

Κλινική Έρευνα

Ο Ανεπαρκής Έλεγχος της Καρδιακής Συχνότητας σε Ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια Σχετίζεται με Κακή Ποιότητα Ζωής. Προκαταρκτικά Αποτελέσματα της Μελέτης ΡΥΘΜΟΣ

ΓΙΩΡΓΟΣ ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΠΑΣΤΡΩΜΑΣ², ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΑΡΤΑΛΗΣ³, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΤΟΛΗ⁴, ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΤΑΣ⁴, ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΥΡΠΙΖΙΔΗΣ⁵, ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΟΛΥΜΠΙΟΣ⁶, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ι. ΜΑΝΩΛΗΣ⁷, ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΦΟΥΣΣΑΣ⁸, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΡΑΝΙΔΗΣ⁹, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΡΑΣ¹⁰, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΛΗΣ¹¹, ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΧΡΥΣΟΣ¹², ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΚΟΤΣΗΣ¹³, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΡΙΚΑΣ¹⁴, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΡΙΧΤΕΡ¹⁵, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ¹⁶, ΦΡΑΓΚΙΣΚΟΣ ΠΑΡΘΕΝΑΚΗΣ¹⁷, ΓΙΩΡΓΟΣ ΘΕΟΔΩΡΑΚΗΣ¹, ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ¹⁸, ΠΑΝΟΣ ΒΑΡΛΑΣ¹⁷

¹Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» Αθήνα, ²Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
³Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Χίου, ⁴Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Χαλκίδας, ⁵Καρδιολογική Κλινική, 2ο Νοσοκομείο ΙΚΑ, Θεσσαλονίκη, ⁶Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Θριάσιο, ⁷Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. «Ασκληπιείο» Βούλα, ⁸Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Τζάνειο Πειραιάς, ⁹Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Δυτικής Αττικής, ¹⁰Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Χανίων, ¹¹Καρδιολογική Κλινική, Θεραπευτήριο «Υγεία» Αθήνα, ¹²Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Τρίπολης, ¹³Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Κομοτηνής, ¹⁴Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ελπίς», ¹⁵Καρδιολογική Κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών, ¹⁶Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, ¹⁷Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ¹⁸Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Λέξεις ευρετηρίου:
Σταθερή στηθάγχη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ποιότητα ζωής, καρδιακή συχνότητα.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
7 Δεκεμβρίου 2011
Ημερ. αποδοχής:
9 Ιανουαρίου 2012

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Γεώργιος
Ανδρικόπουλος

Παρμενίωνος 18,
136 76 Θρακομακεδόνες
e-mail: gkandrik@otenet.gr

Εισαγωγή: Είναι γνωστό πως η αυξημένη καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου σε ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ) και επηρεάζει την πρόγνωση τους. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) έχουν πιο συχνά επεισόδια στηθάγχης και η συμμόρφωση τους σε φάρμακα με αρνητική χρονότροπη δράση, κυρίως στους β-αναστολείς, είναι πτωχή. Σκοπός της πολυκεντρικής μελέτης παρατήρησης ΡΥΘΜΟΣ είναι να αξιολογηθεί ο ρόλος του ελέγχου της ΚΣ στην πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΝ και ΧΑΠ στην Ελλάδα.

Μέθοδοι: Αναλύθηκαν τα αρχικά δεδομένα από 280 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη σε 22 νοσοκομεία στην Ελληνική επικράτεια αντιπροσωπεύοντας έτσι όλες τις γεωγραφικές περιοχές. Όλοι οι ασθενείς είχαν είτε ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου είτε αγγειογραφικά τεκμηριωμένη ΣΝ και ΧΑΠ τεκμηριωμένη είτε με σπιρομέτρηση είτε μετά από κλινική διάγνωση από ειδικό πνευμονολόγο.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 71,8±9,3 έτη, το 76% αυτών ήταν άντρες, η μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος ήταν 28,6±7,9 kg/m², το 76,3% έπασχαν από υπέρταση και το 31% από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το 53,5% έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια. Περίπου το 31% των ασθενών είχαν ένα στηθαγχικό επεισόδιο την εβδομάδα πριν την ένταξή τους στη μελέτη και η ποσοστιαία κατανομή ανάλογα με τη βαρύτητα σύμφωνα με την κλίμακα CCS ήταν 55, 30, 14 και 1% για κλάση I, II, III και IV αντίστοιχα. Η μέση τιμή ΚΣ ηρεμίας ήταν 72,5 bpm και το 51% των ασθενών είχαν ΚΣ>70 bpm, ενώ το 22% είχαν ΚΣ≥80 bpm. Μόνο το 52,8% των ασθενών της μελέτης λάμβαναν θεραπεία με β-αναστολείς μολονότι ήταν πιο πιθανό λαμβάνοντας ΒΑ να επιτευχθεί ΚΣ≤70 bpm (57,4% vs. 42,7%, P<0,001). Ιβαμπραδίνη λάμβανε το 16,4% των ασθενών οι οποίοι και είχαν υψηλότερη ΚΣ αρχικά συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς (78,5 vs. 71,3, P<0,001). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε πως υπήρχε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη και ΚΣ >70 bpm. Ασθενείς με ΚΣ>70 είχαν πιο συχνά στηθαγχικά επεισόδια (P<0,001), ήταν λιγότερο ικανοποιημένοι από τη θεραπεία (P<0,001) και είχαν χειρότερη ποιότητα ζωής (P<0,001).

Συμπέρασμα: Τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως οι ασθενείς με ΣΝ και ΧΑΠ έχουν πιο συχνά στηθαγχικά επεισόδια και πως ο έλεγχος της ΚΣ είναι ελλιπής. Εκτός από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών, η περιορισμένη χρήση των ΒΑ συμβάλλει στη μη βέλτιστη ρύθμιση της ΚΣ. Οι ασθενείς με ΚΣ >70 bpm είχαν χειρότερο επίπεδο ποιότητας ζωής.

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), ως γνωστόν, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες.¹ Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) θεωρείται ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας κινδύνου καθώς προκαλεί αφενός μειωμένη μυοκαρδιακή αιμάτωση κατά τη φάση της διαστολής και αφετέρου αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο.^{2,3} Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει στενή συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης ΚΣ και της ολικής καρδιαγγειακής θνητότητας, ιδίως σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ.⁴⁻⁹ Στους ασθενείς με αυξημένη ΚΣ το ενδοθήλιο των στεφανιαίων αρτηριών εκτίθεται σε αυξημένη συστολική διατημητική τάση και οι επακόλουθες δομικές αλλαγές που υφίστανται τα στεφανιαία αγγεία επηρεάζουν τις αιμοδυναμικές παραμέτρους.¹⁰ Ωστόσο, δεν είναι σαφής ο στόχος της ιδανικής ΚΣ, αλλά πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) δείχνουν πως ΚΣ > 70 bpm σχετίζεται με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹¹ Οι β-αναστολείς (ΒΑ) θεωρούνται ως η πρωταρχική θεραπεία ελάττωσης της ΚΣ και αποτελούν θεραπεία εκλογής σε όλους τους ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ).¹² Τα φάρμακα αυτά έχουν αποδείξει πως ελαττώνουν την ολική θνητότητα καθώς και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ελαττώνοντας την ΚΣ και την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκαρδιακό μυ παρατείνοντας τη διαστολική περίοδο του καρδιακού κύκλου βελτιώνοντας εν τέλει έτσι τη μυοκαρδιακή αιμάτωση.^{13,14} Στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της ΣΝ χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο οι β1 εκλεκτικοί αναστολείς, όπως η μετοπρολόλη, η απενολόλη και η βισοπρολόλη.¹² Ωστόσο, δεν λείπουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η επιδείνωση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), η εμφάνιση βραδυκαρδίας και συμπτωμάτων κυκλοφορικής ανεπάρκειας των κάτω άκρων.¹⁵⁻¹⁷ Η ιβαμπραδίνη, μια πρωτότυπη φαρμακευτική ουσία, που αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα των διαύλων I_f του φλεβοκόμβου, εγκρίθηκε από τους διεθνείς οργανισμούς ως φάρμακο ελάττωσης της ΚΣ. Τα αποτελέσματα της μελέτης BEAUTIFUL σε ασθενείς με ΣΝ και επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40%, έδειξαν πως η ιβαμπραδίνη ελάττωσε τον αριθμό των νοσηλειών και των επεμβάσεων επανααιμάτωσης στους ασθενείς με ΚΣ πάνω από 70 bpm.^{11,18}

Δεδομένα από κλινικές και καταγραφικές μελέτες έχουν δείξει πως οι ασθενείς με ΣΝ και ΧΑΠ γε-

νικά δεν λαμβάνουν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και τις μέγιστα ανεκτές δόσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την ελάττωση της ΚΣ.¹⁹ Έτσι, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές ΚΣ συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΧΑΠ. Αυτό κυρίως οφείλεται στο γεγονός πως υπάρχει μια «υπερδιάγνωση» της ΧΑΠ που οδηγεί στη χορήγηση μη ενδεικνυόμενης φαρμακευτικής αγωγής για τη ΣΝ ή ελαττωμένων δόσεων κυρίως των ΒΑ.^{19,20} Η κύρια αιτία διακοπής των ΒΑ σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από ΟΕΜ είναι τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα όπως η ΧΑΠ και το άσθμα.²¹ Στην Ελλάδα, η ΧΑΠ αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας στο γενικό πληθυσμό και προσβάλλει τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες. Σύμφωνα με τα στοιχεία που δημοσιεύθηκαν από τους Τζανάκης και συν.,²² ο επιπολασμός της ΧΑΠ στον Ελληνικό πληθυσμό για όσους ήταν άνω των 35 ετών με ιστορία καπνίσματος πάνω από 100 τσιγάρα στη ζωή τους ήταν 8,4%. Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός στους άνδρες ήταν 11,6% ενώ στις γυναίκες 4,8% αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ σε αστικές και αγροτικές περιοχών κυμαινόταν μεταξύ 9,1% (η Αθήνα αποτελούσε εξαίρεση με τιμή 6%) και 10,1%, αντίστοιχα. Πιο πρόσφατα, από την ανάλυση στοιχείων από τη μελέτη HELIOS φάνηκε πως το 71% των ασθενών με ΟΕΜ στην ελληνική επικράτεια ήταν καπνιστές, νυν ή πρώην (84% άνδρες και 32% γυναίκες), αποδεικνύοντας έτσι τη στενή συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ΣΝ στον ελληνικό πληθυσμό.²³

Η μελέτη ΡΥΘΜΟΣ αποτελεί, σύμφωνα με τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες, την πρώτη προοπτική πολυκεντρική πανελλήνια μελέτη που σχεδιάστηκε με στόχο να καταγραφεί ο τρόπος αντιμετώπισης των ασθενών με ΧΑΠ και ΣΝ όσον αφορά την καρδιακή τους συχνότητα.

Υλικό και μέθοδοι

Ασθενείς

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από συνεχείς ασθενείς και των δύο φύλων με ιστορικό σταθερής ΣΝ και ΧΑΠ. Οι ασθενείς πρέπει να είναι άνω των 55 ετών, ή άνω των 18 ετών σε περίπτωση που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), και να έχουν τεκμηριωμένη ΣΝ (ιστορικό επαναγγείωσης ή στεφανιογραφία με ύπαρξη τουλάχιστον μιας στένωσης >50% σε επικαρδιακό αγγείο), και/ή ιστορικό ΟΕΜ ή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, και/ή κλινική στηθάγχη με θετικό λειτουργικό τεστ για ύπαρξη ισχαιμίας.

Ως σταθερή ΣΝ ορίστηκε η απουσία οξείας στεφανιαίου συνδρόμου και στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών πριν την ένταξη στη μελέτη. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΧΑΠ είναι η χρόνια δύσπνοια με παραγωγικό βήχα με συνοδό απόχρεμψη, σύμφωνα με τα κριτήρια που ορίστηκαν και έχουν δημοσιευτεί από την Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD).²³ Είναι γνωστό πως τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ οφείλονται αφενός στη νόσο των μικρών αεραγωγών (αποφρακτική βρογχολίτιδα) και αφετέρου στη νόσο του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), με διαφορετική βαρύτητα το καθένα ανά ασθενή. Καλύτερος τρόπος εργαστηριακής εκτίμησης της ΧΑΠ, με δυνατότητα επαναληψιμότητας, είναι η σπιρομέτρηση η οποία είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και παρέχει επιπρόσθετα τη δυνατότητα εκτίμησης της σοβαρότητας της νόσου. Οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικές της ΧΑΠ και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι το κλάσμα FEV1/FVC (Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο/Βίαιη ζωτική χωρητικότητα) <70% ή τιμή του FEV1 <80%, 50%, ή 30% επί των προβλεπόμενων τιμών.²⁴ Στα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη περιλαμβάνονται το πρόσφατο OEM (≤6 μήνες) ή επέμβαση επαναγγείωσης, πρόσφατο (<3 μήνες) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μόνιμο ή παροδικό, η ύπαρξη εμφανιζόμενου βηματοδότη ή απινιδωτή, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού όπως κολπική μαρμαρυγή ή περφυγισμός, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, φλεβοκομβοκοιλιακός ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σύνδρομο μακρού QT και συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας κλάσης III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA). Επιπρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν οι κάθε είδους κακοήθειες με προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο του ενός έτους καθώς και η ύπαρξη σοβαρού βαθμού νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας.

Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη ΡΥΘΜΟΣ είναι μια προοπτική, πολυκεντρική επιδημιολογική καταγραφική μελέτη που διεξήχθη σε 22 ελληνικά νοσοκομεία, τα οποία καλύπτουν όλες τις γεωγραφικές περιοχές της Ελλάδας. Συνολικά 301 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Καθώς πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης καμία αλλαγή δεν πραγματοποιείται στη λαμβανόμενη αγωγή

των ασθενών από τους ερευνητές της μελέτης. Η παρακολούθηση των ασθενών προγραμματίστηκε εξαρχής στους 6 και 12 μήνες από την ημερομηνία ένταξης στη μελέτη. Για την ένταξή τους οι ασθενείς ενημερώθηκαν και κατόπιν ήταν υποχρεωμένοι να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις διεθνείς αρχές και τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του εκάστοτε συμμετέχοντος νοσοκομείου σύμφωνα με την Ελληνική νομοθεσία.

Τελικά Σημεία

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της ΚΣ ηρεμίας στην πρόγνωση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΝ και ΧΑΠ. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο με στόχο να αξιολογηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι παράμετροι αυτού του ερωτηματολογίου περιελάμβαναν τη συχνότητα των στηθαγχικών επεισοδίων, την επίδραση αυτών στην καθημερινή δραστηριότητα των ασθενών, το βαθμό ικανοποίησης των ασθενών όσον αφορά την εξάλειψη της συμπτωματολογίας τους και τελικά το συνολικό δείκτη της ποιότητας ζωής τους. Με βάση τα παραπάνω δημιουργήθηκαν και αξιολογήθηκαν δείκτες για τον περιορισμό της δραστηριότητας των ασθενών, για τη συχνότητα των στηθαγχικών επεισοδίων εντός του τελευταίου μηνός από την ένταξη του ασθενούς στη μελέτη και για την αποτελεσματικότητα της λαμβανόμενης από τον ασθενή θεραπείας σε συνδυασμό με την επίγνωση της κατάστασης της υγείας του. Σε ότι αφορά την ταξινόμηση της στηθαγχίας και τη συσχέτισή της με την ΚΣ χρησιμοποιείται η ταξινόμηση της Καναδικής Καρδιολογικής Εταιρείας (CCS). Τα δευτερεύοντα σημεία της μελέτης περιλαμβάνουν: (i) τα ποσοστά της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας, (ii) τις νοσηλείες για OEM ή καρδιακή ανεπάρκεια (πρωτοεμφανιζόμενη ή χρόνια) και (iii) το ποσοστό επεμβάσεων στεφανιαίας επαναγγείωσης.

Εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη, η οποία έγινε με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, καταγράφηκαν όλα τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα καθώς και η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή. Για τον κάθε ασθενή της μελέτης ελήφθη λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, ειδικά όσον

αφορά τον αριθμό των επεισοδίων OEM καθώς και τη φυσική ιστορία της ΣΝ με τη φύση και τον αριθμό των διαδερμικών και χειρουργικών επεμβάσεων επαναγγείωσης, την ύπαρξη και σταδιοποίηση καρδιακής ανεπάρκειας κατά ΝΥΗΑ, αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη. Ακόμη, καταγραφόταν, εφόσον υπήρχαν διαθέσιμα, στοιχεία που αφορούν την καρδιακή λειτουργία και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας καθώς και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών από πρόσφατο βιοχημικό έλεγχο.

Στατιστική

Η ανάλυση των προκαταρκτικών στοιχείων της μελέτης έγινε με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SAS® V9.1.3. Για τις κατηγορικές μεταβλητές τα αντίστοιχα ποσοστά υπολογίστηκαν με βάση τον αριθμό των παρατηρήσεων ανά μεταβλητή και οι τιμές των συνεχών μεταβλητών παρουσιάζονται με βάση τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση (SD). Η πολυπαραγοντική ανάλυση διενεργήθηκε με στόχο να εξεταστεί η επίδραση των παραγόντων κινδύνου και της φαρμακευτικής αγωγής στην ΚΣ για τιμές αυτής μικρότερες ή μεγαλύτερες/ίσες των 70 bpm.

Αποτελέσματα

Ένταξη ασθενών

Κατά τη διάρκεια των ετών 2009 και 2010, 280 συνεχόμενοι ασθενείς με τα πιο πάνω περιγραφέντα χαρακτηριστικά κατόπιν συγκατάθεσής τους εντάχθηκαν στη μελέτη σε 22 νοσοκομεία στην ελληνική επικράτεια.

Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 71,8 έτη (από 35 έως 89), το 76% αυτών ήταν άνδρες, η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος ήταν 28,6 kg/m², ενώ 31% εξ αυτών έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και 76,4% από αρτηριακή υπέρταση. Στο σύνολο των ασθενών 143 (53,5%) έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια και το 53,6% εξ αυτών ανήκαν σε λειτουργική κλάση II κατά ΝΥΗΑ. Τριανταένα ασθενείς είχαν εμφανίσει στηθαγικό επεισόδιο 1 εβδομάδα προ της ένταξής τους στη μελέτη. Η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης ήταν 50% και η πλειονότητα των ασθενών (85%) είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία. Οι μέσες τιμές στένωσης του αυλού του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (LMA), του πρόσθιου κατιό-

ντα (LAD), της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA) και της περισπωμένης αρτηρίας (LCx) ήταν 72,8%, 79,9%, 83,3%, και 78,8%, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση της ΣΝ ήταν 6,2 έτη, ενώ 23,3% και 27,5% των ασθενών είχαν δοκιμασία κόπωσης και σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου θετικά για ισχαιμία του μυοκαρδίου, αντίστοιχα. (Πίνακες 1, 2)

Φαρμακευτική αγωγή

Κατά την αρχική επίσκεψη των ασθενών καταγράφηκε η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν (Πίνακας 3). Από τους ασθενείς της μελέτης το 52,8% λάμβαναν ΒΑ, αν και το 53,5% του συνολικού πληθυσμού έπασχαν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Θα πρέπει επιπρόσθετα να τονιστεί πως στην πλειονότητα των ασθενών που λάμβαναν καρβεδιλόλη, η δοσολογία ήταν υποθεραπευτική (6,25 mg δις ημερησίως). Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς που λάμβαναν ΒΑ εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο βαθμό ΚΣ ηρεμίας ≤70 bpm (57,4% vs 42,7%, p<0,001). Οι ασθενείς που ελάμβαναν ιβαμπραδίνη (16,4% όλων των ασθενών της μελέτης) είχαν υψηλότερη ΚΣ συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς (78,5 vs 71,3, p<0,001). Το 21,7% του πληθυσμού της μελέτης ελάμβαναν ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου με αρνητική χρονοτρόπη δράση (διλτιαζέμη 20,3% και βεραπαμίλη 1,4%). Αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης ελάμβαναν το 72,8% των ασθενών (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης [α-ΜΕΑ] 44,3% και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης [ΑΥΑ] 28,6%), αντιαμοπεταλιακά φάρμακα το 97,5%, στατίνες το 64,6%, και νιτρούδη το 45,3%.

Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας

Η μέση τιμή της ΚΣ ηρεμίας ήταν 72,5 bpm και το 51% των ασθενών είχαν ΚΣ >70 bpm, ενώ το 22% είχαν ΚΣ≥80 bpm (Πίνακας 2). Η κατανομή της ΚΣ απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

Πολυπαραγοντική ανάλυση

Η πολυπαραγοντική ανάλυση διενεργήθηκε με στόχο να ταυτοποιηθούν δημογραφικοί παράγοντες (ηλικία, φύλο), κλινικά χαρακτηριστικά (σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία, υπέρταση) και φάρμακα που μπορεί να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη ΚΣ >70 bpm. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης διαπιστώθηκε πως η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη σχετιζόταν με ανεξάρτητο τρόπο με την

Πίνακας 1. Ιστορικό των ασθενών

	Αριθμός	Ποσοστό (%)
Έμφραγμα μυοκαρδίου (N=277)	180	65,0
Επεισόδια στηθάγχης τους τελευταίους 3 μήνες (N=277)	123	44,4
Ταξινόμηση στηθάγχης κατά CCS (N=174)		
• Κατηγορία 1	96	55,2
• Κατηγορία 2	53	30,5
• Κατηγορία 3	24	13,8
• Κατηγορία 4	1	0,6
Στηθαγχικά επεισόδια στη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας πριν την ένταξη (N=88)		
• 1 επεισόδιο	33	37,5
• 2 επεισόδια	24	27,3
• 3 επεισόδια	13	14,8
• 4 επεισόδια	18	20,5
Στεφανιογραφία (N=267)	227	85,0
Αγγειοπλαστική (N=247)	96	38,8
Χειρουργική επαναγγείωση (N=260)	76	29,2
Αριθμός πασχόντων αγγείων (N=195)		
• 1 αγγείο	68	34,9
• 2 αγγεία	62	31,8
• 3 αγγεία	63	32,3
Καρδιακή ανεπάρκεια (N=267)	143	53,5
Ταξινόμηση κατά NYHA (N=143)		
• Κλάση I	64	46,4
• Κλάση II	74	53,6
Θετική δοκιμασία κόπωσης (N=253)	59	23,3
Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (N=255)	70	27,5
Αρτηριακή υπέρταση (N=275)	210	76,4
Σακχαρώδης διαβήτης (N=280)	88	31,4

Πίνακας 2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών

	N	Mean ± SD
Ηλικία (έτη)	278	71,8 ± 9,3
Δείκτης μάζας-σώματος (kg/m ²)	276	28,6 ± 7,9
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	273	72,5 ± 10,9
Κλάσμα εξώθησης	203	50 ± 10,0
Στένωση LAD (%)	139	79,9 ± 17,3
Στένωση RCA (%)	113	83,3 ± 17,1
Στένωση LCx (%)	92	78,8 ± 17,4
Στένωση LMA (%)	16	72,8 ± 17,6
FEV1/FVC (%)	91	67,9 ± 11,4
FEV1	92	64,7 ± 15,0
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	234	176,6 ± 38,0
LDL (mg/dL)	240	110,6 ± 35,8
HDL (mg/dL)	234	41,9 ± 9,9
Τριγλυκερίδια	224	129,5 ± 62,3
	Number	Percent (%)
Άνδρες (N=280)	214	76,4
Καπνιστές (N=272)	106	39,0
Διαβητικοί ασθενείς (N=88)	12 (type I)	13,6
	76 (type II)	86,4

FEV1= Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο, FVC=Βίαια ζωτική χωρητικότητα, HDL=υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LAD=πρόσθιος κατιών κλάδος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, LCx=περισώπιμος κλάδος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, LDL=χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LMA=στέλεχος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, LVEF=Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, RCA=δεξιά στεφανιαία αρτηρία

Πίνακας 3. Φαρμακευτική αγωγή κατά την ένταξη στη μελέτη (baseline)

	Αριθμός ασθενών	ποσοστό (%) (επί του συνόλου)
β-αναστολείς	148	52,86
Καρβεδιλόλη	62	22,14
Μετοπρολόλη	57	20,36
Νεπιβολόλη	17	6,07
Ανταγωνιστές διαύλων αβεστίου	123	43,93
Διλτιαζέμη	57	20,36
Αμιλοδιπίνη	47	16,79
Βεραπαμίλη	4	1,43
Ιβαμπραδίνη	46	16,43
Νιτροώδη	127	45,36
Ανταιμοπεταλιακά	273	97,50
Αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης	204	72,8
α-MEA	124	44,29
ΑΥΑ	80	28,57
Στατίνες	181	64,64
Αιμοδαρόνη	15	1,71
Διουρητικά	51	5,80

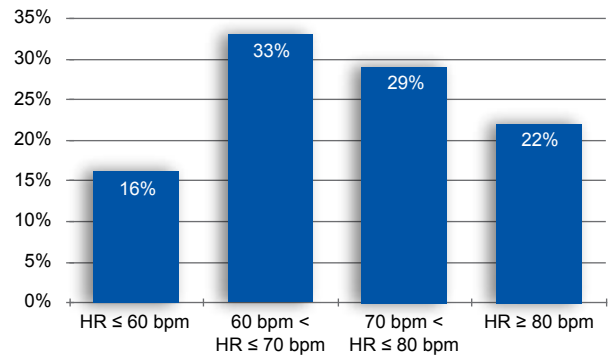
ύπαρξη ΚΣ >70 bpm (OR=1,682, p=0,06) (Πίνακας 4α). Η θεραπεία με ΒΑ οριακά σχετιζόταν αντιστρόφως ανάλογα με ΚΣ>70 bpm (OR=0,988, p=0,094) (Πίνακας 4β)

Συσχέτιση ποιότητας ζωής με την καρδιακή συχνότητα

Όπως αναφέρθηκε ήδη, οι ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν σε ένα ερωτηματολόγιο που στόχο έχει να εκτιμήσει το κατά πόσο τα στηθαγικά επεισόδια επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 5 και είναι σαφές πως οι ασθενείς με ΚΣ ηρεμίας >70 bpm είχαν γενικά χειρότερες τιμές δεικτών σε σχέση με αυτούς που είχαν τιμή ΚΣ ≤70 σε ότι αφορά τον περιορισμό της δραστηριότητας (p<0,007), τον αριθμό των στηθαγικών επεισοδίων (p<0,001), την αποτελεσματικότητα και την καλή ανεκτικότητα από μέρους τους της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής (p<0,001) και γενικά της ποιότητας ζωής (p<0,001).

Συζήτηση

Η διαχείριση των ασθενών με σταθερή ΣΝ είναι αρκετά περίπλοκη στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς υπάρχουν διάφορες αντικρουόμενες απόψεις επί του θέματος.^{25,26} Ειδικότερα η συνύπαρξη ΣΝ και ΧΑΠ δεν είναι σπάνια στο γενικό πληθυσμό και η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι απαιτη-

**Εικόνα 1.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με την ΚΣ ηρεμίας κατά την ένταξή τους.**Πίνακας 4α.** Προγνωστική σημασία των παραγόντων κινδύνου στην τιμή της ΚΣ (ΠΑ)

Κριτήρια	p	Odds ratio (95% CI)
Ηλικία	0,276	1,016 (0,98-1,04)
Φύλο	0,291	1,384 (0,75-2,53)
ΔΜΣ	0,110	0,955 (0,90-1,01)
Κάπνισμα	0,704	1,109 (0,65-1,89)
Υπέρταση	0,612	0,859 (0,47-1,54)
Σακχαρώδης Διαβήτης	0,060	1,682 (0,97-2,89)

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, ΠΑ = Πολυπαραγοντική Ανάλυση

Πίνακας 4β. Προγνωστική σημασία της φαρμακευτικής αγωγής στην τιμή της ΚΣ (ΠΑ)

Κριτήρια	p	Odds ratio (95% CI)
Ανταιμοπεταλιακά φάρμακα	0,120	0,637 (0,37-1,08)
β-αναστολείς	0,094	0,988 (0,59-1,65)
Ανταγωνιστές διαύλων Ca+2	0,964	1,407 (0,86-2,29)
Νιτροώδη	0,173	0,752 (0,41-1,39)
Στατίνες	0,362	0,704 (0,39-1,24)
α-MEA	0,230	0,806 (0,42-1,53)
ΑΥΑ	0,510	0,173 (0,02-1,58)
Ιβαμπραδίνη	0,643	1,218 (0,53-2,79)

τική και πολλές φορές δύσκολη εξαιτίας της ανένδειξης χορήγησης β-αναστολέων στους ασθενείς αυτούς. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ως επί το πλείστον υψηλότερη ΚΣ λόγω της χρήσης β-διεγερτών.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η συνύπαρξη ΣΝ και ΧΑΠ είναι αυξημένη, με αναφορές από τη βιβλιογραφία να μιλούν για επιπολασμό ΣΝ από 10% έως 21% σε ασθενείς με ΧΑΠ, γεγονός που αντικατοπτρίζει το κάπνισμα ως κύρια αιτία της ΧΑΠ.^{19,27} Η πλειονότητα των ασθενών της μελέτης ΡΥΘΜΟΣ εί-

Πίνακας 5. Αποτελέσματα ερωτηματολογίου ασθενών σε σχέση με την ΚΣ

	Καρδιακή Συχνότητα	Μέση Τιμή ± SD	P-value
Δείκτης περιορισμού της δραστηριότητας	HR ≤ 70 bpm	60,28 ± 20,27	0,07
	HR > 70 bpm	55,94 ± 20,27	
Δείκτης συχνότητας στηθαγικών επεισοδίων	HR ≤ 70 bpm	87,94 ± 18,49	<0,001
	HR > 70 bpm	74,82 ± 24,69	
Δείκτης ικανοποίησης ασθενών από τη λαμβανόμενη θεραπεία	HR ≤ 70 bpm	108,63 ± 26,59	<0,001
	HR > 70 bpm	89,09 ± 33,38	
Δείκτης ποιότητας ζωής	HR ≤ 70 bpm	89,60 ± 28,56	<0,001
	HR > 70 bpm	74,7 ± 32,50	

ναι άνδρες (76,4%), στοιχείο συμβατό με άλλες κλινικές μελέτες, όπως η μελέτη BEAUTIFUL¹¹ όπου το 83% των ασθενών ήταν άνδρες. Η ανάλυση των προκαταρκτικών αποτελεσμάτων της μελέτης ΡΥΘΜΟΣ έδειξε πως οι μισοί περίπου ασθενείς (52,8%) λάμβαναν ΒΑ, σε υποθεραπευτικές όμως ως επί το πλείστον δόσεις. Η μέση τιμή της ΚΣ ηρεμίας των ασθενών ήταν 72,5 bpm, στοιχείο που συνάδει με τα αποτελέσματα άλλων παρόμοιων μελετών. Στη μελέτη European Heart Survey το 52% των ασθενών είχαν μέση ΚΣ > 70 bpm και ειδικότερα οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια είχαν πολύ υψηλότερες τιμές ΚΣ (≥83 bpm).²⁸ Παρόμοια, στη μελέτη CARDIf η μέση τιμή της ΚΣ ήταν 74,1 και 77,1 στους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα.²⁹ Επίσης, τα αποτελέσματα της μελέτης BEAUTIFUL κατά το πρωταρχικό στάδιο (baseline) έδειξαν μέση ΚΣ ηρεμίας 71,6 bpm, ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν ΒΑ είχαν ΚΣ μικρότερη κατά περίπου 3 bpm (71,1 bpm) συγκριτικά με όσους δεν λάμβαναν ΒΑ.³⁰ Μια υποανάλυση των στοιχείων της BEAUTIFUL έδειξε πως όταν η ΚΣ ήταν άνω των 70 bpm, υπήρχε μια αύξηση κατά 34% τους καρδιαγγειακού θανάτου, κατά 53% των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και κατά 38% των επεμβάσεων στεφανιαίας επαναγγείωσης.¹¹ Το 2002 στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη σταθερή στηθάγχη που εκδόθηκαν από τα American College of Cardiologists/American Heart Association [ACC/AHA] γινόταν σύσταση για επίτευξη ιδανικής ΚΣ ηρεμίας 55-60 bpm με τη λήψη ΒΑ.³¹ Επίσης, τα στοιχεία από μεταanalύσεις σε μελέτες που αφορούσαν μετεμφραγματικούς ασθενείς, έδειξαν πως η ελάττωση της ΚΣ αποτελούσε τον καθοριστικό αιτιολογικό παράγοντα του κλινικού οφέλους από τη λήψη ΒΑ και ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου.^{32,33}

Στη μελέτη ΡΥΘΜΟΣ η περιορισμένη χρήση ΒΑ καθώς και οι υποθεραπευτικές δοσολογίες που καταγράφηκαν φαίνεται ίσως να σχετίζονται με τη συνύπαρξη ΧΑΠ και τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες

των ΒΑ στους ασθενείς αυτούς. Επιπρόσθετα, παρά το γεγονός πως το 54% των ασθενών της μελέτης πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, μόνο το 53% του συνολικού αριθμού των ασθενών λάμβαναν ΒΑ. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός πως στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σε ότι αφορά την ΚΣ και τη χρήση ΒΑ σε ασθενείς με ΣΝ και ΧΑΠ, η μελέτη ΡΥΘΜΟΣ έχει στόχο να καταγράψει τη θεραπευτική στρατηγική καθώς και τα πιθανά θεραπευτικά κενά που υπάρχουν στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτής της κατηγορίας. Ωστόσο, στο γενικό πληθυσμό άλλες μελέτες έχουν δείξει πως η έλλειψη της ενδεικνυόμενης θεραπείας με ΒΑ αποτελεί τον κύριο ανεξάρτητο αιτιολογικό παράγοντα υψηλής ΚΣ. Έτσι, στη μελέτη CARDIf βρέθηκε πως το 50% των ασθενών με ΣΝ δεν λάμβαναν ΒΑ παρά το γεγονός πως δεν υπήρχαν σαφείς αντενδείξεις, ενώ η διαφορά της ΚΣ μεταξύ των ασθενών υπό ΒΑ και χωρίς ΒΑ ήταν μόνο 4 bpm.²⁹ Όπως είναι γνωστό η ιβαμπραδίνη αποτελεί μια νέα πρωτότυπη φαρμακευτική ουσία με πολύ καλό προφίλ ασφαλείας που εκτός από τα θεραπευτικά οφέλη στη ΣΝ μέσω της ελάττωσης της ΚΣ, έδειξε σχετικά πρόσφατα πως ελαττώνει τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.³⁴ Στη μελέτη ΡΥΘΜΟΣ το 16,4% των ασθενών ελάμβαναν ιβαμπραδίνη και αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλότερη ΚΣ ηρεμίας συγκριτικά με τους υπόλοιπους (78,5 vs 71,3 bpm, $P < 0,001$), αντικατοπτρίζοντας έτσι την τάση των θεραπόντων ιατρών να χορηγούν την ιβαμπραδίνη σε ασθενείς με δυσκολότερα ελεγχόμενη ΚΣ.

Στους ασθενείς με ΣΝ η ποιότητα ζωής σχετίζεται με το επίπεδο της ΚΣ. Με βάση τα στοιχεία των απαντήσεων των ασθενών στο σχετικό ερωτηματολόγιο διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ποιότητας ζωής και της υψηλής ΚΣ (> 70 bpm). Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με τα ευρήματα πολλών άλλων κλινικών μελετών. Οι Diaz και συν.³⁵ έδειξαν πως το επίπεδο της

ΚΣ αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη μελλοντικών συμβαμάτων. Η συσχέτιση μεταξύ ΚΣ και θνησιμότητας ήταν ισχυρή για τιμές ΚΣ 83 bpm, που αντιστοιχούσε στο κατώτερο όριο του ανωτέρου πεμπτημορίου της ΚΣ. Οι Palatini και συν.³⁶ με βάση τα στοιχεία της μελέτης CASTEL (CArdiovascular Study in the ELderly) διαπίστωσαν πως υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ΚΣ και του καρδιαγγειακού θανάτου σε ηλικιωμένους άνδρες και αντίστροφα καλύτερη έκβαση αυτών με μικρότερες τιμές ΚΣ. Τιμές ΚΣ μεταξύ 80 και 85 bpm θεωρήθηκαν ως οριακές για το χαρακτηρισμό χαμηλής και υψηλής ΚΣ αντίστοιχα.³⁶ Πιο πρόσφατα, δεδομένα από τη μελέτη BEAUTIFUL έδειξαν πως ΚΣ ηρεμίας μεγαλύτερη ή ίση των 70 bpm σχετιζόταν με αύξηση συμβαμάτων, όπως του καρδιαγγειακού θανάτου, των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή OEM.¹¹ Είναι γνωστό πως το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και ότι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος μπορεί να συμβάλλει στη γένεση κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Οι ασθενείς με ΣΝ και αυξημένη ΚΣ έχουν έτσι μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής και επακόλουθα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.³⁷ Αντιστρόφως, μικρότερη ΚΣ μπορεί, λόγω της ενεργοποίησης του παρασυμπαθητικού συστήματος, να έχει προστατευτικό ρόλο στην ηλεκτρική σταθερότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων.⁸ Στοιχεία από τη μελέτη Framingham έχουν δείξει χαμηλότερα ποσοστά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε άνδρες με βραδυκαρδία και αντίστροφα υψηλότερα ποσοστά σε εκείνους με ταχυκαρδία, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε όμως στο γυναικείο πληθυσμό της μελέτης.³⁸ Επιπρόσθετα, η υψηλή ΚΣ προάγει τη διαστολική δυσλειτουργία, γεγονός που προκαλεί δύσπνοια στους ασθενείς ιδίως κατά την προσπάθεια όταν συνυπάρχουν και συνοδά νοσήματα, όπως η ΧΑΠ.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) έχει συσχετισθεί με υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας και είναι γνωστό πως η ΣΝ αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς. Ειδικά στην Ελλάδα, δεδομένα από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, που διεξήχθη από το 2001 έως το 2006, έδειξαν αυξημένη επίπτωση του ΣΔ με 5,8 και 5,3 νεοδιαγνωσθέντα περιστατικά σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα ανά 100 ασθενείς ανά έτος σε συνδυασμό με την αυξημένη επίπτωση της ΣΝ (11,0% στους άνδρες και 6,1% στις γυναίκες αντίστοιχα, $P < 0,001$).³⁹ Περίπου το 31% των ασθενών της μελέτης ΡΥΘΜΟΣ πάσχουν από ΣΔ, κυρίως τύπου 2. Η πολυπαραγοντική ανά-

λυση έδειξε πως ο ΣΔ αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα ύπαρξης υψηλής ΚΣ. Ο ΣΔ θεωρείται ως “ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου”⁴⁰ και η θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών μετά από επεισόδιο OEM είναι υψηλή.⁴¹ Η σημαντική συσχέτιση της υψηλής ΚΣ με το ΣΔ αποδείχθηκε και στη μελέτη των Facchini και συν,⁴² εύρημα συμβατό με τη θεωρία πως η αυξημένη ΚΣ στους διαβητικούς ασθενείς έχει σχέση με την επαγόμενη από την ινσουλίνη αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα. Είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη.⁴³ Στοιχεία από την Bremen Diabetes Study δείχνουν σαφώς πως η αυξημένη ΚΣ ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού θανάτου στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και πιθανώς πιο ισχυρός σε σχέση με τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.⁴⁴ Πιο πρόσφατα, οι Stettler και συν, βασιζόμενοι σε μια μακροχρόνια παρακολούθηση επί 23 χρόνια του πληθυσμού της Ελβετίας που συμμετείχε στη μελέτη Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), ανέφεραν την ύπαρξη σταθερής συσχέτισης μεταξύ της ΚΣ ηρεμίας και της καρδιαγγειακής θνητότητας από κάθε αίτιο, αποτέλεσμα συμβατό με προηγούμενα αποτελέσματα μελετών.⁴⁵ Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης ΡΥΘΜΟΣ έδειξαν πως οι διαβητικοί ασθενείς με ΣΝ και ΧΑΠ έχουν υψηλότερη ΚΣ και αυτό είναι συμβατό με χειρότερη πρόγνωση. Ωστόσο, το εάν αυτό οφείλεται στη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή σε άλλους παράγοντες είναι κάτι που δεν μπορεί να απαντηθεί από την παρούσα μελέτη.

Η μέση τιμή των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) στη μελέτη ΡΥΘΜΟΣ ήταν 110 mg/dL, με το 64,6% των ασθενών να λαμβάνουν στατίνες. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η επιθυμητή τιμή των LDL πρέπει να είναι μικρότερη των 100 mg/dL και ειδικά σε υψηλού κινδύνου ασθενείς μικρότερη των 70 mg/dL. Σε πολλές μελέτες παρατήρησης έχει καταγραφεί η μη επαρκής χορήγηση στατινών, ωστόσο σύμφωνα με τα προκύπτοντα στοιχεία της μελέτης ΡΥΘΜΟΣ είναι σαφές πως απαιτείται πιο επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή δεδομένου του γεγονότος πως οι ασθενείς με ΣΝ και ΧΑΠ είναι πιο αυξημένου κινδύνου.

Συμπεράσματα

Η μελέτη ΡΥΘΜΟΣ με τα προκαταρκτικά στοιχεία

που προκύπτουν από τη μελέτη των χαρακτηριστικών των ασθενών που εντάχθηκαν σε αυτή, κατέγραψε σε πανελλήνια βάση το προφίλ των ασθενών με ΣΝ και ΧΑΠ και ειδικά της συσχέτισης της ΚΣ με το επίπεδο της ποιότητας ζωής τους. Από τα ευρήματά μας προκύπτει πως οι ασθενείς αυτοί έχουν μη ικανοποιητική ποιότητα ζωής και ιδίως αυτοί με υψηλή ΚΣ. Επιπρόσθετα, γίνεται σαφές πως συχνά οι ασθενείς αυτοί υποθεραπεύονται με ανεπαρκείς δόσεις φαρμάκων και ιδίως ΒΑ, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να ελεγχθεί η ΚΣ. Ανάλογα αποτελέσματα προκύπτουν και για τις στατίνες, των οποίων η χρήση δεν είναι σύμφωνη με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Τέλος, η χρήση της ιβαμπραδίνης περιορίζεται σε μικρό ποσοστό των ασθενών, ενώ ο ΣΔ προκύπτει πως σχετίζεται ανεξάρτητα με την αυξημένη ΚΣ.

Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Καρδιαγγειακής Έρευνας με την οικονομική χορηγία της Servier Hellas. Ευχαριστούμε όλους τους καρδιολόγους και τους διευθυντές των κλινικών που συμμετέχουν στη μελέτη. Τα ονόματα όλων των ερευνητών αναφέρονται στο Παράρτημα.

Βιβλιογραφία

- Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006; 332: 262-267.
- Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 284: H676-682.
- Collins P, Fox KM. Pathophysiology of angina. *Lancet*. 1990; 335: 94-96.
- Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 823-830.
- Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26: 637-644.
- Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs*. 2006; 66: 133-144.
- Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2003; 5(Suppl G): G10-14.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987; 113: 1489-1494.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*. 1991; 121: 172-177.
- Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol*. 2008; 126: 302-312.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 817-821.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341-1381.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999; 318: 1730-1737.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 489-497.
- Chafin CC, Soberman JE, Demirkan K, Self T. Beta-blockers after myocardial infarction: do benefits ever outweigh risks in asthma? *Cardiology*. 1999; 92: 99-105.
- Viskin S, Barron HV. Beta blockers prevent cardiac death following a myocardial infarction: so why are so many infarct survivors discharged without beta blockers? *Am J Cardiol*. 1996; 78: 821-822.
- Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA*. 1997; 277: 115-121.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2337-2345.
- Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2005; 98: 493-497.
- Heller DA, Ahern FM, Kozak M. 2000. Changes in rates of beta-blocker use between 1994 and 1997 among elderly survivors of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2000; 140: 663-671.
- Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1950-1956.
- Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*. 2004; 125: 892-900.
- Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELLENIC Infarction Observation Study. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 325-334.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532-555.
- Maragiannis D, Lazaros G, Vavuranakis M, et al. Chronic stable angina: percutaneous coronary intervention or medication? *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52: 246-252.
- Chatzistamatiou EI, Moustakas GN, Rodolakis NE, Liakos CI, Avgeropoulou CC, Kallikazaros IE. Stable coronary artery dis-

- case: latest data in the battle between conservative and invasive management. *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 516-524.
27. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2794-2800.
 28. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J.* 2010; 86: 212-217.
 29. Vitale C, Iellamo F, Volterrani M, et al. Heart rate control in an unselected consecutive population of outpatients with stable coronary artery disease: Analysis of the CARDIf Study Cohort. *Angiology.* 2010; 61: 763-767.
 30. Ferrari R, Ford I, Fox K, Steg PG, Tendera M. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction - baseline characteristics of the study population. *Cardiology.* 2008; 110: 271-282.
 31. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 159-168.
 32. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2007; 28: 3012-3019.
 33. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 784-794.
 34. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 886-894.
 35. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005; 26: 967-974.
 36. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 585-592.
 37. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia, Pa WB Saunders Co. 1990; p. 330-343.
 38. Hohnloser SH, Klingenhoben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation.* 1994; 89: 1068-1073.
 39. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 229-334.
 40. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50: 388-395.
 41. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care.* 1998; 21: 69-75.
 42. Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens.* 1996; 9: 1013-1017.
 43. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, et al. Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertens.* 1998; 16: 1635-1639.
 44. Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003; 111: 215-222.
 45. Stettler C, Bearth A, Allemann S, et al. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia.* 2007; 50: 186-194.

Παράρτημα: Ερευνητές και συμμετέχοντα κέντρα μελέτης ΡΥΘΜΟΣ

1. Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου: Κύριος ερευνητής: Π. Βάρδας. Συνεργάτες: Ε. Σημαντηράκης, Χ. Γουδής
2. Γενικό Νοσοκομείο Βόλου: Κύριος ερευνητής: Θ. Τσακνάκης. Συνεργάτες: Α. Γαλάπης, Κ. Τζιόλας
3. Γενικό Νοσοκομείο Χίου: Κύριος ερευνητής: Α. Καρτάλης. Συνεργάτες: Γ. Γεωργιόπουλος, Ν. Σμυρνούδης, Π. Μοσχούρης
4. Γενικό Νοσοκομείο Τρίπολης: Κύριος ερευνητής: Δ. Χρυσός. Συνεργάτες: Β. Χρονόπουλος, Ν. Λάσχος, Ν. Ράιμος
5. Γενικό Νοσοκομείο Θήβας: Κύριος ερευνητής: Ε. Σκουμπούρη
6. Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας: Κύριος ερευνητής: Ι. Μαντάς. Συνεργάτες: Κ. Τόλη, Σ. Βήχος
7. Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων: Κύριος ερευνητής: Ι. Γουδέβενος. Συνεργάτης: Ν. Σερβετάς
8. 2ο Νοσοκομείο ΙΚΑ Θεσσαλονίκης: Κύριος ερευνητής: Χ. Κυριζίδης
9. Γενικό Νοσοκομείο Έδεσσας: Κύριος ερευνητής: Κ. Οικονόμου
10. Γενικό Νοσοκομείο Θριάσιο: Κύριος ερευνητής: Χ. Ολύμπιος. Συνεργάτες: Μ. Σταματελάτου, Α. Βλαχωντώνης
11. Γενικό Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής: Κύριος ερευνητής: Α. Κρανίδης. Συνεργάτης: Δ. Κοντογιάννη
12. 2ο Νοσοκομείο ΙΚΑ Θεσσαλονίκης: Κύριος ερευνητής: Π. Καλογερόπουλος
13. Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνής: Κύριος ερευνητής: Α. Γκότσης
14. Γενικό Νοσοκομείο Πειραιώς Τζάνειο: Κύριος ερευνητής: Σ. Φούσσας. Συνεργάτης: Χ. Κοντός
15. Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ελπίς: Κύριος ερευνητής: Α. Τρύπας. Συνεργάτες: Α. Κακκαβάς, Π. Σπανός, Β. Τσουκάκη
16. Γενικό Νοσοκομείο Χανίων: Κύριος ερευνητής: Α. Πράς. Συνεργάτης: Γ. Διαζάκης
17. Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών: Κύριος ερευνητής: Δ. Αλεξόπουλος. Συνεργάτες: Β. Καραντάλης, Ε. Μαυρονάσιου

18. Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό: Κύριος Ερευνητής: Β. Βοττιάς, Συνεργάτης: Α. Δελαπόρτας
19. ΔΘΚΑ Υγεία: Κύριος Ερευνητής: Α. Πιπλής, Συνεργάτες: Ν. Σούρλας, Σ. Καλιαμπάκος
20. Ευρωκλινική Αθηνών. Κύριος Ερευνητής: Δ. Ρίχτερ, Συνεργάτες: Γ. Γκουμάς, Χ. Φούρλας, Δ. Σακελλαρίου
21. Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπιείο Βούλας: Κύριος Ερευνητής: Α. Μανώλης, Συνεργάτες: Α. Γιαννακόπουλος, Λ. Πουλημένος, Ν. Κουρεμένος
22. Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης: Κύριος ερευνητής: Σ. Κωνσταντινίδης, Συνεργάτες: Κ. Μητρούση, Π. Κίκας.