

Boehringer
Ingelheim

Pegasus
Health & Science

2ο Περιφερειακό Καρδιολογικό Συνέδριο στην Πύλο και 3ο Περιφερειακό Συνέδριο Βορειανατολικού Αιγαίου στην Κάλυμνο



Περιφερειακό Συνέδριο-Πύλος

Με επιτυχία και μεγάλη προσέλευση ιατρών και πολιτών συνεχίστηκαν τα Περιφερειακά Συνέδρια της ΕΚΕ μέσα στο 2024.

Το 2ο Περιφερειακό Καρδιολογικό Συνέδριο πραγματοποιήθηκε στην Πύλο Μεσσηνίας, στο διάστημα 19-20 Απριλίου. Κύριος στόχος του συνεδρίου ήταν η μετάδοση επίκαιρης γνώσης και η ανταλλαγή νέων δεδομένων που αφορούν τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Το επιστημονικό πρόγραμμα του Συνεδρίου ήταν προσανατολισμένο να καλύψει τις ανάγκες

όχι μόνο των Καρδιολόγων αλλά ευρύτερα όλων των ιατρών που υπηρετούν την Καρδιαγγειακή Ιατρική.

Κατά την Τελετή Έναρξης του συνεδρίου παραβρέθηκε και απύθυνε χαιρετισμό ο πρώην Πρωθυπουργός και Βουλευτής Μεσσηνίας κ. Αντώνης Σαμαράς.

Στο διάστημα 17-19 Μαΐου πραγματοποιήθηκε με επιτυχία και το 3ο Περιφερειακό Συνέδριο Βο-



Περιφερειακό Συνέδριο-Κάλυμνος

ρειανατολικού Αιγαίου στην Κάλυμνο με συμμετοχή ιατρών από πολλές ειδικότητες, με ενημερωτικές ομιλίες και δράσεις για το κοινό, όπως το Στρογγυλό Τραπέζι με τίτλο «Προληπτική Καρδιολογία», καθώς και το workshop στη βασική καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση και χρήση αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή, με πρακτική επίδειξη και εξάσκηση συμμετεχόντων στην καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση.

Κατά την Τελετή Έναρξης η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία βράβευσε τον πρώην Πρόεδρο της ΕΚΕ, τ. Συντονιστή Διευθυντή του Καρδιολογικού Τμήματος ΙΓΝΑ, κ. Ιωάννη Καλλικάζαρο για τη διαχρονική του προσφορά στην Καρδιολογία, καθώς και τους κ.κ. Δημήτριο Πενταφράγκα, Ιδρυτή της ELPEN και Γεώργιο Συκιανάκη τ. Δ.Σ. της MENARINI HELLAS για την προσφορά τους στην ελληνική φαρμακοβιομηχανία.



Περιφερειακό Συνέδριο-Κάλυμνος

RAPISCAN™ (ρεγαδενοσόνη)
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ

Ανατρέξτε στην πλήρη Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) πριν από τη συνταγογράφηση.

Κάθε φιαλίδιο Rapiscan περιέχει ρεγαδενοσόνη 400 μικρογραμμάρια σε διάλυμα 5 mL για ένεση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ Το Rapiscan είναι ένας επιλεκτικός στεφανιαίος αγγειοδιαστολέας για χρήση στους ενήλικες ως παράγοντας φαρμακολογικού στρες για:

- την απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (myocardial perfusion imaging, MPI) σε ασθενείς που αδυνατούν να υποβληθούν σε επαρκή κόπωση μέσω άσκησης,
- τη μέτρηση της κλασματικής εφεδρείας ροής (fractional flow reserve, FFR) μιας στενώσης στεφανιαίας αρτηρίας κατά τη διάρκεια επεμβατικής στεφανιαίας αγγειογραφίας.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ Η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ ένεση των 400 μικρογραμμάρων ρεγαδενοσόνης (5 mL) σε μια περιφερική φλέβα, χωρίς να απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σχέση με το σωματικό βάρος. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση οποιωνδήποτε προϊόντων που περιέχουν μεθυλοξανθίνες (π.χ. καφεΐνη) καθώς και οποιωνδήποτε φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θεοφυλλίνη τουλάχιστον 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του Rapiscan.

Επαναλαμβανόμενη χρήση Για χρήση σε MPI: Αυτό το προϊόν προορίζεται να χορηγείται μόνο μία φορά εντός μιας περιόδου 24 ωρών. Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα της επαναλαμβανόμενης χρήσης αυτού του προϊόντος εντός 24 ωρών δεν έχουν περιγραφεί.

Για χρήση σε FFR: Αυτό το προϊόν προορίζεται να χορηγείται περισσότερο από δύο φορές, με διάφορα τουλάχιστον 10 λεπτών, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 24 ωρών.

Όταν χορηγείται δύο φορές με διάφορα 10 λεπτών σε μια περίοδο 24 ωρών, δεν διατίθενται πλήρη δεδομένα για την ασφάλεια της δεύτερης ένεσης με Rapiscan.

Απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (radionuclide myocardial perfusion imaging, MPI):

- Το Rapiscan πρέπει να χορηγείται ως μια ταχεία ένεση 10 δευτερολέπτων σε μια περιφερική φλέβα χρησιμοποιώντας καθετήρα ή βελόνα διαμέτρου 22 G ή μεγαλύτερης.
- Αμέσως μετά από την ένεση του Rapiscan, πρέπει να χορηγούνται 5 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

• Το πρωτόκολλο απεικόνισης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις κατευθυντήριες γραμμές της κλινικής πρακτικής.

Κλασματική εφεδρεία ροής (fractional flow reserve, FFR):

- Το Rapiscan πρέπει να χορηγείται ως μια ταχεία ένεση 10 δευτερολέπτων σε μια περιφερική φλέβα, χρησιμοποιώντας καθετήρα ή βελόνα διαμέτρου 22 G ή μεγαλύτερης.
- Αμέσως μετά από την ένεση του Rapiscan, πρέπει να χορηγούνται 10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
- Η FFR πρέπει να υπολογίζεται ως η χαμηλότερη τιμή Pd/Pa που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια υπεραιμίας σταθερής κατάστασης.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Υπεραισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο ή τρίτο βαθμού κολποκοιλιακός (AV) αποκλεισμός ή δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, εκτός εάν οι συγκεκριμένοι ασθενείς φέρουν λειτουργικό τεχνητό βηματοδότη.
- Ασταθής στηθάγχη που δεν έχει σταθεροποιηθεί με ιατρική θεραπεία.
- Σοβαρή υπόταση.
- Μη αντιρροπούμενες καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ Η ρεγαδενοσόνη έχει το δυναμικό να προκαλέσει σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις. Απαιτείται συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων σε συχνά διαστήματα μέχρι οι παράμετροι του ΗΚΓ, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση να επιστρέψουν στα επίπεδα πριν από τη χορήγηση της δόσης.

Η ρεγαδενοσόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και να χορηγείται μόνο σε ιατρικές εγκαταστάσεις που διαθέτουν εξοπλισμό καρδιακής παρακολούθησης και ανάνηψης.

Η αμινοφυλλίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις που κυμαίνονται από 50 mg έως 250 mg μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης (50 mg έως 100 mg σε χρονικό διάστημα 30-60 δευτερολέπτων) για να μετριάσει τις σοβαρές και/ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες στη ρεγαδενοσόνη αλλά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από τη ρεγαδενοσόνη.

Μυοκαρδιακή ισχαιμία Η ισχαιμία που επάγεται από παράγοντες φαρμακολογικού στρες όπως η ρεγαδενοσόνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή, απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ρεγαδενοσόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Κλινικές δοκιμές MPI που διεξάχθηκαν με ρεγαδενοσόνη απέκλεισαν ασθενείς με πρόσφατο (εντός 3 μηνών) έμφραγμα του μυοκαρδίου. Κλινικές δοκιμές για τη μέτρηση της FFR απέκλεισαν ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή εντός 5 ημερών από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Φλεβοκομβοκοιλιακός αποκλεισμός και αποκλεισμός κολποκοιλιακού κόμβου Οι αγωνιστές των υποδοχέων αδενοσίνης, συμπεριλαμβανομένης της ρεγαδενοσόνης μπορούν να καταστείλουν τον φλεβοκομβοκοιλιακό (SA) και τον AV κόμβο και μπορεί να προκαλέσουν πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού AV αποκλεισμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

Υπόταση Οι αγωνιστές των υποδοχέων αδενοσίνης, συμπεριλαμβανομένης της ρεγαδενοσόνης, επάγουν αρτηριακή αγγειοδιαστολή και υπόταση. Ο κίνδυνος σοβαρής υπότασης μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, υποογκαιμία, στένωση του αριστερού κόμην κλάδου της στεφανιαίας αρτηρίας, στενωτική βαλβιδική καρδιοπάθεια, περικαρδίτιδα ή περικαρδιακή συλλογή ή στενωτική νόσο της καρωτίδας με αγγειοεγκεφαλική ανεπάρκεια.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση Η ρεγαδενοσόνη ενδέχεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης, γεγονός που σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική κρίση. Ο κίνδυνος σημαντικών αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης ενδέχεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ανεξέλεγκτη υπέρταση. Θα πρέπει να μελετάται η καθυστέρηση χορήγησης της ρεγαδενοσόνης έως ότου η αρτηριακή πίεση είναι καλά ελεγχόμενη.

Συνδυασμός με άσκηση Η χρήση της ρεγαδενοσόνης περιλαμβάνοντας άσκηση έχει σχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, υπέρτασης, συγκοπής και καρδιακής ανακοπής. Οι ασθενείς που είχαν οποιαδήποτε συμπτώματα ή σημεία υποηλεκτρικά οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια άσκησης ή ανάνηψης είναι πιθανό να βρίσκονται σε εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να προκαλέσει παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.8). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν επίσης υπάρξει αναφορές αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).

Κίνδυνος σπασμών Προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χορηγείται η ρεγαδενοσόνη σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών ή άλλων παραγόντων κινδύνου για σπασμούς, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, θεοφυλλίνες, τραμαδόλη, συστηματικές χορηγούμενα στεροειδή και κινολόνες). Η αμινοφυλλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή που έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις καθώς ενδέχεται να παρατείνει ένα σπασμό ή να προκαλέσει πολλαπλούς σπασμούς εξαιτίας της προσαρμοστικής δράσης της. Επομένως η χορήγηση της αμινοφυλλίνης αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από τη ρεγαδενοσόνη δεν συνιστάται.

Κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός περρυγισμός Η ρεγαδενοσόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού περρυγισμού. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν υπάρξει περιπτώσεις επιδεινώσεως ή υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από χορήγηση της ρεγαδενοσόνης.

Βρογχοσυστολή Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να προκαλέσει βρογχοσυστολή και αναπνευστική ανακοπή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστή ή υποτιτούμενη βρογχοσπαστική νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή άσθμα. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη βροχοδιασταλτική θεραπεία και μέτρα ανάνηψης πριν από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης.

Σύνδρομο μακρού QT Η ρεγαδενοσόνη διεγείρει την συμπαθητική λειτουργία και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών σε ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT.

Προειδοποιήσεις σχετικά με τα έκδοχα Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Ωστόσο, η ένεση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) χορηγούμενη μετά τη ρεγαδενοσόνη, περιέχει 45 mg νατρίου. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους περισσότερους ασθενείς ήταν ήπιες, παροδικές (συνήθως επιλύονταν εντός 30 λεπτών) και δεν απαιτούν ιατρική παρέμβαση.

Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία (ενδοχόμενες σχετιζόμενες με θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή, απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου), υπόταση με αποτέλεσμα συγκοπή και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, αυξημένη αρτηριακή πίεση που οδηγεί σε υπέρταση και υπερτασικές κρίσεις, και αποκλεισμό SA/AV κόμβου με αποτέλεσμα πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού AV αποκλεισμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία που απαιτεί παρέμβαση. Σημεία υπεραισθησίας (εξάνθημα, κνίδωση,

αγγειοοίδημα, αναφυλαξία ή/και συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού) ενδέχεται να έχουν άμεση ή καθυστερημένη έναρξη. Η αμινοφυλλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει τις σοβαρές ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες στη ρεγαδενοσόνη αλλά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από τη ρεγαδενοσόνη.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν δύσπνοια, κεφαλαλγία, έξαψη, πόνος στο στήθος, μεταβολές διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γαστρεντερική δυσφορία και ζάλη. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, στηθάγχη, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, άλλες ανωμαλίες του ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένου επιμηκυνόμενου διορθωμένου διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιο-γράφημα, υπόταση, σφίξιμο στο λαιμό, ερεθισμός του λαιμού, βήχας, εμετός, ναυτία, στοματική δυσφορία, πόνος στην πλάτη, στο λαιμό ή στη γνάθο, πόνος στα άκρα, μυοσκελετική δυσφορία, υπεριδρωσία, αίσθημα κακουχίας και αδυναμία.

Δείτε την ΠΧΠ για λεπτομέρειες σχετικά με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ένα κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο Rapiscan (400 μικρογραμμάρια ρεγαδενοσόνης σε 5 mL ενέσιμο διάλυμα).

ATC CODE C01EB21

ΚΑΤΟΧΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ GE Healthcare AS, Nycoveien 1, NO-0485 Oslo, Norway.

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΕΛΤΟΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ Με ιατρική συνταγή.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΛΤΟΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/10/643/001.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ Ιανουάριος 2022

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται.
 Τα έντυπα υποβολής και οι πληροφορίες βρίσκονται στη διεύθυνση [https:// www.eof.gr](https://www.eof.gr).
 Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται και στην GE HealthCare στη διεύθυνση Gpr.drugsafety@ge.com.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC SOCIETY OF CARDIOLOGY

45^ο

**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ**

**PANHELLENIC
CONGRESS
OF CARDIOLOGY**

**31 Οκτωβρίου | October
1-2 Νοεμβρίου | November
2024**

Συνεδριακό Κέντρο
ΜΙΚΗΣ ΘΕΟΔΩΡΑΚΗΣ
Cultural Conference Center
MIKIS THEODORAKIS

**ΧΕΡΣΟΝΗΣΟΣ, ΚΡΗΤΗ
HERSONNISOS, CRETE**

PCO:
Kosmos Travel

☎ +30 2810 336 000

☎ +30 697 608 5781

info@kosmostravel.gr

Γενικά

Η Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση είναι το επίσημο ελληνικό περιοδικό της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και έχει σκοπό τη δημοσίευση έγκριτων εργασιών σε όλους τους τομείς μελέτης της Καρδιολογίας. Πρωταρχικός στόχος είναι η δημοσίευση σε κάθε τεύχος μελετών κλινικής και βασικής έρευνας, πολλές από τις οποίες θα συνοδεύονται από άρθρα σύνταξης. Συχνά θα δημοσιεύονται ενδιαφέροντα περιστατικά που θα αφορούν στη μοριακή βιολογία των καρδιαγγειακών νόσων, στις απεικονιστικές μεθόδους και σε ειδικές ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές. Η Επιτροπή Σύνταξης επίσης δίνει μεγάλη σημασία στη δημοσίευση άρθρων σχετικών με τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, την εφαρμογή των κατευθυντήριων γραμμών καθώς και στη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας των μεθόδων διάγνωσης, πρόληψης και θεραπείας των καρδιαγγειακών νόσων.

Διαδικασία

Οι εργασίες ελέγχονται αρχικά από τον Υπεύθυνο Σύνταξης ώστε να είναι σύμφωνες με τις παρουσίες οδηγίες προς τους συγγραφείς. Οι ελλείψεις επιστρέφονται με σχόλια και υποδείξεις. Όλες οι εργασίες κρίνονται από ένα ή δύο κριτές και σε περίπτωση διαφωνίας τους και από τρίτο. Η Συντακτική Επιτροπή, με βάση τις κρίσεις και τη δική της αντίληψη, εγκρίνει προς δημοσίευση, επιστρέφει προς συμπλήρωση, αποφασίζει την επανεκτίμηση ή απορρίπτει τις εργασίες. Οι αναθεωρημένες εργασίες υποβάλλονται και πάλι με e-mail υπογεγραμμένο από όλους τους συγγραφείς στο οποίο δηλώνεται ότι πραγματοποιήθηκαν οι υποδειχθείσες αλλαγές ή αιτιολογείται τυχόν παράλειψη τους - μαζί με το αναθεωρημένο κείμενο. Σε όλα τα στάδια οι συγγραφείς ενημερώνονται για την εξέλιξη της κρίσης της εργασίας τους. Η Συντακτική Επιτροπή κοινοποιεί στους συγγραφείς τους λόγους απόρριψης. Το σελιδοποιημένο κείμενο αποστέλλεται προς τον συγγραφέα για διόρθωση. Δεν τυπώνονται ανάτυπα.

Γλώσσα

Η Ελληνική είναι η επίσημη γλώσσα του περιοδικού. Απαιτείται παράλληλα η **μετάφραση στην αγγλική γλώσσα του τίτλου του άρθρου, των ονομάτων και κέντρων των συγγραφέων, της περίληψης και των λέξεων ευρετηρίου.**

Η Επιτροπή Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα να κάνει γραμματικές ή συντακτικές διορθώσεις όπου κρίνεται απαραίτητο.

Δεοντολογία

Οι εργασίες δεν πρέπει να έχουν δημοσιευθεί σε άλλο περιοδικό. Εξαιρούνται οι δη-

μοσιεύσεις υπό μορφή περίληψης, όχι μεγαλύτερης των 400 λέξεων. Γίνονται δεκτές εργασίες Ελλήνων συγγραφέων, που πραγματοποιήθηκαν εντός της χώρας και δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά του εξωτερικού, αρκεί να τηρηθούν οι όροι της Διεθνούς Επιτροπής Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών, όπως αναθεωρήθηκαν το Δεκέμβριο του 2018 (<http://www.icmje.org>). Εργασίες με υλικό από κέντρα του εξωτερικού πρέπει να συνοδεύονται από βεβαίωση του διευθυντή της κλινικής ή του εργαστηρίου από το οποίο προέρχεται το υλικό, όπου θα πιστοποιείται ότι επιτρέπεται η δημοσίευση στο περιοδικό. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να υπογράφουν την επιστολή υποβολής, να έχουν διαβάσει την εργασία και να συμφωνούν με το περιεχόμενο καθώς είναι όλοι υπεύθυνοι γι' αυτό. Δικαίωμα συγγραφέα έχουν μόνο όσοι έχουν συμβάλει ουσιαστικά στη σύλληψη της ιδέας, τη σχεδίαση του πρωτοκόλλου, στην ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στη συγγραφή ή την κριτική αναθεώρηση του χειρόγραφου (βλ. *ΕλλΚαρδιολΕπιθ* 1990, 31: 257-259). Όταν η έρευνα αναφέρεται σε ανθρώπους, δηλώνεται αν η διαδικασία ήταν σύμφωνη με τους καθιερωμένους δεοντολογικούς κανόνες της χώρας όπου έγινε η εργασία και με τη διακήρυξη του Helsinki 1975 (*ΕλλΚαρδιολΕπιθ* 21, ix, 1981) και όπου χρειάζεται αναφέρεται ότι δόθηκε η ενημερωμένη συγκατάθεση των ασθενών. Τα πρωτόκολλα προοπτικών μελετών επί ασθενών πρέπει να έχουν εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύθηκαν. Δεν αναφέρονται πουθενά (κείμενο, πίνακες, διαγνωστικές εικόνες) τα ονόματα των ασθενών, ούτε τα αρχικά τους ή ο αριθμός του μητρώου τους στο νοσοκομείο. Οι φωτογραφίες του προσώπου των ασθενών πρέπει να έχουν καλυμμένους τους οφθαλμούς. Στις πειραματικές εργασίες πρέπει να ακολουθούνται οι ρυθμίσεις που αφορούν τον χειρισμό των πειραματόζων. Οι εργασίες που γίνονται δεκτές και δημοσιεύονται στην Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση δεν επιτρέπεται να αναδημοσιευθούν χωρίς τη γραπτή άδεια της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Σύγκρουση συμφερόντων

Σε εργασίες στις οποίες αναφέρονται επώνυμα εμπορικά προϊόντα (φάρμακα ή συσκευές) πρέπει να γίνεται δήλωση τυχόν οικονομικών σχέσεων και ενισχύσεων από τις εταιρείες που παράγουν, εμπορεύονται ή ανταγωνίζονται τα προϊόντα αυτά. Ειδικότερα, στα άρθρα σύνταξης και στις ανασκοπήσεις, δεν πρέπει οι συγγραφείς να έχουν σημαντικές οικονομικές σχέσεις με τις εταιρείες που αναφέρονται στο άρθρο ή τις ανταγωνίστριες. Εφ' όσον οι συγγραφείς

υποστηρίζονται για αμοιβές ομιλιών ή για συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα από εταιρείες που περιλαμβάνονται στα σχετικά άρθρα των συγγραφέων απαιτείται η δημοσίευση αυτής της σχέσης στο τέλος του άρθρου.

Είδος άρθρου

• Άρθρα Σύνταξης και Βραχείες Ανασκοπήσεις

Αναφέρονται στις τελευταίες απόψεις και τάσεις στην καρδιαγγειακή παθολογία και έρευνα. Τα άρθρα σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν (κυρίως κείμενο) τις 1500 λέξεις, ενώ πρέπει να περιέχουν περίληψη με όριο τις 250 λέξεις, μέχρι 12 βιβλιογραφικές αναφορές και 2 εικόνες ή πίνακες. Δεν έχουν τμήματα εισαγωγής, μεθόδων, αποτελεσμάτων και συζήτησης. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένη με διπλό διάστιχο.

• Άρθρα ανασκόπησης

Πρόκειται για περιεκτικές ανασκοπήσεις της πρόσφατης βιβλιογραφίας πάνω σε ενδιαφέροντα θέματα. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν (κυρίως κείμενο) τις 4000 λέξεις. Πρέπει να συνοδεύονται από περίληψη με όριο τις 250 λέξεις. Δεν έχουν τμήματα εισαγωγής, μεθόδων, αποτελεσμάτων και συζήτησης. Οι συγγραφείς ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν τίτλους ενότητων για ευκολία ανάγνωσης.

Γράφονται κατά προτίμηση από επιστήμονες που έχουν δημοσιεύσει πρωτότυπες εργασίες πάνω στο αντικείμενο.

• Πρωτότυπα άρθρα

Πρόκειται για την περιγραφή ειδικών μελετών κλινικής και βασικής έρευνας σε όλα τα πεδία της καρδιολογίας με ενδιαφέρον για τον σύγχρονο κλινικό καρδιολόγο. Κάθε πρωτότυπο άρθρο πρέπει να περιέχει σελίδα τίτλου, περίληψη, λέξεις-κλειδιά (3-6), εισαγωγή, μεθόδους, αποτελέσματα, συζήτηση, ευχαριστίες, αναφορές.

• Καρδιακή Απεικόνιση

Κάθε τεύχος του περιοδικού περιλαμβάνει μια σελίδα τουλάχιστον αφιερωμένη στην καρδιαγγειακή απεικόνιση. Σημασία δίνεται στις εικόνες ενώ το κείμενο που τις συνοδεύει πρέπει να είναι σύντομο.

• Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

Οι παρουσιάσεις και η συζήτηση πάνω σε ενδιαφέροντα περιστατικά πρέπει να υποβάλλονται ως σύντομες περιλήψεις. Θα πρέπει να περιορίζεται στις 1000 λέξεις, συνολικά 2 σχήματα ή / και πίνακες και μέχρι 10 αναφορές. Τα άρθρα που υποβάλλονται σε αυτήν την κατηγορία δεν θα πρέπει να περιέχουν περίληψη και υποενότητες.

• Επιστολές Σύνταξης

Είναι δέκτες προς δημοσίευση επιστολές στη Σύνταξη, εφόσον έχουν ενδιαφέρον και επίκαιρο περιεχόμενο, σχετικό ή όχι με πρόσφατα δημοσιευμένες εργασίες, και έκταση όχι μεγαλύτερη των 500 λέξεων. Η απάντηση στην Επιστολή δεν είναι υποχρεωτική για τη Σύνταξη.

• Συμπληρωματικά Τεύχη

Στα τεύχη αυτά δημοσιεύονται οι ανακοινώσεις από τα πανελλήνια Καρδιολογικά Συνέδρια, οι εισηγήσεις από τα πανελλήνια σεμινάρια των Ομάδων Εργασίας καθώς και ειδικά θέματα επιστημονικής επικαιρότητας.

Οδηγίες μορφοποίησης

Η Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση γενικά δέχεται κείμενα που είναι σύμφωνα με τις υποδείξεις της Διεθνούς Επιτροπής Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (βλ. πιο πάνω). Η υποβολή των εργασιών γίνεται ηλεκτρονικά με αποστολή των άρθρων στο lignos@hcs.gr σε μορφή αρχείου Word (.docx ή .doc). Οι εργασίες πρέπει να είναι γραμμένες με γραμματοσειρά μεγέθους 11, διπλό διάστημα και περιθώρια 2,5 cm σε κάθε πλευρά της σελίδας. Η υποβολή πρέπει να συνοδεύεται από επιστολή προς τον διευθυντή σύνταξης, την οποία πρέπει απαραίτητα να υπογράψουν όλοι οι συγγραφείς. Σε εργασίες που οι συγγραφείς υπερβαίνουν τους έξι (6) πρέπει να δικαιολογείται η προσφορά καθενός. Σε προοπτικές μελέτες επί ασθενών πρέπει να δηλώνεται στην επιστολή ότι το πρωτόκολλο είχε εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου. Σε εργασίες με επώνυμα εμπορικά προϊόντα πρέπει στην επιστολή να γίνεται δήλωση περί τυχόν οικονομικών σχέσεων και ενισχύσεων, σύμφωνα με το πνεύμα της προηγούμενης παραγράφου (Σύγκρουση συμφερόντων). Πρέπει επίσης να δηλώνεται ότι ερευνήθηκε και ελήφθη υπόψη η σχετική ελληνική βιβλιογραφία.

• Μονάδες μέτρησης

Όλες οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται σε διεθνείς μονάδες (international units - SI). Οι μονάδες μέτρησης πρέπει να διαχωρίζονται από τις τιμές με κενό διάστημα (125 mmHg) αλλά τα σύμβολα δεν πρέπει (40 °C, 25.4%). Οι δεκαδικοί αριθμοί έχουν κόμμα ενώ η τελεία διαχωρίζει τις χιλιάδες στους αριθμούς. Χρησιμοποιήστε κενό διάστημα για το σύμβολο συν/πλην (12,7 ± 3,5) αλλά όχι για το ίσον ή το μεγαλύτερο ή μικρότερο ($r=0,56$, $p<0,001$).

Μορφή κειμένου

Κάθε εργασία πρέπει απαραίτητα να έχει την εξής δομή:

• Σελίδα τίτλου

Πρώτη σελίδα στην οποία περιλαμβάνεται: ο τίτλος της εργασίας, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το νοσοκομείο (ή τα νοσοκομεία), η κλινική (ή οι κλινικές) ή το εργαστήριο (ή τα εργαστήρια) και η πόλη όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς. Βραχεία περίληψη (1-2 προτάσεις), όπου αναφέρονται τα κύρια σημεία του άρθρου για τον πίνακα των περιεχομένων, πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, αριθμός τηλεφώνου, e-mail και φωτογραφία του πρώτου συγγραφέα (ή του συγγραφέα προς επικοινωνία).

• Κείμενο

Τα Πρωτότυπα Άρθρα θα πρέπει να έχουν την ακόλουθη μορφή: Περίληψη, Εισαγωγή, Μέθοδος, Αποτελέσματα και Συζήτηση.

Η **εισαγωγή** θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση της με προηγούμενες εργασίες στο χώρο. Δεν θα πρέπει να περιλαμβάνει αναλυτική διερεύνηση της βιβλιογραφίας. Η **μέθοδος** θα πρέπει να είναι συνοπτική αλλά αρκετά λεπτομερής ώστε να επιτρέπει σε άλλους ερευνητές να την ακολουθήσουν. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για στατιστική ανάλυση θα πρέπει να περιγράφονται. Τα **αποτελέσματα** θα πρέπει να παρουσιάζουν τα θετικά και αρνητικά ευρήματα της μελέτης που θα υποστηρίζονται όπου είναι απαραίτητο με αναφορά στους πίνακες και στα σχήματα. Η **συζήτηση** θα πρέπει να ερμηνεύει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και σε προηγούμενες μελέτες. Οι συντηρήσεις στο κείμενο πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατό (μέγιστος επιτρεπτός αριθμός συντηρήσεων: 5). Είναι αποδεκτές για μακρόσυρτους όρους, αλλά σε ελληνικά κείμενα δεν επιτρέπεται οι συντηρήσεις να είναι αγγλικές (και αντίστροφα).

Στις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.

Ανασκοπήσεις, Άρθρα Σύνταξης και άλλα είδη θα πρέπει να χωρίζονται λογικά σε ενότητες και υποενότητες σύμφωνα με τη θεματολογία.

Η αναφοράς στη βιβλιογραφία στο κείμενο θα πρέπει να έχουν μορφοποιηθεί ως εκθέτες και να τοποθετούνται μετά από σημεία στίξης.

• Ευχαριστίες

Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη αλλά δεν συμπεριλαμβάνονται στους συγγραφείς αναφέρονται στο τέλος του κειμένου.

• Βιβλιογραφία

Ο βιβλιογραφικός πίνακας (βιβλιογραφία) συντάσσεται, όπως στα παρακάτω παραδείγματα, κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στο Index Medicus σύνταξη. Όταν οι συγγραφείς ενός άρθρου υπερβαίνουν τους 6, αναφέρονται οι 3 πρώτοι και προστίθεται et al. Υπόδειγμα αναγραφής άρθρων και κεφαλαίων βιβλίων παρατίθενται πιο κάτω. Για πιο αναλυτικές πληροφορίες μπορείτε να επισκεφθείτε <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>.

Άρθρα σε περιοδικά:

1. Ounzer RW, Edwards LD, Jevin SA, et al. Comparative study of 48 host valve and 24 prosthetic valve endocarditis cases. *Am Heart J*. 1976; 92: 15-22.

Βιβλία

2. Hudson Cardiovascular Pathology. 1st ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd; 1965. 1341 p.

Κεφάλαια σε βιβλία

3. Wenger NK, Abelman WH, Roberts Myocarditis. In: Hurst JW, editor. *The Heart*. 6th ed. New York: McGraw Hill Book Company; 1986. p. 1158-1180.

Άρθρο από το διαδίκτυο

4. Kaul S, Diamond Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* (Internet). 2006 (cited 2007 Jan 4); 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

• Πίνακες

Οι πίνακες πρέπει να υποβάλλονται ένας σε κάθε σελίδα και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που αναφέρονται στο κείμενο. Εάν κρίνεται αναγκαίο ελαττώστε το διπλό διάστημα σε διάστημα 1,5 και χρησιμοποιήστε μικρότερους χαρακτήρες ώστε να μην ξεπερνά κάποιος πίνακας τη μία σελίδα. Εάν παρά τις αλλαγές αυτό δεν είναι δυνατόν, χωρίστε τον σε δύο ή περισσότερα μέρη.

Χρησιμοποιήστε οριζόντιες γραμμές για τον σχεδιασμό του πίνακα και βάλτε απλή γραμμή κάτω από τις επικεφαλίδες του. Μη χρησιμοποιείτε πρόσθετες οριζόντιες ή κάθετες γραμμές. Για υποσημειώσεις χρησιμοποιήστε τα ακόλουθα σύμβολα με τη σειρά: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Τα δεδομένα ενός πίνακα δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται μέσα στο κείμενο παρά μόνο για έμφαση.

• Λεζάντες

Οι εικόνες πρέπει να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που αναφέρονται στο κείμενο. Οι λεζάντες πρέπει να είναι συνοπτικές αλλά κατανοητές χωρίς να ανατρέξει ο αναγνώστης στο κείμενο. Οι επεξηγήσεις των υπομνημάτων μιας εικόνας πρέπει να αναγράφονται στη συγκεκριμένη λεζάντα, όχι μεγαλύτερη των 500 λέξεων. Η απάντηση στην Επιστολή δεν είναι υποχρεωτική για τη Σύνταξη.

Eliquis™ apixaban

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg ή 5 mg apixaban.



Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λεωφ. Μεσογείων 243, Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα,
Τηλ. Επικοινωνίας 210 67 85 800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000.

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφ. Αθαλάσσης 26, 2018,
Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ.: +357 22 817690.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
ΑΝΑΦΕΡΕΤΕ ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ**
τα φάρμακα συμπληρώνοντας την "Κίτρινη Κάρτα"

PP-ELI-GRC-0923-JAN23