



ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ  
ΕΚΔΟΣΗ

ISSUE 1 - VOLUME 5  
JANUARY - JUNE 2019

[www.currentcardiology.gr](http://www.currentcardiology.gr)

ΤΕΥΧΟΣ 1 - ΤΟΜΟΣ 5  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2019

# Σύγχρονη ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

## CURRENT cardiology

HALF SCIENCE EDITION

### ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

#### **Θεραπεία κοιλιακής μαρμαρυγής μετά αγγειοπλαστική. Νεότερα δεδομένα**

*Χρήστος-Κωνσταντίνος Αντωνίου, Πολυχρόνης Δηλαβέρης, Κωνσταντίνος Γκατζούλης, Δημήτριος Τούσουλης*

#### **Θεραπεία Οικογενούς Δυσλιπιδαιμίας**

*Σωτήριος Τσαλαμανδρής, Ειρήνη Σολωμού, Ευάγγελος Οικονόμου, Ιωάννης Νταλακούρας, Ιωάννης Σκούμας, Χαράλαμπος Βλάχοπουλος, Δημήτριος Τούσουλης*

#### **Ο ρόλος των νεότερων αντιδιαβητικών στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**

*Γεωργία Σκοτσιμάρα, Ευάγγελος Οικονόμου, Αλέξιος Αντωνοπούλος, Βασιλική Χαρά Μυστακίδη, Νικόλαος Μάγκας, Δημήτριος Τούσουλης*

### CASE REPORT

#### **Κλινικό περιστατικό εμφάνισης μορφολογίας Brugada μετά την περικαρδιοκέντηση σε ασθενή με ιδιοπαθή περικαρδιακή συλλογή**

*Ανδρέας Αγγελόπουλος, Παρασκευή Παπανικολάου, Ευάγγελος Οικονόμου, Γεώργιος Λάζαρος, Δημήτριος Τούσουλης*

### ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

#### **Θέματα πολλαπλής επιλογής - Θέματα ανάπτυξης (Δεκέμβριος '18 - Μάιος '19)**

### REVIEW ARTICLES

#### **Treatment of atrial fibrillation following coronary artery stent implantation**

*Christos-Konstantinos Antoniou, Polychronis Dilaveris, Konstantinos A. Gatzoulis, Dimitris Tousoulis*

#### **Familial Dyslipidemia Therapy**

*Sotirios Tsalamandris, Eirini Solomou, Evangelos Oikonomou, Ioannis Dalakouras, Ioannis Skoumas, Charalambos Vlachopoulos, Dimitris Tousoulis*

#### **The role of new anti-diabetic agents in patients with heart failure**

*Georgia Skotsimara, Evangelos Oikonomou, Alexios Antonopoulos, Vasiliki Chara Mystakidi, Nikos Magkas, Dimitrios Tousoulis*

### CASE REPORT

#### **A case of a patient presenting with Brugada pattern after pericardiocentesis for idiopathic pericardial effusion**

*Andreas Angelopoulos, Paraskevi Papanikolaou, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Dimitris Tousoulis*

### CARDIOLOGY QUIZ

#### **Multiple Choice Questions - Essay Test Questions (December '18 - May '19)**



ΕΚΔΙΔΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ

ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ  
«ΚΑΡΔΙΑ»



# THE COAPT TRIAL<sup>1</sup>

## A LANDMARK STUDY TO ESTABLISH A NEW STANDARD OF CARE.

### EXPAND YOUR TREATMENT OPTIONS FOR SELECT HEART FAILURE PATIENTS WITH CLINICALLY SIGNIFICANT SECONDARY MITRAL REGURGITATION.

**MitraClip**  
Transcatheter Mitral Valve Repair

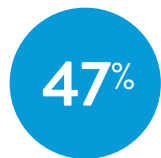
MitraClip® with guideline-directed Medical therapy is the only Mitral intervention proven more effective than guideline-directed medical therapy alone for select heart failure patients with secondary mitral regurgitation.<sup>1</sup>

#### SAVES LIVES



Relative risk reduction in mortality.

#### REDUCES HOSPITALIZATIONS FOR HF



Relative risk reduction in heart failure hospitalizations.

#### IMPROVES QUALITY OF LIFE



Improvement in quality of life, compared to a 6% decline for patients without MitraClip.

**96.6%** Freedom from device-related complications within 12 months.

For more information, visit our website



<sup>1</sup> Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med. September 23, 2018

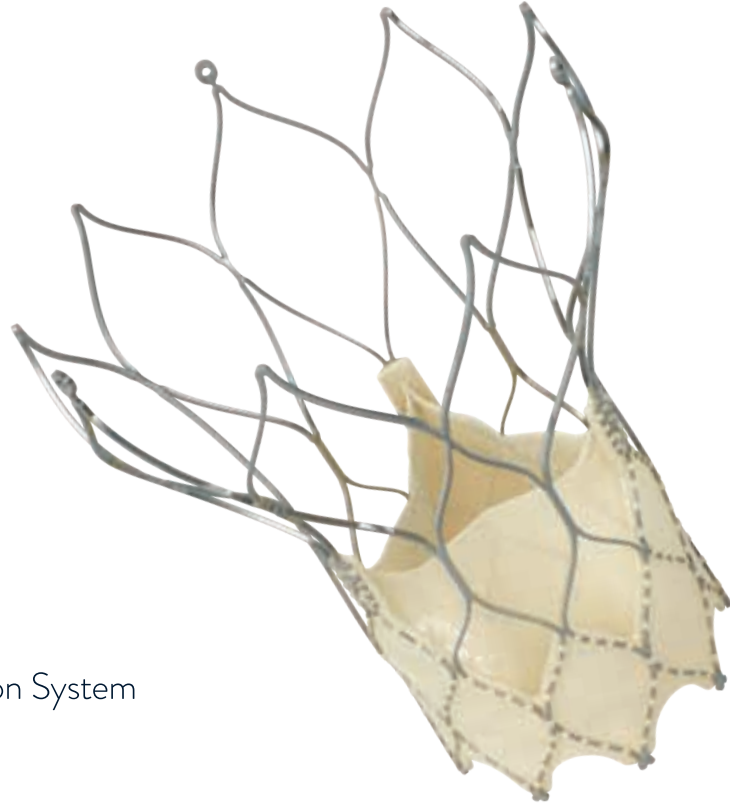
Abbott Vascular International BVBA

Park Lane, Culliganlaan 2B, B-1831 Diegem, Belgium, Tel: +32 2 714 14 11

CAUTION: This product is intended for use by or under the direction of a physician. Prior to use, reference the Instructions for Use, inside the product carton (when available) or at [eifu.abbottvascular.com](http://eifu.abbottvascular.com) or at [medical.abbott/manuals](http://medical.abbott/manuals) for more detailed information on Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Events. All drawings are artist's representations only and should not be considered as an engineering drawing or photograph. Photo(s) on file at Abbott. Information contained herein is for distribution for Europe, Middle-East and Africa ONLY. Please check the regulatory status of the device before distribution in areas where CE marking is not the regulation in force. MitraClip is subject to prior training requirement as per the instructions for use. For MitraClip Family of products, the following needs to be considered by French healthcare professionals only: Clips de réparation mitrale, MitraClip NT, NTR et MitraClip XTR et accessoires. Dispositifs médicaux de classe III et I, organisme notifié CE0086. Fabriqué par Abbott Vascular, mandataire européen Abbott Vascular International BVBA.

Se référer aux informations de la notice d'instructions qui décrivent les informations de bon usage des dispositifs. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice. MitraClip NTR et MitraClip XTR ne sont pas pris en charge par les organismes d'assurance maladie. MitraClip NT est pris en charge par les organismes d'assurance maladie ; indications prises en charges : Patients avec insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité.

© 2019 Abbott. All Rights Reserved. 9-EH-2-8996-01 01-2019



## PORTICO<sup>®</sup>

Transcatheter Aortic Implantation System

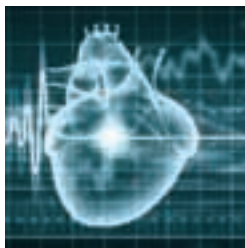
**THINK  
YOU KNOW  
PORTICO?  
THINK AGAIN.**

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

This product is intended for use by or under the direction of a physician. Prior to use, reference the Instructions for Use for more detailed information on Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Events.

Prior to use, appropriate Portico valve training must be completed by physician. Check the regulatory status of the device in areas where CE marking is not the regulation in force. Information contained herein is for distribution for Europe, Middle East and Africa ONLY.

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



ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ  
ΕΚΔΟΣΗ

ISSUE 1 - VOLUME 5  
JANUARY - JUNE 2019

# Σύγχρονη ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

www.currentcardiology.gr

## CURRENT **cardiology**

HALF SCIENCE EDITION

ΤΕΥΧΟΣ 1 - ΤΟΜΟΣ 5  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2019

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

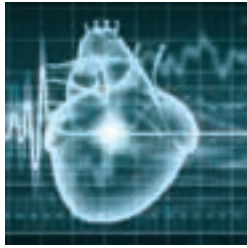
<b>ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ</b> .....	<b>13</b>
<b>ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ</b>	
Θεραπεία κοιλιακής μαρμαρυγής μετά αγγειοπλαστική. Νεότερα δεδομένα .....	<b>15</b>
Θεραπεία Οικογενούς Δυσλιπιδαιμίας .....	<b>23</b>
Ο ρόλος των νεότερων αντιδιαβητικών στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια .....	<b>31</b>
<b>CASE REPORT</b>	
Κλινικό περιστατικό εμφάνισης μορφολογίας Brugada μετά την περικαρδιοκέντηση σε ασθενή με ιδιοπαθή περικαρδιακή συλλογή .....	<b>37</b>
<b>ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>	
Θέματα πολλαπλής επιλογής - Θέματα ανάπτυξης (Δεκέμβριος '18 - Μάιος '19) .....	<b>39</b>



ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ  
«ΚΑΡΔΙΑ»



Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ



HALF  
SCIENCE  
EDITION

ΤΕΥΧΟΣ 1 - ΤΟΜΟΣ 5  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ  
ΙΟΥΝΙΟΣ 2019

ISSUE 1 - VOLUME 5  
JANUARY - JUNE 2019

www.currentcardiology.gr

# current CARDIOLOGY

## ΣΥΓΧΡΟΝΗ καρδιολογία

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

### CONTENTS

---

<b>EDITORIAL</b> .....	<b>13</b>
<b>REVIEW ARTICLES</b>	
Treatment of atrial fibrillation following coronary artery stent implantation .....	<b>15</b>
Familial Dyslipidemia Therapy .....	<b>23</b>
The role of new anti-diabetic agents in patients with heart failure .....	<b>31</b>
<b>CASE REPORT</b>	
A case of a patient presenting with Brugada pattern after pericardiocentesis for idiopathic pericardial effusion .....	<b>37</b>
<b>CARDIOLOGY QUIZ</b>	
Multiple Choice Questions – Essay Test Questions (December '18 - May '19) .....	<b>39</b>



INSTITUTE OF CARDIOVASCULAR  
RESEARCH AND EDUCATION  
"KARDIA"



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

## Ιδιοκτήτης:

Ίδρυμα  
Καρδιαγγειακής Έρευνας  
και Επιμόρφωσης  
«Καρδιά»



ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ & ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ  
«ΚΑΡΔΙΑ»

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### Διευθυντής Σύνταξης:

#### ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

MD, PhD, FESC, FACC, Α Πανεπιστ. Καρδιολογική  
Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

### Μέλη

#### ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ

Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή  
Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

#### ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ

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

#### ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΧΡΥΣΟΧΟΥ

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

#### ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

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

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

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

Παρακαλώ αποστείτε το υλικό προς δημοσίευση στην παρακάτω διεύθυνση:

#### ΠΡΟΣ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

Ευάγγελος Οικονόμου

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα  
Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590  
Email: boikono@hotmail.com

### ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΚΔΟΣΗΣ



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 330, 153 41 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

Τηλ.: 210-6538508, e-mail: info@doctorsmedia.gr

www.doctorsmedia.gr

## ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

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

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

Σε συνέχεια της πολύχρονης ιστορίας και σημαντικής εμπειρίας καθώς και ως αποτέλεσμα της εντατικής ερευνητικής προσπάθειας, το πρώτο δμνο του 2019 οι δημοσιεύσεις της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής στα πλέον έγκριτα επιστημονικά περιοδικά έχουν ξεπεράσει τις 80 σε αριθμό γεγονός που κατατάσσει την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική πρώτη σε ερευνητικό και συγγραφικό έργο στην Ελλάδα και τουλάχιστον ισότιμη ερευνητικά με τα πλέον έγκριτα πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα διεθνώς. Καθώς, όμως, ο ρυθμός των εξελίξεων συχνά ξεπερνάει την ικανότητα των καρδιολόγων να τις παρακολουθήσουν, από τη θέση ευθύνης του προέδρου του Ιδρύματος Καρδιαγγειακής Έρευνας και Επιμόρφωσης (ΚΑΡΔΙΑ) και του Διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής,ιώθω την υποχρέωση για την περιοδική έκδοση της «Σύγχρονης Καρδιολογίας», μίας καρδιολογικής επιθεώρησης υπό την αιγίδα της κλινικής που έχει διεθνώς αναγνωριστεί για το επιστημονικό της έργο.

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

Σε αυτό το τεύχος, η «Σύγχρονη Καρδιολογία» φιλοξενεί 3 ανασκοπήσεις με κλινικό προσανατολισμό. Ειδικότερα αναλύονται οι νεότερες κατευθύνσεις και θεραπευτικές επιλογές σε περιπτώσεις ασθενών με οικογενή δυσλιπιδαιμία. Ιδιαίτερα αναλύονται οι ενδείξεις χορήγησης των αναστολέων του PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9), επιπρόσθετα της θεραπείας με στατίνες. Επιπλέον, αναλύονται πολλά υποσχόμενες, καινοτόμες θεραπείες που βρίσκονται υπό διερεύνηση και αναμένεται να εισαχθούν στην κλινική πράξη προκειμένου να συμπληρωθούν ή και να αντικαταστήσουν τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές, στοχεύοντας σε πιο αποτελεσματική μείωση των λιπιδίων αίματος, μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και βελτίωση των κλινικών καταληκτικών σημείων.

Ένα άλλο θέμα που συγκεντρώνει το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια είναι η χορήγηση της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής σε πάσχοντες με κοιλιακή μαρμαρυγή μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών, ώστε να μειωθούν κατά το δυνατό τα αιμορραγικά επεισόδια αλλά και τα θρομβωτικά. Από τη μελέτη AUGUSTUS, που πρόσφατα δημοσιεύτηκε, επιβεβαιώθηκε ότι η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό (απειραμμένη στη συγκεκριμένη περίπτωση) και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι ασφαλή.

Η αντιμετώπιση, επίσης, του σακχαρώδη διαβήτη σε καρδιοπαθείς και ιδιαίτερα σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα συχνό κλινικό πρόβλημα. Από τις πρόσφατες δε μεγάλες κλινικές μελέτες που αναλύονται σε άρθρο ανασκόπησης του παρόντος τεύχους φαίνεται ότι οι αναστολές του συμπτεφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) και οι αγωνιστές των υποδοχέων του ομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (Glucagon-like peptide 1 - GLP-1) είναι τα πλέον ασφαλή φάρμακα σε αυτή τη κατηγορία ασθενών.

Τα θέματα των προηγούμενων εξετάσεων ειδικότητας καρδιολογίας πιστεύουμε ότι θα αποτελέσουν ένα υλικό γνώσης και προβληματισμού για τους νέους κυρίως καρδιολόγους. Τόσο το προσωπικό μου ειλικρινές ενδιαφέρον, αλλά και όλων των μελών της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής για την έρευνα και την επιστήμη, αλλά και για τη δια βίου εκπαίδευση και ενημέρωση των Ελλήνων καρδιολόγων, μας οδήγησαν στην έκδοση της «Σύγχρονης Καρδιολογίας» που φιλοδοξούμε στο μέλλον, μέσα από συνεχή βελτίωση και προσπάθεια, να αποτελέσει το περιοδικό αναφοράς των Καρδιολόγων στη Ελλάδα.

### Δημήτριος Τούσουλης

MD, PhD, FESC, FACC, Καθ. Καρδιολογίας Α Πανεπιστ. Καρδιολογική Κλινική  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

# Θεραπεία κοιλιακής μαρμαρυγής μετά αγγειοπλαστική

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Χρήστος-Κωνσταντίνος Αντωνίου, Πολυχρόνης Δηλαβέρης, Κωνσταντίνος Γκατζούλης, Δημήτριος Τούσουλης

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

Treatment of atrial fibrillation following coronary artery stent implantation

Christos-Konstantinos Antoniou, Polychronis Dilaveris, Konstantinos A. Gatzoulis, Dimitris Tousoulis

1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Νεότερα δεδομένα αναφορικά με την δυνατότητα επιλογής διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας (θειενοπυριδίνη και αμέσως δρών από του στόματος αντιπηκτικό) καθώς και με την σχετική επίδραση της τριπλής/διπλής αγωγής (χρήση ή μη ασπιρίνης) και της επιλογής του αντιπηκτικού στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα προέκυψαν μετά την δημοσίευση της μελέτης AUGUSTUS. Ομοίως, η ολοκλήρωση της μελέτης ANNEXA-4 για την χρήση της ανδεξανέτης στην αναστροφή της δράσης των αναστολέων του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ ανοίγει, σε συνδυασμό με την έγκριση κυκλοφορίας και της ιδارουσιζουμάμπης, νέους δρόμους στην κλινική χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών και στην αντιμετώπιση των αιμορραγιών που προκαλούν. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης θα επιχειρηθεί μία σύνοψη των σχετικών ευρημάτων, καθώς και των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, με σκοπό την βελτίωση της ικανότητας των ιατρών να χειρίζονται ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής.

### SUMMARY

Novel data regarding the ability to opt for dual antithrombotic therapy (thienopyridine and directly acting per os anticoagulant), as well as the relative effect of triple/dual therapy (use or discard of aspirin) and anticoagulant choice in safety and

efficacy have emerged following publication of the AUGUSTUS trial. Similarly, completion of the ANNEXA-4 study concerning use of andexanet for reversal of the effect of activated factor X inhibitors opens, in conjunction with the approval of idarucizumab, new pathways in clinical use of novel per os anticoagulants and management of related hemorrhages. In the present review article a synopsis of relevant findings will be attempted, as well as of the underlying pathophysiology, in an effort to improve doctors' competence in managing patients with atrial fibrillation submitted to percutaneous coronary interventions, with an indication for anticoagulation.

### Διεύθυνση επικοινωνίας:

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

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίου stent, ιδίως κατά την πρώιμη μετεπεμβατική περίοδο εξακολουθεί να αποτελεί ζήτημα που συγκεντρώνει έντονο ενδιαφέρον, καθώς πρέπει να συνεκτιμηθούν τρεις παράμετροι:

1. Ο αιμορραγικός κίνδυνος, που αυξάνει με την ένταση και την διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής
2. Ο θρομβωτικός κίνδυνος για τα στεφανιαία αγγεία και το stent, που εξαρτάται από το είδος και την διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και
3. Ο θρομβωτικός/εμβολικός κίνδυνος λόγω της κοιλιακής μαρμαρυγής, που συναρτάται από την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

Πρόσφατα<sup>1</sup> ανασκοπήσαμε τις διαφορές στο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της θρόμβωσης στα στεφανιαία αγγεία και στον αριστερό κόλπο (σχηματισμός φαιού/ερυθρού θρόμβου αντίστοιχα), που καθιστούν αναγκαία την χορήγηση τόσο αντιπηκτικής, όσο και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, καθώς και μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες<sup>2-3</sup> που υποστηρίζουν την χρήση διπλής (με ένα αμέσως δρών από του στόματος αντιπηκτικό και μία θειενοπυριδίνη) έναντι τριπλής (με αντιπηκτικό – σαλικυλικό οξύ – θειενοπυριδίνη) αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ένδειξη αντιπηξίας εξ αυτής που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Ωστόσο, η ταχύτητα των εξελίξεων στον τομέα έχει οδηγήσει στην ολοκλήρωση και δημοσίευση μίας ακόμη μελέτης σύγκρισης διπλής και τριπλής αγωγής με ένα διαφορετικό και λίαν ενδιαφέροντα σχεδιασμό που προσφέρει επιπλέον απαντήσεις<sup>4</sup>, στην ενσωμάτωση των προηγούμενων μελετών στις κατευθυντήριες οδηγίες της E.S.C.<sup>5</sup>, καθώς και στην έγκριση κυκλοφορίας αντιδότην για τα νεότερα, αμέσως δρώντα, από του στόματος αντιπηκτικά<sup>6,7</sup>.

Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης θα επικεντρωθούμε στην ανάλυση των νέων δεδομένων που προέκυψαν από την μελέτη AUGUSTUS<sup>4</sup>, στην σύγκρισή της με τις προηγούμενες μελέτες, καθώς και στην αντιμετώπιση των αιμορραγιών σε ασθενείς λαμβάνοντας αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, εστιάζοντας στον κομβικό ρόλο των ειδικών αντιδότην.

## Η ΜΕΛΕΤΗ AUGUSTUS

### i. Σχεδιασμός

Στην συγκεκριμένη μελέτη έγινε απόπειρα να εκτιμηθεί η επίδραση της απιξαμπάνης έναντι της χορήγησης κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων σε δύο καταληκτικά σημεία: στο καταληκτικό σημείο ασφάλειας (μείζων ή κλινικά σημαντική αιμορραγία) και στο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (θάνατος/νοσηλεία/ισχαιμικά συμβάματα). Επιπλέον όμως, ο σχεδιασμός της μελέτης προέβλεπε μία 2\*2 τυχαίοποίηση των συμμετεχόντων ώστε να καταστεί εφικτή η μελέτη της σχετικής επίδρασης τόσο της χρήσης απιξαμπάνης έναντι κουμαρινικών αντιπηκτικών, όσο και της χρήσης διπλής έναντι τριπλής

αντιθρομβωτικής αγωγής γενικότερα, σε κάθε ένα από τα ανωτέρω καταληκτικά σημεία (δύο ανεξάρτητες ερευνητικές υποθέσεις). Συνεπώς προέκυψαν οι εξής ομάδες:

1. Λαβόντες απιξαμπάνη-ασπιρίνη-θειενοπυριδίνη
2. Λαβόντες απιξαμπάνη-εικονικό φάρμακο-θειενοπυριδίνη
3. Λαβόντες κουμαρινικό-ασπιρίνη-θειενοπυριδίνη και
4. Λαβόντες κουμαρινικό-εικονικό φάρμακο-θειενοπυριδίνη

Το σκέλος σύγκρισης κουμαρινικού αντιπηκτικού – απιξαμπάνης ήταν απλά τυφλό (ο ερευνητής γνώριζε το ποια ουσία λάμβανε ο ασθενής), ενώ εκείνο της σύγκρισης ασπιρίνης – εικονικού φαρμάκου ήταν διπλά τυφλό (ούτε ο ασθενής ούτε ο θεράπων γνώριζαν τι εκ των δύο ελάμβανε ο συμμετέχων).

Οι δόσεις είχαν ως εξής: για την μεν απιξαμπάνη χορηγήθηκε η προβλεπόμενη βάση των χαρακτηριστικών του προϊόντος εγκεκριμένη δόση για την πρόληψη εμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (μείωση από 5mg σε 2.5mg δις ημερησίως εφ' όσον υφίσταντο 2 εκ των: ηλικία >80ετών, βάρος <60kg και κρεατινίνη αίματος  $\geq 1.5\text{mg/dl}$ ), για την δε ασπιρίνη η δόση ήταν 81mg σε όλες τις περιπτώσεις. Η δόση της θειενοπυριδίνης ήταν ανάλογη της επιλεγείσας ουσίας που καθοριζόταν από τον θεράποντα ιατρό. Η δόση των κουμαρινικών ήταν τέτοια ώστε να επιτυγχάνεται INR στο εύρος 2-3.

Ως μείζων αιμορραγία ορίσθηκε η επιφέρουσα θάνατο, η αιμορραγία εντός σημαντικού οργάνου (ενδοκρανιακή, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοπερικαρδιακή, ενδοφθάλμια, ενδαρθρική, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος) καθώς και η προκαλούσα πτώση της αιμοσφαιρίνης >2g/dl ή απαιτούσα μετάγγιση >2 μονάδων αίματος. Ως κλινικά σημαντική αιμορραγία είχε οριστεί η προκαλούσα επίσκεψη στα επείγοντα ιατρεία ή εισαγωγή σε νοσοκομείο, η απαιτούσα ιατρική παρέμβαση και η οδηγούσα τον θάνατο σε τροποποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Αξιοσημείωτο είναι ότι στα κριτήρια αποκλεισμού ήταν μόνον η παρουσία άλλης ένδειξης για αντιπηκτική αγωγή, το ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας και η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν εντός 14 ημερών από του συμβάματος (αγγειοπλαστική), ένα αρκετά παρατεταμένο διάστημα, ενώ μετά του 6 μήνες η αγωγή τους τροποποιήθηκε ελεύθερα από τους θεράποντες, βάσει των εκάστοτε τοπικών κατευθυντηρίων οδηγιών.

### ii. Ευρήματα

Στην μελέτη ενετάχθησαν 4.614 ασθενείς από 33 χώρες. Κατ' αρχήν πρέπει να σημειωθεί ότι ο διάμεσος χρόνος ένταξης στην μελέτη μετά την αγγειοπλαστική (και άρα διακοπής της παρεντερικής αντιπηξίας) ήταν 6.6 ημέρες, αρκετά μεγαλύτερος εν σχέση προς την RE-DUAL και την PIONEER-AF. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70.7 έτη με το 79% να είναι άρρενες. Εξ αυτών, 37.3% είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, 23.9% είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική στα πλαίσια αρχικώς συντηρητικώς αντιμετωπισθέντος οξέος στεφανιαίου, ενώ 38.5% υπεβλήθησαν σε εκλεκτική αγγειοπλαστική. Επιπλέον, κληροδογηθή χρησιμοποιήθηκε στο



92.6% των περιπτώσεων, ενώ μόνον 10% έλαβαν την μειωμένη δόση απιξαμπάνης (βάσει φυσικά των αποδεκτών κριτηρίων). Δεν υφίσταντο στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων αναφορικά με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά. Το διάμεσο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score ήταν 4, ενώ ο χρόνος με INR εντός θεραπευτικού εύρους (2-3) ήταν μόνον 59% για τους λαβόντες κουμαρινικό αντιπηκτικό. Αναφορικά με διακοπή πρωτοκόλλου, το 12.7% των λαβόντων απιξαμπάνη την διέκοψε, έναντι 13.8% που διέκοψαν το κουμαρινικό αντιπηκτικό, ενώ το 16.9% διέκοψε την ασπιρίνη, έναντι του 14.8% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p μη στατιστικά σημαντικό).

Είναι κρίσιμο να αναφερθεί ότι ο έλεγχος αλληλεπιδράσεων ΔΕΝ ανέδειξε σημαντική επίδραση του ενός άξονα τυχαιοποίησης έναντι των ευρημάτων του άλλου σε όλες τις περιπτώσεις και σε όλα τα ερευνώμενα καταληκτικά σημεία (επί παραδείγματι πιθανές διαφορές ανάμεσα στους λαβόντες κουμαρινικό ή απιξαμπάνη αναφορικά με τις αιμορραγίες δεν οφείλονται σε διαφορές αναφορικά με την λήψη ασπιρίνης ή εικονικού φαρμάκου). Τούτου δοθέντος, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας παρατηρήθηκε σε 10.5% των λαβόντων απιξαμπάνη έναντι 14.7% των λαβόντων κουμαρινικό αντιπηκτικό, σχετικός κίνδυνος 0.69 (95% όρια αξιοπιστίας 0.58-0.81, p<0.001) και στο 16.1% των λαβόντων ασπιρίνη (άρα τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή) έναντι 9% των λαβόντων διπλή αγωγή – σχετικός κίνδυνος 1.89 (95% όρια αξιοπιστίας 1.59-2.24, p<0.001). Συνεπώς, η απιξαμπάνη υπερτερούσε αναφορικά με την ασφάλεια των κουμαρινικών, ενώ η τριπλή αγωγή οδηγούσε σε περισσότερες αιμορραγίες.

Αναφορικά με το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου/νοσηλείων/ισχαιμικών επεισοδίων οι λαβόντες απιξαμπάνη εμφάνισαν λιγότερες νοσηλείες (22.5% έναντι 26.3%) με παρόμοια επίπτωση θανάτων και παρόμοια επίπτωση ισχαιμικών συμβαμάτων (6.7% έναντι 7.1%, p=μη σημαντικό). Η σύγκριση διπλής-τριπλής αγωγής για τις ανωτέρω παραμέτρους ανέδειξε παρόμοια επίπτωση θανάτου/νοσηλείων στο εξάμηνο της μελέτης (26.2% έναντι 24.7%, σχετικός κίνδυνος 1.08, 95% όρια αξιοπιστίας 0.96-1.21, p=μη σημαντικό) με επίσης απουσία διαφοράς στα ισχαιμικά συμβάματα (6.5% για την τριπλή έναντι 7.3% για την διπλή αγωγή, p=μη σημαντικό). Συνεπώς αναφορικά με το καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας η απιξαμπάνη μείωσε τις επανανοσηλείες/θανάτους (1 λιγότερο συμβάν για κάθε 26 ασθενείς) δίχως να επηρεάζει τα ισχαιμικά συμβάματα, ενώ η τριπλή αγωγή δεν εμφάνισε διαφορά στους θανάτους/επανεισαγωγές/ισχαιμικά.

Συνδυάζοντας τα ανωτέρω, προκύπτει ότι το θεραπευτικό σχήμα που συνδύασε καλύτερη ασφάλεια με τουλάχιστον ίδια αποτελεσματικότητα ήταν η **διπλή** αντιθρομβωτική αγωγή με χρήση **απιξαμπάνης** έναντι κουμαρινικού αντιπηκτικού. Αναλυτικότερα, η επίδοση των ομάδων είχε ως εξής:

1. Για το καταληκτικό σημείο ασφάλειας (ανά 100 ανθρωποέτη)
  - i. Τριπλή αγωγή με κουμαρινικό: 49.1
  - ii. Τριπλή αγωγή με απιξαμπάνη: 33.6
  - iii. Διπλή αγωγή με κουμαρινικό: 26.7

iv. Διπλή αγωγή με απιξαμπάνη: 16.8

2. Για το καταληκτικό σημείο θανάτου/επανεισαγωγής (ανά 100 ανθρωποέτη)

i. Τριπλή αγωγή με κουμαρινικό: 69.5

ii. Διπλή αγωγή με κουμαρινικό: 68.9

iii. Τριπλή αγωγή με απιξαμπάνη: 62

iv. Διπλή αγωγή με απιξαμπάνη: 52.7

Βάσει των ανωτέρω οι ερευνητές της AUGUSTUS συνεπέραν ότι η επίδραση της αποφυγής της τριπλής αγωγής αναφορικά με τις αιμορραγίες ήταν σημαντικότερη από την επιλογή του είδους του αντιπηκτικού που θα χορηγείτο (απιξαμπάνη έναντι κουμαρινικού). Επίσης, αν και στατιστικά μη σημαντική, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων στην ομάδα της διπλής έναντι της τριπλής αγωγής, η οποία όμως αντισταθμιζόταν πλήρως από την σημαντική μείωση των αιμορραγικών συμβαμάτων (47%). Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι αφ' ενός, αναφορικά με την σύγκριση απιξαμπάνης/κουμαρινικών ο χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους INR ήταν παραδόξως αρκετά χαμηλότερος του ενδεδειγμένου, αφ' ετέρου, αναφορικά με την σύγκριση διπλής/τριπλής αγωγής ότι κατά τις πρώτες 6.6 ημέρες που κατά μέσο όρο μεσολήβησαν από την αγγειοπλαστική μέχρι την τυχαιοποίηση και την ένταξη στη μελέτη, δηλαδή την περίοδο του μέγιστου θρομβωτικού κινδύνου, οι περισσότεροι ασθενείς πιθανότατα έλαβαν **τριπλή** αγωγή με παρεντερική αντιπηκσία **και ασπιρίνη**. Συνεπώς, και σε συνδυασμό με τα αντίστοιχα διαστήματα στις άλλες 2 μεγάλες μελέτες, επαληθεύεται η κλινική λογική της αρχικής χορήγησης τριπλής αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις, τουλάχιστον για τις πρώτες λίγες ημέρες (3-7) μετά την ενδοστεφανιαία παρέμβαση (με τα νεώτερα αντιπηκτικά να χορηγούνται κατά την περίοδο αυτή στην μικρότερη εγκεκριμένη δόση, προτού τροποποιηθούν ανάλογα με τα ευρήματα της εκάστοτε μελέτης).

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι σημαντικότερες διαφορές ανάμεσα στις μελέτες AUGUSTUS, REDUAL PCI και PIONEER-AF.

#### ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου<sup>5</sup> κατ' ουσίαν ενσωματώνουν τα αποτελέσματα των μελετών με την χρήση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής μετά αγγειοπλαστική σε ασθενείς με εκ κοιλιακής μαρμαρυγής ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Επισημαίνουν την ανάγκη:

- Χορήγησης ασπιρίνης «περιεπεμβατικά» (ιδέ και τυχαιοποίηση στις μελέτες μετά την πάροδο ολίγων έως αρκετών ημερών από της αγγειοπλαστικής) – κλάση IC
- Τριπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη (θειονουριδίνη εκλογής) για 1 μήνα έχει θέση σε όλες τις περιπτώσεις – κλάση IIaB
- Δεν συνιστάται η χρήση τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης στους τριπλούς συνδυασμούς – κλάση IIIc
- Μόνο σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου (ιστορικό STE-MI – ιστορικό θρόμβωσης stent – πολλαγγειακή νόσος – βλάβη διχασμού – stent στο τελευταίο βατό αγγείο – ≥3 stent ή ≥3 βλάβες ή κάλυψη ≥60mm ή χρονία πλήρης απόφρα-

ξη – σακχαρώδης διαβήτης – νεφρική νόσος) θα πρέπει να εξετάζεται η παράταση της τριπλής αγωγής μέχρι του εξαμήνου – κλάση IIaB

- Διπλή αγωγή ήδη εξ αρχής (με τον περιορισμό των πρώτων ημερών) πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους υπόλοιπους ασθενείς, και με προτίμηση στην χρήση κλοπιδογρέλης με νεότε-

ρο από του στόματος αντιπηκτικό – κλάση IIaA και για τα δύο

- Η δόση του αντιπηκτικού θα πρέπει να είναι η μικρότερη αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητας για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου – κλάση IIaC. Σημειώτεον ότι η AUGUSTUS, η οποία έκανε χρήση κανονικά των δόσεων της απιξαμπάνης δεν είχε ακόμη δημοσιευθεί.

**Πίνακας 1.** Σύγκριση των μελετών PIONEER-AF<sup>3</sup>, REDUAL-PCI<sup>2</sup> και AUGUSTUS<sup>4</sup>

Παράμετρος	PIONEER-AF	REDUAL-PCI	AUGUSTUS
Νεότερο αντιπηκτικό υπό μελέτη	Ριβαροξαμπάνη	Δαβιγατράνη	Απιξαμπάνη
Δόση εγκεκριμένη για την πρόληψη εγκεφαλικού στην κοιλιακή μαρμαρυγή	Όχι, κοινή δόση 15mg εκτός αν κάθαρση 30-50ml/min οπότε χορηγήθηκαν 10mg ημερησίως	Ναι* (ωστόσο η δόση 110mg δις ημερησίως χορηγήθηκε μόνο σε κέντρα εκτός Ηνωμένων Πολιτειών και σε ασθενείς >80ετών/>70ετών στην Ιαπωνία)	Ναι
Σχεδιασμός	1:1:1* (υφίστατο και σκέλος με τριπλή αγωγή με πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης – 2.5mg σε συνδυασμό με ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη)	1:1* (το σχήμα με τα 110mg ΔΕΝ αποτελούσε τυχαιοποιημένη επιλογή)	1:1:1:1 (ειλημμένη απόφαση κατά τον σχεδιασμό η 2*2 τυχαιοποίηση για την ανεξάρτητη μελέτη τόσο του είδους του αντιπηκτικού, όσο και της τριπλής/διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής)
Ισχύς για ανίχνευση διαφορών στα ισχαιμικά συμβάματα	Ανεπαρκής	Επαρκής* (όχι για υποκατηγορίες)	Επαρκής* (όχι για υποκατηγορίες)
Κλινικά σχετικά κριτήρια αποκλεισμού	Απεκλείσθησαν ασθενείς με οποιοδήποτε ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ακόμη και παροδικού	Απεκλείσθησαν ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός μηνός προ της έναρξης της μελέτης	Απεκλείσθησαν ασθενείς με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας
Διάρκεια παρέμβασης	12 μήνες	14 μήνες	6 μήνες* (εν συνεχεία αγωγή κατά την κρίση του θεράποντος)
Αριθμός ασθενών	2.124	2.725	4.614
Μέση ηλικία (έτη)	70.1	70.8	70.7
Άρρενες (%)	74.5%	76%	71%
% εκλεκτική αγγειοπλαστική	50%	49.5%	62.7%* (38.8% πραγματικά εκλεκτική, 23.9% έκαναν αγγειοπλαστική μετά οξύ στεφανιαίο αρχικώς συντηρητικώς αντιμετωπισθέντος)
Έναρξη τυχαιοποίησης από της αγγειοπλαστικής (ώρες)	72	120	Έως 336 (14 ημέρες) – διάμεσος 158.4 (6.6 ημέρες)
% χρήσης κλοπιδογρέλης	85%	88% (δεν χρησιμοποιήθηκε πρασουγρέλη)	92.6%
Διαχωρισμός οφέλους από την χρήση αμέσως δρώντος από του στόματος αντιπηκτικού με το όφελος από την παράλειψη της ασπιρίνης	Όχι	Όχι	Ναι

Γενικώς, παρατηρείται μετατόπιση από την κατάταξη των ασθενών σε 4 ομάδες (οδηγίες 2016<sup>8</sup>) βάσει της παρουσίας οξέος ή μη στεφανιαίου συνδρόμου και του αιμορραγικού κινδύνου (χαμηλού/υψηλού), στην κατάταξη σε 2 κατά βάσιν ομάδες, αναλόγως με την εκτίμηση του σχετικού μεγέθους του ισχαιμικού (ιδέ ανωτέρω) και του αιμορραγικού (βάσει HAS-BLED score) κινδύνου. Είναι ενδιαφέρον να παρατηρηθεί ότι, στην περίπτωση της υπεροχής του αιμορραγικού κινδύνου η «εξ αρχής» διπλή αγωγή με κλιπιδογρέλη και αντιπηκτικό (κατά προτίμηση αμέσως δρών) έχει ανώτερο επίπεδο απόδοξης από την απλή βράχυση της διάρκειας της τριπλής αγωγής (IIaA έναντι IIaB αντίστοιχα). Πιθανώς, μετά τα ευρήματα της AUGUSTUS αναφορικά με τον σημαντικότερο ρόλο της αποφυγής της τριπλής αγωγής εν σχέσει προς το είδος του αντιπηκτικού σε ό,τι αφορά στις αιμορραγίες, η ανωτέρω ένδειξη να ισχυροποιηθεί ακόμα περισσότερο, με παρμονή *μόνον της διπλής αγωγής σε περιπτώσεις αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου*.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΕΠΙ ΛΗΨΕΩΣ ΑΜΕΣΩΣ ΔΡΩΝΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ

### i. Γενικά στοιχεία

Όπως όλα τα αντιπηκτικά, τα από του στόματος αμέσως δρώντα επίσης αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Κατά την μετανάλυση μελετών χορήγησής τους για πρόληψη θρομβοεμβολισμού σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, που συνολικά περιέλαβαν >100.000 ασθενείς, η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών ήταν ίδια, αν όχι μικρότερη, από αυτήν με χρήση κουμαρινικών<sup>9</sup>, με ένα επαναλαμβανόμενο μοτίβο, αυτό της σημαντικής μείωσης των καταστροφικών ενδοκρανίων αιμορραγιών και της περίπου ίδιας επίπτωσης μειζόνων αιμορραγιών σε άλλα συστήματα. Ειδικότερα, η δαβιγατράνη, η ριβαροξαμπάνη και η εδοξαμπάνη (μη ακόμα αξιολογηθείσα για την χρήση σε διπλή αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και αγγειοπλαστική – υπό διερεύνηση με την ENTRUST-AF μελέτη<sup>10</sup>) αυξάνουν την επίπτωση αιμορραγιών από το πεπτικό σύστημα, ενώ απιξαμπάνη και η ριβαροξαμπάνη έχουν σχετισθεί με βαρύτερες μηνωραγίες<sup>11, 12</sup>.

Αν και είναι σαφές ότι τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα αναφορικά με την δοσολογία εν σχέσει προς τα κουμαρινικά<sup>13</sup>, είχαν μέχρι τώρα συνοδευθεί από την μεγαλύτερη δυσχέρεια στην εκτίμηση του μεγέθους του θεραπευτικού αποτελέσματος και την αναστροφή της δράσης τους, ιδιαίτερα σημαντικά στο κλινικό σενάριο της αιμορραγίας επί λήψης των. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί ότι η απουσία ειδικού αντιδότη αν και συχνά αναφερόμενη, δεν είναι ίδιον των νεότερων αντιπηκτικών. Συγκεκριμένα, ούτε η βιταμίνη Κ (από του στόματος ή ενδοφλέβια) αποτελούσε αντίδοτο των κουμαρινικών, υπό την έννοια ότι δεν ανέστρεφε την δράση τους, απλά παρείχε μεγάλες ποσότητες βιταμίνης Κ που καθιστούσαν εφικτή την γ-καρβοξυλίωση των ηπατικών συντιθέμενων παραγόντων πήξεως, εν μέσω συγκεντρώσεων ανταγωνιστών αυτής. Μόνο τα παράγωγα αίματος με συγκεντρωμέ-

**Πίνακας 2.** Κλινικές ενδείξεις χορήγησης ειδικών αντιδότηων νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών.

Απειλητική για την ζωή αιμορραγία σε ζωτικό όργανο ή περιορισμένη ανένδοτη κοιλότητα (ενδοπνευμονική/ενδοκρανιακή/οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία – σύνδρομο διαμερίσματος)

Επείγον χειρουργείο σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (καρδιαγγειακές ή θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, χειρουργείο ήπατος, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, ορθοπαιδικά χειρουργεία)

Άλλες επείγουσες επεμβάσεις σε υψηλού κινδύνου αιμορραγίας ασθενείς (οσφυονωτιαία παρακέντηση, εισαγωγή καθετήρα αιμοκάθαρσης)

Ανεξέλεγκτη αιμορραγία παρά τις συνήθεις κλινικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις – Προφανώς, με την επίσημη έγκριση κυκλοφορίας της ιδιαιδιόμορφης και της ανδεξανέτης η περίπτωση αυτή εκλείπει, καθώς *αυτές* θα είναι οι συνήθεις φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

vous παράγοντες πήξεως (Prothrombin Complex Concentrates – PCC, περιέχοντα 3 ή 4 παράγοντες, είτε με ανενεργό, είτε με ενεργοποιημένο VIII - aPCC) δύνανται να θεωρηθούν αληθή αντίδοτα, παρέχοντα αμέσως τα συστατικά του καταρράκτη της πήξεως. Ωστόσο, η δόση τους, όπως και της βιταμίνης Κ δεν προσαρμόζεται στο δεδομένο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, με συνέπεια την συχνή υπερκέρση αυτού και την πρόκληση υπερπηκτικής κατάστασης, με κίνδυνο δευτεροπαθών θρομβωτικών επιπλοκών.

Γενικώς, τα νεότερα αντιπηκτικά έχουν βραχείς χρόνους ημισείας ζωής<sup>14</sup> (12 ώρες για την απιξαμπάνη, 8-15 για την δαβιγατράνη και 7-11 για την ριβαροξαμπάνη), με συνέπεια το αντιπηκτικό τους αποτέλεσμα να είναι κατά πολύ μειωμένο 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (προκειμένου για κινητική πρώτης τάξεως μετά 24 ώρες και επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, το αντιπηκτικό αποτέλεσμα είναι 13.5% του μεγίστου για την απιξαμπάνη, 12.5% για την δαβιγατράνη και 7% για την ριβαροξαμπάνη). Τούτο βέβαια έχει και την συνέπεια ότι η μέγιστη δράση τους εμφανίζεται πολύ νωρίς μετά την λήψη (1-4 ώρες), συνεπώς ο προσδιορισμός του χρόνου τελευταίας λήψεως είναι κεφαλαίων σημασίας στην αντιμετώπιση αιμορραγιών επί χορηγήσεώς τους. Τέλος, όλα τα νεότερα αντιπηκτικά καθαίρονται σε άλλοτε άλλο βαθμό από τους νεφρούς (25% για την απιξαμπάνη, 33% για την ριβαροξαμπάνη και 80% για την δαβιγατράνη)<sup>15</sup>, οπότε σε περιπτώσεις ταυτόχρονης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας τα ανωτέρω δύνανται να τροποποιηθούν σημαντικά (π.χ. αθροιστική δράση επί μη αποβολής).

Αναφορικά με την εκτίμηση του μεγέθους του αντιπηκτικού αποτελέσματος σε περιπτώσεις αιμορραγίας<sup>14</sup>, αν και για τους αναστολείς του παράγοντα Χ (ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη) υφίστανται ποσοτικές δοκιμασίες (ειδικά βαθμονομημένες με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες δοκιμασίες αντι-ενεργού παράγοντα Χ (low molecular weight heparin-calibrated antiXa assays), η μη ευρεία διαθεσιμότητά τους τις καθιστά μη πρακτικές. Μόνο η ριβαροξαμπάνη έχει ευρεθεί να εμφανίζει δοσοεξαρτώ-

μενη παράταση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος και δύναται να αποτελέσει αξιόπιστο παράγοντα εκτίμησης<sup>16</sup>. Αντίθετα, η δοκιμασία χρόνου εκαρίνης (η εκαρίνη, ουσία από δηλητήριο οχιάς, προκαλεί την πρωτεολυτική μετατροπή της προθρομβίνης σε ένα ιδιαίτερο ενδιάμεσο – meizothrombin – που διαθέτει ήπια μόνον προπηκτική δράση εν σχέσει προς την θρομβίνη, η οποία δράση όμως αναστέλλεται **ειδικά από τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης, όπως η δαβιγατράνη** και η ιρουδίνη, αλλά όχι από τις ηπαρίνες<sup>17</sup>) είναι εγκεκριμένη και σχετικά πιο ευρέως διαθέσιμη. Η χρήση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης ως ποιοτικού δείκτη του αντιπηκτικού αποτελέσματος της δαβιγατράνης χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, καθώς το θετικό αποτέλεσμα επί αιμορραγίας θέτει την ένδειξη αναστροφής, ενώ το αρνητικό αποκλείει την παρουσία κλινικά σημαντικών επιπέδων της ουσίας<sup>6</sup>.

## ii. Ειδικά (και μη) αντίδοτα

Τα (a)PCCs (δόση 50U/kg σε περιπτώσεις απειλητικής για την ζωή αιμορραγίας<sup>18</sup>), ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (rFVIIa) και το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα είναι από μετρίως αποτελεσματικά (τα δύο πρώτα) έως αναποτελεσματικά (το τελευταίο)<sup>19-21</sup> στην αναστροφή του αντιπηκτικού αποτελέσματος των νεότερων αντιπηκτικών, ενώ η αιμοκάθαρση δύναται να χρησιμοποιηθεί μόνον στην περίπτωση της δαβιγατράνης (το μόνο αιμοκαθαίρομενο νεότερο αντιπηκτικό)<sup>22</sup> και η χορήγηση ενεργού άνθρακα στις περιπτώσεις λήψης ριβαροξαμπάνης και απιξαμπάνης<sup>23</sup> (μείωση της επιφάνειας υπό την καμπύλη της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης κατά 50% μετά χορήγηση 2 ώρες μετά δόση **20mg**). Η ανάπτυξη ειδικών αντιδότην και η ευρεία διαθεσιμότητά των έχει πλέον καταστήσει τις ανωτέρω στρατηγικές ξεπερασμένες. Επιπλέον, λόγω του ότι η δράση τους κατευθύνεται στην ταχεία, ειδική και πλήρη αναστολή της δράσης του αντιπηκτικού και όχι στην ενίσχυση της ενδογενούς ηπηκτικότητας, δεν εμφανίζουν το φαινόμενο της υπερακότισης και απλά επαναφέρουν τον ασθενή σε κατάσταση ως επί μν λήψεως αγωγής.

Ειδικότερα, η ιδارουσιζουμάμπη, ένα ανθρωποποιημένο (humanized) μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένει την δαβιγατράνη με 350 φορές μεγαλύτερη συγγένεια απ' ό,τι η θρομβίνη<sup>24, 25</sup> και εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής 45 ημερών, παρατείνεται σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας. Μετά τα αρχικά ευρήματα σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν δαβιγατράνη, η μεγάλη μελέτη REVERSE-AD<sup>6</sup> κατέδειξε ότι τόσο σε ασθενείς που χρειάστηκαν αναστροφή της δράσης της δαβιγατράνης λόγω αιμορραγίας, όσο και σε εκείνους που έχρηζε να υποβληθούν επειγόντως σε χειρουργική παρέμβαση, δύο ενδοφλέβιες δόσεις των 2.5 γραμμαρίων με μεσοδιάστημα 5-10 λεπτά, ενεφάνισαν 100% αναστολή της δράσης μετά 4 ώρες από την χορήγηση, στην δε περίπτωση του χειρουργείου (διάμεσος χρόνος έναρξη 1.6 ώρες μετά την χορήγηση), η αιμόσταση εκτιμήθηκε από τον χειρουργό ως φυσιολογική στο 93.4% των περιπτώσεων. Σημειωτέον είναι ότι θρομβωτικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σε λι-

γότερο από 5% των ασθενών, ενώ το 22.9% των ασθενών με μείζονα αιμορραγία και το 66.8% εκείνων που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο επανεκκίνησαν την λήψη δαβιγατράνης εντός 72 ωρών. Τέλος, δεν ανεφέρθησαν μείζονες ανοσοολογικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (απομένει να διαπιστωθεί εάν παρατηρηθούν σε **δεύτερη** χορήγηση του αντίδοτου). Συνεπώς δεν προκαλεί έκπληξη ότι ο οργανισμός φαρμάκων των Η.Π.Α. (F.D.A.) χορήγησε την πλήρη άδεια το 2018, ενώ ο ομόλογος ευρωπαϊκός οργανισμός (E.M.A.) είχε ήδη αποδώσει κατ' εξαίρεση άδεια (fast track) από το 2015.

Η ανδεξανέτη (andexanet) είναι ένα σχεδιασμένο πρωτεϊνικό μόριο, κατ' ουσίαν ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας X, όμως με αντικαταστάσεις αμινοξέων σε δύο καίριες θέσεις, ούτως ώστε αφ' ενός να μην διαθέτει καταλυτική δραστηριότητα (και άρα προπηκτική δράση), αφ' ετέρου να μην ενσωματώνεται στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης (και άρα να μην διαθέτει μη ειδική αντιπηκτική δράση)<sup>26, 27</sup>. Η ανδεξανέτη προσδένεται στους από τους στόματους αναστολείς του ενεργού παράγοντα X με την ίδια συγγένεια όπως ο ίδιος ο παράγοντας (δράση «δολωμάτος» - decoy) και επιπλέον αντιστρατεύεται την δράση των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (που επίσης δρουν στον ενεργοποιημένο παράγοντα X) και μερικώς της μη κλάσματοποιημένης ηπαρίνης (που δρα και σε προγενέστερα επίπεδα του καταρράκτη πήξεως). Σημειωτέον ότι εμφανίζει πρόσδεση και με τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα, ανταγωνιζόμενη τον παράγοντα Xα, οπότε εμφανίζει θεωρητικά μία ήπια προπηκτική δράση, με αύξηση παροδική και των δ-διμερών, η οποία όμως δεν έχει κλινική σημασία επί παρουσίας από του στόματος αναστολέων του παράγοντα Xα (σενάριο στο οποίο χορηγείται στην ολότητα των περιπτώσεων), καθώς και αυτοί συναγωνίζονται για την πρόσδεση της ανδεξανέτης<sup>26</sup>. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν αναστολείς του παράγοντα Xα και εν συνεχεία το αντίδοτο (ταχεία αλλά παροδική – αλληλεπίδραση όχι τύπου αντισώματος/αντιγόνου όπως στην περίπτωση της ιδارουσιζουμάμπης – αναστροφή του 90% της αντιXα δράσης, μελέτες ANNEXA-R και ANNEXA-A, αντίστοιχα <sup>7, 14</sup>). Οι δόσεις που απαιτήθηκαν ήταν 400mg ενδοφλέβιος ώση ακολουθούμενη από έγχυση 4mg/min επί 120 λεπτά για την απιξαμπάνη και 800mg ώση με έγχυση 8mg/min για 120 λεπτά για την ριβαροξαμπάνη, ένεκα των δυνητικά υψηλότερων μεγίστων επιπέδων (peak) που δημιουργεί η άπαξ ημερησίως χορήγηση, αλλά και του μεγαλύτερου όγκου κατανομής της δεύτερης ουσίας σε σχέση με την πρώτη. Αν και παρατηρήθηκε μια αντιδραστική αύξηση των επιπέδων του ενεργοποιημένου παράγοντα X μετά το πέρας της έγχυσης (ρόλος της πρόσδεσης με τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα;) η εν γένει φυσιολογικοποίηση της δραστηριότητας της θρομβίνης παρέμεινε μέχρι και 3 ημέρες μετά<sup>7</sup>. Βάσει των ανωτέρω, διενεργήθηκε η μελέτη ANNEXA-4 σε ασθενείς που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη και ενεφάνισαν μείζονα αιμορραγία (64% ενδοκρανιακή, 26% γαστρεντερική)<sup>28</sup>. Με το ανωτέρω δοσολογικό σχήμα, παρατηρήθηκε μείωση της αντιXα

δραστικότητας κατά 92% για αμφότερες τις ουσίες με κλινικά εξαιρετική ή καλή αιμόσταση στο 82% των περιπτώσεων στις 12 ώρες μετά την έναρξη θεραπείας. Θρομβωτικά γεγονότα παρατηρήθηκαν στο 10% των ασθενών στις πρώτες 30 ημέρες παρακολούθησης, ενώ το 14% των ασθενών κατέληξε. Ο F.D.A. ήδη χορήγησε άδεια κυκλοφορίας το 2018<sup>27</sup>, με την επιτροπή του E.M.A. να δίδει θετική εισήγηση τον Μάρτιο του 2019 (πρωτόυ ανακοινωθεί η ANNEXA-4 – Απρίλιος 2019).

Τέλος αναφέρεται ότι ένα **κοινό αντίδοτο για όλους του αντιπηκτικούς παράγοντες** (νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και όλες οι ηπαρίνες) έχει αναπτυχθεί, το ciraparantag (ή arparazine) που συνιστά επίτευγμα του μοριακού σχεδιασμού καθώς διαφορετικές περιοχές αυτού του συνθετικού μορίου από κατιονικά αμινοξέα (δύο κατάλοιπα θυσίνης συνδεόμενα με πιπεραζίνη) συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου (ιοντικοί δεσμοί) με τους αντιπηκτικούς παράγοντες με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης τους<sup>29, 30</sup>. Αν και in vivo μόνον μελέτες σε υγιείς εθελοντές λαβόντες εδοξαμπάνη έχουν διερευνηθεί<sup>31</sup> και αντίστοιχες με την ριβαροξαμπάνη διερευνούνται (NCT 03172910), τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των πρώτων δημιουργούν ελπίδα για προσθήκη νέου όπλου στην θεραπευτική φαρέτρα. Οι κλινικές ενδείξεις για την χρήση των ειδικών αντιδότην των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικων αναφέρονται στον Πίνακα 2.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την δημοσίευση της μελέτης AUGUSTUS συμπληρώνεται ένας πολύ σημαντικός κύκλος, ο οποίος θα κλείσει με την ENTRUST-AF, αυτός της αξιολόγησης των νεότερων αντιπηκτικων για χρήση στα πλαίσια διπλού συνδυασμού με θειενοπυριδίνη και δη κλοπιδογρέλη, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ένδειξη αντιπηξίας που υποβάλλονται σε ενδοστεφανιαία αγγειοπ्लाστική. Κατόπιν πειστικων ευρημάτων, κοινών σε όλες τις μελέτες, έχει διαπιστωθεί ότι η διπλή αγωγή, μετά ολίγες ημέρες μόνον τριπλής αγωγής, για ένα έτος μετά την παρέμβαση, εμφανίζει μικρότερη νοσηρότητα (αιμορραγίες) με παρόμοια ασφάλεια (θάνατοι, επανανοσηλείες, ισχαιμικά συμβάματα) με την τριπλή αγωγή και άρα είναι προτιμητέα, εκτός από περιπτώσεις αυξημένου ισχαιμικού κινδύνου (π.χ. STEMI, μεγάλο φορτίο stent, πολυαγγειακή νόσος, συννοσηρότητες). Τα ανωτέρω καθίστανται συμπληρωματικά των ευρημάτων για την ευνοϊκή επίδραση χαμηλών δόσεων νεότερων αντιπηκτικων (ριβαροξαμπάνης) σε χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο<sup>32, 33</sup>.

Οι όποιες επιφυλάξεις για την χρήση των νεότερων, αμέσως δρώντων από του στόματος αντιπηκτικων φαίνεται δε να αίρονται με την εισαγωγή και ευρεία διαθεσιμότητα ειδικων αναστροφών/αντιδότην τα οποία εμφάνισαν εξαιρετικά αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στις γενομένες μελέτες, δίχως να εμφανίζουν την με τα τρέχοντα μέσα (π.χ. PCCs) παρατηρούμενη προπηκτικότητα. Πιθανώς στο μέλλον να υφίσταται ένα και μόνο αντίδοτο για όλα τα αντιπηκτικά (με την εξαίρεση των κουμαρινικων) με προβλεψιμη συμπεριφορά και μεγάλη ασφάλεια ή και ένα από του στόματος μόρι-

ο με συνδυαστικές ιδιότητες, ήτοι τόσο αντιπηκτικός όσο και αντιαίμοπεταλιακός.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αντωνίου ΧΚ, Δηλαβέρης Π, Γκατζούλης Κ, Τούσουλης Δ. Διαχείριση ασθενούς με κοιλιακή μαρμαρυγή μετά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σύγχρονη Καρδιολογία 2018;4(1):22-33.
2. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kline E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2017;377(16):1513-1524.
3. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wilcoxon P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375(25):2423-2434.
4. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019.
5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. EuroIntervention 2019;14(14):1435-1534.
6. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med 2017;377(5):431-441.
7. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med 2015;373(25):2413-24.
8. Ahlsson A, Manolis AS, Casadei B, Van Putte B, Popescu BA, Atar D, Kotecha D, Hindricks G, Diener H-C, Heidebuchel H, Hendriks J, Oldgren J, Castella M, Vardas P, Schotten U, Kirchhof P, Benussi S, Group ESD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2016;37(38):2893-2962.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383(9921):955-62.
10. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimertz PE, Eckardt L, Lanz HJ, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic

- regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018;196:105-112.
11. Myers B, Webster A. Heavy menstrual bleeding on Rivaroxaban - Comparison with Apixaban. *Br J Haematol* 2017;176(5):833-835.
  12. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Fox KAA, Patel MR. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(21):2271-2281.
  13. Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12(12):361-380.
  14. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(5):273-281.
  15. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;117(7):1283-1288.
  16. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(2):241-7.
  17. Nowak G. The ecarin clotting time, a universal method to quantify direct thrombin inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(4):173-83.
  18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467-507.
  19. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. 2017;130(15):1706-1712.
  20. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation* 2016;134(3):248-61.
  21. Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, Gross PL, Carrier M, Majeed A, Hwang HG, Zondag M. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study. *Thromb Res* 2017;152:44-48.
  22. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13(10):1790-8.
  23. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, Frost C. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(2):147-54.
  24. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Reilly P. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;113(5):943-51.
  25. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Moschetti V, Gruenenfelder F, Reilly P, Kreuzer J. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386(9994):680-90.
  26. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby IJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol* 2016;9(2):115-22.
  27. Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs* 2018;78(10):1049-1055.
  28. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Currutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ, Jr. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380(14):1326-1335.
  29. Ansell JE. Universal, class-specific and drug-specific reversal agents for the new oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(2):248-52.
  30. Sullivan DW, Jr., Gad SC, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S. Non-clinical Safety Assessment of PER977: A Small Molecule Reversal Agent for New Oral Anticoagulants and Heparins. *Int J Toxicol* 2015;34(4):308-17.
  31. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, Dishy V, Noveck RJ, Costin JC. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371(22):2141-2.
  32. Borst O, Munzer P, Alnaggar N, Geue S, Tegtmeyer R, Rath D, Droppa M, Seizer P, Heitmeier S, Heemskerk JWM, Jennings LK, Storey RF, Angiolillo DJ, Rocca B, Spronk H, Ten Cate H, Gawaz M, Geisler T. Inhibitory mechanisms of very low-dose rivaroxaban in non-ST-elevation myocardial infarction. *Blood Adv* 2018;2(6):715-730.
  33. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinn KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319-1330.

# Θεραπεία Οικογενούς Δυσλιπιδαιμίας

Σωτήριος Τσαλαμανδρής, Ειρήνη Σολωμού, Ευάγγελος Οικονόμου, Ιωάννης Νταλακούρας, Ιωάννης Σκούμας,  
Χαράλαμπος Βλάχοπουλος, Δημήτρης Τούσουλης

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

## Familial Dyslipidemia Therapy

Sotirios Tsalamandris, Eirini Solomou, Evangelos Oikonomou, Ioannis Dalakouras, Ioannis Skoumas,  
Charalambos Vlachopoulos, Dimitris Tousoulis

1st Department of Cardiology, 'Hippokraton' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία αποτελεί σύνθετο αίτιο πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Η αναφερόμενη επίπτωση τόσο της ομόζυγου όσο και της ετερόζυγου μορφής της νόσου ποικίλει, με τις μεταλλάξεις στο γονίδιο της LDL να αποτελούν την πιο συνήθη μορφή της. Η έγκαιρη αναγνώριση και αποτελεσματική θεραπεία μπορούν να βελτιώσουν την πρόγνωση των ασθενών αυτών μειώνοντας τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία κατατάσσονται ως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με τους θεραπευτικούς στόχους στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης να είναι <100mg/dl ή τουλάχιστον 50% μείωση των αρχικών επιπέδων της LDL.

Σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ο στόχος της LDL χοληστερόλης οφείλει να είναι ακόμα μικρότερος (<70mg/dl). Οι στατίνες σε συνδυασμό με την εξετιμίμπη και κατάλληλη τροποποίηση των υγειονομιακών συνθηκών αποτελεί την θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ η πλάσμαφαίρεση των λιποπρωτεϊνών επιφυλάσσεται για πολύ σοβαρές περιπτώσεις.

Πρόσφατα εγκρίθηκε η θεραπεία με αναστολές PCSK9 (Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9), επιπρόσθετα της θεραπείας με στατίνες για την αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Πολλά υποσχόμενες, καινοτόμες θεραπείες βρίσκονται υπό διερεύνηση και αναμένεται να εισαχθούν στην κλινική πράξη προκειμένου να συμπληρώσουν ή και να αντικαταστήσουν τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές, στοχεύοντας σε πιο αποτελεσματική μείωση των λιπιδίων αίματος, μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και βελτίωση των κλινικών καταληκτικών σημείων.

### Διεύθυνση επικοινωνίας:

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

### Abstract

Familial hypercholesterolemia is a common genetic cause of premature cardiovascular disease. The reported prevalence rates for both heterozygous FH and homozygous FH vary significantly, with the mutations in the LDL receptor gene to be the most frequent. Early identification and adequate treatment can improve prognosis, reducing negative clinical cardiovascular outcomes. Patients with familial hypercholesterolemia are considered at high cardiovascular risk and the treatment target is LDL cholesterol <100mg/dl or at least a 50 % reduction in LDL cholesterol. The target value is lower for patients with clinically overt atherosclerosis (<70 mg/dL). Statins, combined with ezetimibe and a health-promoting lifestyle, are the treatment of choice, while lipoprotein apheresis is used in very severe cases. Recently, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors have been approved for the management of familial hypercholesterolaemia on top of statins. Ongoing research seems promising and novel therapies are expected to be introduced in clinical practice in order to complement or even substitute current treatment options, aiming for better lipid-lowering effects, fewer side effects, and improved clinical outcomes.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### Επιδημιολογικά Στοιχεία Και Γενετική της Οικογενούς Δυσλιπιδαιμίας

Η οικογενής δυσλιπιδαιμία είναι μια αυτοσωμική επικρατούσα γενετική διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, που οδηγεί σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις χοληστερόλης χαμηλής μοριακής πυκνότητας (LDL-C) στο πλάσμα<sup>1</sup>. Η παρατεταμένη έκθεση στην συστηματική κυκλοφορία υψηλών συγκεντρώσεων LDL-C επιταχύνει την αθηρωσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και ειδικά την στεφανιαία νόσο. Σε ετεροζυγώτες και των δυο φύλων, η οικογενής δυσλιπιδαιμία, όταν παραμένει χωρίς θεραπεία οδηγεί σε στεφανιαία νόσο σε μεγάλο ποσοστό πριν την ηλικία των 55 ετών στους άνδρες και πριν τα 60 έτη στις γυναίκες<sup>2</sup>. Σε ομοζυγώτες με οικογενή δυσλιπιδαιμία η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται πριν την ηλικία των 20 ετών, ενώ οι ασθενείς αυτοί έχουν πολύ χαμηλό ποσοστό επιβίωσης μετά τα 30 έτη<sup>3</sup>.

Έχουν περιγραφεί πέντε βασικές κατηγορίες μεταλλάξεων. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει μη λειτουργικά αλληλόμορφα γονίδια που οδηγούν σε ολική απουσία του υποδοχέα της LDL (LDLR). Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει δυσλειτουργικά αλληλόμορφα μεταφοράς που διαταράσσουν την φυσιολογική αναδίπλωση του υποδοχέα LDL και οδηγούν είτε σε αποτυχία της μεταφοράς του στην κυτταρική επιφάνεια, είτε σε επιτυχή μεταφορά μεταλλαγμένων δυσλειτουργικών υποδοχέων. Μάλιστα η δεύτερη κατηγορία υποδιαιρείται στην υποκατηγορία 2α όπου παρατηρείται ολοκληρωτική διακοπή της μεταφοράς του υποδοχέα από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο σύστημα Golgi και σε υποκατηγορία 2β που οδηγεί σε μερική διακοπή της μεταφοράς αυτής. Η τρίτη κατηγορία αφορά σε δυσλειτουργικά συνδεδετικά αλληλόμορφα που επηρεάζουν την δέσμευση της LDL στον LDLR, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις επηρεάζεται και η δέσμευση της VLDL. Η τέταρτη κατηγορία περιλαμβάνει δυσλειτουργικά αλληλόμορφα ενδοκυττάρωσης που επιδρούν στην συγκέντρωση των φυσιολογικών υποδοχέων της LDL σε κυστίδια επικάλυψης με κλαθρίνη που χρησιμεύουν για την ενδοκυττάρωση αυτών από το ηπατοκύτταρο. Τέλος, η πέμπτη κατηγορία μεταλλάξεων περιλαμβάνει δυσλειτουργικά αλληλόμορφα ανακύκλωσης των υποδοχέων της LDL εντός των ηπατοκυττάρων, που έχουν σαν αποτέλεσμα την αποτυχία της αποδέσμευσης του υποδοχέα από το μόριο της LDL με αποτέλεσμα να μην μπορεί να ανακυκλωθεί ο υποδοχέας προς την επιφάνεια των ηπατοκυττάρων.

Ωστόσο, στο 79% των περιπτώσεων η οικογενής δυσλιπιδαιμία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου του LDL υποδοχέα, οδηγώντας σε διαταραχές στην σύνθεση, την δομή, την μεταφορά και την ανακύκλωση του LDLR, ή σε διαταραχές στην ενδοκυττάρωση της LDL χοληστερόλης. Η απολιποπρωτεΐνη Β (APOB) βοηθάει τον LDLR να δεσμεύσει την LDL, ενώ η κονβερτάση της προ-πρωτεΐνης σουμπιλιθίνη/κεξίνη τύπου 9 (PCSK9) διασπά τον LDLR. Μεταλλάξεις στο γονίδιο έκφρασης της APOB και του PCSK9 αφορούν το 5% και <1% των περιπτώσεων οικογενούς δυσλιπιδαιμίας αντίστοιχα, ενώ ένα 15% των περιπτώσε-

**Πίνακας 1:** Τύποι οικογενούς δυσλιπιδαιμίας, γενετικό και λιπιδαιμικό προφίλ

Fredrickson phenotype	Defect	Lipid profile
Type I Familial hyperchylomicronemia	↓ LPL or ApoC2	↑ Chylomicrons
Type IIa Familial hypercholesterolemia	↓ LDL receptor	↑ LDL
Type IIb Combined hyperlipidemia	↓ LDL receptor,	↑ ApoB ↑ LDL, ↑ VLDL
Type III Familial dysbetalipoproteinemia	Defect in ApoE synthesis	↑ IDL
Type IV Endogenous hyperlipemia	↑ VLDL production and ↓ elimination	↑ VLDL
Type V Familial hypertriglyceridemia	↑ VLDL production	↓ LPL ↓ VLDL, ↓ Chylomicrons

ApoC2: apolipoprotein C2, ApoE: apolipoprotein E, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, LPL: lipoprotein lipase, and VLDL: very low-density lipoprotein.

ων οφείλεται είτε σε πολυγονιδιακές διαταραχές είτε σε σπάνιες μονογονιδιακές διαταραχές<sup>4</sup>.

Η πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από οικογενή δυσλιπιδαιμία, είναι ετεροζυγώτες και σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες<sup>5,6</sup> η επίπτωση της ετερόζυγου οικογενούς δυσλιπιδαιμίας είναι υψηλότερη από ότι είχε εκτιμηθεί έως σήμερα. Πλέον εκτιμάται ότι προσβάλλει μεταξύ 1/200-300 άτομα το οποίο την καθιστά την πιο συχνή μονογονιδιακή διαταραχή. Αντίθετα η παγκόσμια επίπτωση των ομοζυγωτών είναι πολύ χαμηλότερη, αφού παρουσιάζεται σε 1/160.000-300.000 άτομα<sup>4</sup>. Στην ομόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία η μετάλλαξη μπορεί να αφορά και τα δυο αλληλόμορφα του ίδιου γονιδίου ή, πιο συχνά, πρόκειται για την ένωση ετεροζυγωτών με διαφορετικές μεταλλάξεις σε κάθε αλληλόμορφο του ίδιου γονιδίου, ή σε ένωση ετεροζυγωτών με μεταλλάξεις σε δυο διαφορετικά γονίδια που επηρεάζουν την λειτουργία του LDLR.

Οι μορφές οικογενούς δυσλιπιδαιμίας, τα μόρια λιποπρωτεϊνών που επηρεάζονται και τα εργαστηριακά ευρήματα όπως έχουν περιγραφεί από τον Fredrickson συνοψίζονται στον **πίνακα 1**.

Η αναγνώριση των ατόμων με οικογενή δυσλιπιδαιμία μπορεί να επιτευχθεί με την κλινική εξέταση, με την προσεκτική λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού ή με γενετικό έλεγχο. Τα στοιχεία κλειδιά στην διάγνωση της νόσου, που είναι οι υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης πλάσματος, η παρουσία ξανθωμάτων σε τένοντες ή στον κερατοειδή (**Εικόνα 1**) και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου έχουν χρησιμοποιηθεί για την δημιουργία των πιο ευρέως διαδεδομένων διαγνωστικών εργαλείων, όπως είναι τα DLCN (Dutch Lipid Clinic Network criteria), MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death criteria) και το SBR (Simon Broome Register criteria)<sup>7</sup>.

Στον **πίνακα 2** περιγράφονται τα διαγνωστικά κριτήρια DLCN



**Πίνακας 2.** Διαγνωστικά κριτήρια οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σύμφωνα με το Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

Οικογενειακό ιστορικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συγγενείς πρώτου βαθμού με γνωστή πρώιμη (&lt;55ετών άνδρες, &lt;60ετών γυναίκες) εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ή συγγενείς πρώτου βαθμού με τιμές LDL χοληστερόλης &gt;95ο εκατοστημόριο, βάση ηλικίας και φύλου (1 βαθμός)</li> <li>• Συγγενείς πρώτου βαθμού με τενόντια ξανθώματα και/ή γεροντότοξο ή παιδιά &lt;18ετών με τιμές LDL χοληστερόλης &gt;95ο εκατοστημόριο, βάση ηλικίας και φύλου (1 βαθμός)</li> </ul>
Ατομικό αναμνηστικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ασθενής με πρώιμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (2 βαθμοί)</li> <li>• Ασθενής με πρώιμη εγκεφαλικής ή περιφερικής αρτηριακής νόσου (1 βαθμός)</li> </ul>
Φυσική εξέταση	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρουσία τενόντιων ξανθωμάτων (6 βαθμοί)</li> <li>• Παρουσία γεροντότοξου σε ασθενείς ηλικίας &lt;45ετών (4 βαθμοί)</li> </ul>
LDL Χοληστερόλη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 328 mg/dl (8.5 mmol/l) (8 βαθμοί)</li> <li>• 251–327 mg/dl (6.5–8.4 mmol/l) (5 βαθμοί)</li> <li>• 193–250 mg/dl (5.0–6.4 mmol/l) (3 βαθμοί)</li> <li>• 155–192 mg/dl (4.0–4.9 mmol/l) (1 βαθμός)</li> </ul>
Γενετικός έλεγχος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρουσία αιτιολογικής μετάλλαξης σε γονίδια των LDLR, APOB ή PCSK9 (8 βαθμοί)</li> </ul>

Η διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σύμφωνα με τους βαθμούς που συμπληρώνει ο ασθενής θεωρείται:

- Βέβαιη: ≥8 βαθμούς, - Πολύ πιθανή: 6-8 βαθμούς, - Πιθανή: 3-5 βαθμούς, - Όχι πιθανή: ≤2 βαθμούς

Για κάθε κατηγορία διαγνωστικών κριτηρίων θα πρέπει να επιλέγεται μόνο η υψηλότερη βαθμολογία (π.χ. για ασθενή ηλικίας <45ετών που εμφανίζει τόσο τενόντια ξανθώματα, όσο και γεροντότοξο, η βαθμολογία για την κατηγορία της φυσικής εξέτασης θα πρέπει να είναι 6 βαθμοί.)

που έχουν προταθεί για την διάγνωση της οικογενούς δυσλιπιδαιμίας και από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### Θεραπευτικοί Στόχοι

Τόσο στην ετερόζυγο όσο και στην ομόζυγο μορφή της οικογενούς δυσλιπιδαιμίας η συγκέντρωση τόσο της ολικής χοληστερόλης, όσο και της LDL παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλές τιμές. Στην ετερόζυγο μορφή η ολική χοληστερόλη ανευρίσκεται μεταξύ 350-550mg/dl<sup>8</sup>, ενώ η LDL ανευρίσκεται μεταξύ 200-400mg/dl<sup>9</sup>. Στην ομόζυγο μορφή τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης κυμαίνονται από 650-1000 mg/dl<sup>14</sup>, ενώ αυτά της LDL ανευρίσκονται υψηλότερα από 600mg/dl<sup>10</sup>.

Οι θεραπευτικοί στόχοι στην οικογενή δυσλιπιδαιμία ορίζονται βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών σύμφωνα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του ασθενούς (SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation). Ειδικότερα, οι ασθενείς με οικογενή δυσλιπιδαιμία λόγω των πολύ υψηλών επιπέδων ολικής χοληστερόλης, ανήκουν τουλάχιστον στην κατηγορία υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ όταν συνυπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου κατατάσσονται στην κατηγορία πολύ υψηλού κινδύνου<sup>11</sup>.

Συνεπώς, βάση των ανωτέρω οδηγιών προκύπτουν οι παρακάτω στόχοι για τους ασθενείς με οικογενή δυσλιπιδαιμία:

- Άτομα με οικογενή δυσλιπιδαιμία χωρίς άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες (υψηλού κινδύνου) - στόχος LDL<100mg/dl ή μείωση της αρχικής τιμής της LDL κατά 50%
- Άτομα με οικογενή δυσλιπιδαιμία με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (πολύ υψηλού κινδύνου) - στόχος LDL<70mg/dl ή μείωση της αρχικής τιμής της LDL κατά 50%
- Παιδιά με οικογενή δυσλιπιδαιμία- στόχος LDL <135mg/dl

Νεότερα δεδομένα έχουν προτείνει την συνεκτίμηση της CRP υψηλής ευαισθησίας ειδικά σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς,

με οριοθέτηση θεραπευτικού στόχου hsCRP <2 mg/dl (μελέτες JUPITER & PROVE-IT), προκειμένου να γίνει καλύτερη τιτλοποίηση και παρακολούθηση της θεραπείας, ωστόσο κάτι τέτοιο δεν αποτελεί ακόμα μέρος των κατευθυντήριων οδηγιών.

### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ

Η υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου τόσο στην ομόζυγο όσο και στην ετερόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία καθιστά κριτικής σημασίας την μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Αρχικά οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται προς την υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής με δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και καθημερινή άσκηση. Ωστόσο ακόμη και η αυστηρή δίαιτα σε αυτούς τους ασθενείς έχει μικρό έως καθόλου αποτέλεσμα στην μείωση των επιπέδων LDL. Η έναρξη της θεραπείας δεν θα πρέπει να καθυστερεί καθώς έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία καθυστερεί την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου<sup>12</sup>.

Το ένοχο γονίδιο φαίνεται να μην παίζει ρόλο στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας. Αν και δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες, η ανταπόκριση στις στατίνες, την εξετιμίμη και τους αναστολείς PCSK9 δεν φαίνεται να αλλάζει ανάμεσα σε άτομα με ετερόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία που έχουν μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια των LDL-R, APOB ή PCSK9<sup>13</sup>. Οι ασθενείς με ομόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία, που έχουν λίγους σε αριθμό και δυσλειτουργικούς LDL υποδοχείς δείχνουν να ανταποκρίνονται στην θεραπεία με αναστολέα PCSK9, ενώ αυτοί με πλήρη απουσία LDL υποδοχέων έχουν μικρή μόνο ανταπόκριση<sup>19,14</sup>. Ανεξάρτητα από το γενετικό προφίλ του ασθενούς, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση.

Οι **στατίνες** αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής θεραπείας αναστέλλοντας την ρεδοукτάση του υδροξυμυθυλ-γλουταρυλο συνενζύμου Α (HMGCoA), ένα ένζυμο που



Εικόνα 1: Τενόντια ξανθώματα

διαδραματίζει ρόλο κλειδί στην σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής LDL. Μια επιπρόσθετη δράση των στατινών είναι η αύξηση των υποδοχέων της LDL στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, αλλά και των εξωηπατικών ιστών. Γίνεται λοιπόν εύκολα αντιληπτό ότι η δράση των στατινών στην ομόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία, εξασθενεί καθώς οι ασθενείς αυτοί έχουν είτε λίγους σε αριθμό και δυσλειτουργικούς υποδοχείς, είτε πάσχουν από παντελή έλλειψη του υποδοχέα της LDL. Παρ όλη αυτά, αποδεδειγμένα πλέον οι στατίνες έχουν θέση και στην ομόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία ακόμα και σε ασθενείς που δεν έχουν υποδοχείς LDL<sup>15,16,17,18,19</sup>, καθώς μια σειρά μελετών έχουν δείξει πως μειώνουν τόσο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όσο και την θνησιμότητα<sup>20</sup> σε αυτούς του ασθενείς.

Στην περίπτωση ασθενών με παρουσία δυσλειτουργικών υποδοχέων, η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων ισχυρών στατινών (πχ atorvastatίνης 80mg) όταν αυτό είναι εφικτό και δεν υπάρχουν αντενδείξεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες, προκαλεί πτώση της τάξης των 10-25% της αρχικής τιμής LDL. Ωστόσο, λόγω των υψηλών δόσεων οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σε ένα ποσοστό 10-15% δυσανεξία στις στατίνες<sup>21</sup>.

### Φάρμακα δεύτερης γραμμής

Η **εξετιμίμη** είναι η μοναδική διαθέσιμη ουσία που αναστέλλει την πρόσληψη της χοληστερόλης, μέσω αναστολής της πρωτεΐνης Niemann-Pick C1 που μεσολαβεί στην απορρόφηση της χοληστερόλης από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου<sup>22</sup>. Η προσθήκη της εξετιμίμης στην φαρμακευτική αγωγή μειώνει περαιτέρω τα επίπεδα της LDL κατά 10-15%<sup>24</sup> όπως φάνηκε από την μελέτη ENHANCE. Η μελέτη IMPROVE IT διερεύνησε την συγχρόνηση στατίνης-εξετιμίμης σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Ο συνδυασμός των δυο φαρμάκων μείωσε σημαντικά τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης (θάνατος, καρδιαγγειακά συμβάματα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) συγκριτικά με την μονοθεραπεία με στατίνη<sup>25</sup>.

Στους περισσότερους ασθενείς με οικογενή δυσλιπιδαιμία οι

στατίνες σαν μονοθεραπεία αποτυγχάνουν να μειώσουν ικανοποιητικά τα επίπεδα της LDL. Σε αυτή την περίπτωση ενδείκνυται ο συνδυασμός μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης και εξετιμίμης. Εάν και αυτό το φαρμακευτικό σχήμα δεν επιτύχει τον θεραπευτικό στόχο τότε συνιστάται η έναρξη αγωγής με **αναστολείς του PCSK9 (Evolocumab, Alirocumab)**. Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που αναστέλλουν την πρωτεΐνη PCSK9, η οποία φυσιολογικά προσδένεται στον υποδοχέα LDL που βρίσκεται στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου. Η αναστολή της πρωτεΐνης PCSK9 έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη διάσπαση του υποδοχέα LDL και ως εκ τούτου την μεγαλύτερη παραμονή του και διαθεσιμότητα στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη πρόσληψη και αποδόμηση της LDL χοληστερόλης. Η **evolocumab** εγκρίθηκε τον Αύγουστο του 2015 βασισμένη στην μελέτη OSLER που έδειξε ότι η προσθήκη της είχε θεαματικά αποτελέσματα σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό κλασικής υπολιπιδαιμικής αγωγής συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν evolocumab<sup>26,27</sup>. Έχει λάβει ένδειξη σαν συνδυαστική θεραπεία σε ασθενείς που εφαρμόζουν υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και λαμβάνουν την βέλτιστη ανεκτή υπολιπιδαιμική αγωγή με συνδυασμό περισσότερων από μια ουσιών<sup>28</sup>. Έκτοτε η μελέτη FOURIER που δημοσιεύθηκε το 2017 επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα της OSLER<sup>30</sup> ενώ η μελέτη ODYSSEY μελέτησε την **alirocumab** σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και έδειξε την αποτελεσματικότητα του μονοκλωνικού αυτού αντισώματος στην γρήγορη επίτευξη των θεραπευτικών στόχων και την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>31</sup>. Λίγες μελέτες υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων δεύτερης γραμμής στην οικογενή δυσλιπιδαιμία, ωστόσο, σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση φαίνεται ότι οι αναστολείς PCSK9 επιτυγχάνουν μείωση της LDL κατά 50-65% σε ασθενείς με οικογενή δυσλιπιδαιμία<sup>32</sup>.

### Φάρμακα τρίτης γραμμής

Μελέτες σε μικρούς πληθυσμούς έδειξαν ότι οι **φιμπράτες**, η **νιασίνη** και οι **ιοντοανταθλακτικές ρητίνες** όταν συγχρηγοούνται με στατίνη βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών

με οικογενή δυσλιπιδαιμία, άλλοτε σε άλλο βαθμό<sup>33,34</sup>. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν ότι η συγχρηγήση φαρμάκων τρίτης γραμμής μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα στην οικογενή δυσλιπιδαιμία.

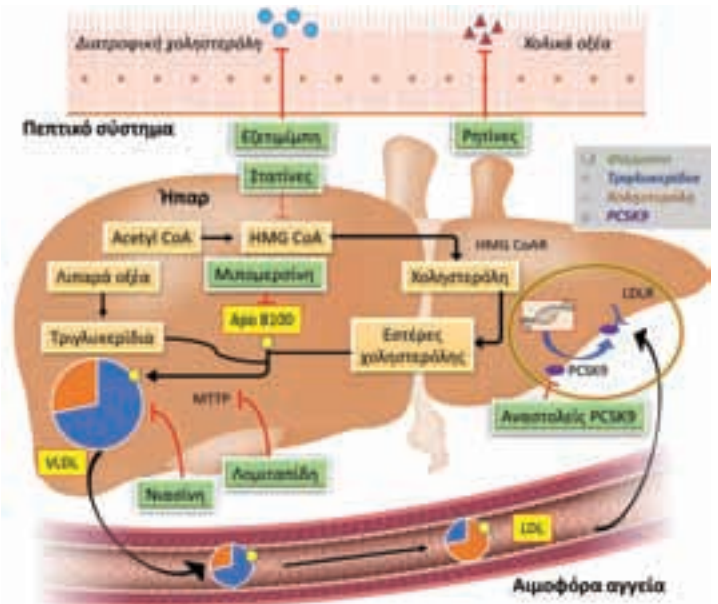
Η *προβουκόλη* είναι μια ουσία με μικρή επίδραση στην μείωση των επιπέδων της LDL, αυξάνοντας τον καταβολισμό της LDL, ενώ προκαλεί ανεπιθύμητη μείωση στην HDL χοληστερόλη, επιδεινώνοντας ταυτόχρονα τα επιδερμικά και τενόντια ξανθώματα. Ωστόσο, δεν έχουν αποδειχθεί τα μακροχρόνια οφέλη από την χορήγηση προβουκόλης στην οικογενή δυσλιπιδαιμία.

Η **λιμοταπίδη** είναι ένας αναστολέας πρωτεϊνικής μεταφοράς μικροσωμικών τριγλυκεριδίων (MTP). Έχει εγκριθεί από τον FDA από το 2012 σαν επιπρόσθετη θεραπεία στην συνήθη υπολιπιδαιμική αγωγή, καθώς και στην LDL πλάσμαφαίρεση προκειμένου να μειώσει αποτελεσματικά την LDL, τα τριγλυκερίδια, την απολιποπρωτεΐνη Β και τα μη HDL κλάσματα χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η λιμοταπίδη αυξάνει την ηπατοξικτικότητα και γι' αυτό χορηγείται μόνο σε αυστηρά προγράμματα παρακολούθησης.

Η έγκριση της λιμοταπίδης βασίστηκε σε μια μικρή μελέτη 29 ασθενών εκ των οποίων 23 ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για 1 χρόνο, 15 ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για 2 χρόνια και 5 ασθενείς για 3 χρόνια. Η μέση τιμή της LDL, πριν την έναρξη αγωγής με λιμοταπίδη ήταν 336mg/dl, ενώ μετά από 26 εβδομάδες φαρμακευτικής αγωγής είχε μειωθεί κατά μέσο όρο 50% (P <0.0001), ενώ φαίνεται ότι η λιμοταπίδη είναι αποτελεσματική ακόμη και χωρίς την συγχρηγήση άλλων υπολιπιδαιμικών παραγόντων<sup>35</sup>.

Η **μιπομερσίνη (KYNAMRO)** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στην αναστολή του mRNA της απολιποπρωτεΐνης Β-100. Έχει εγκριθεί από τον FDA ήδη από το 2013 και συσιστάται σαν συγχρηγούμενο φάρμακο στον συνδυασμό υγιεινοδιατροφικών μέτρων και της συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής, προκειμένου να μειώσει αποτελεσματικά την LDL, τα τριγλυκερίδια, την απολιποπρωτεΐνη Β και τα μη HDL κλάσματα χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία<sup>36</sup>. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί σε ταυτόχρονη θεραπεία με πλάσμαφαίρεση της LDL. Η έγκριση για την μιπομερσίνη βασίστηκε σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί έως σήμερα στην ομόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία. Πρόκειται για μια διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη με 51 ασθενείς στους οποίους προστέθηκε μιπομερσίνη στο μέγιστο ανεκτό φαρμακευτικό σχήμα που ήδη έλάμβαναν. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των επιπέδων LDL κατά 25% από τις αρχικές τιμές των ασθενών<sup>37</sup>. Παρά τα θετικά αυτά ερευνητικά δεδομένα όμως, η μιπομερσίνη δεν έχει λάβει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων λόγω συσχέτισης του φαρμάκου με καρδιαγγειακά συμβάματα, κακοήθειες, ηπατοτοξικότητα και ανοσοολογικές αντιδράσεις.

Στην **εικόνα 2** συνοψίζονται σχηματικά οι μηχανισμοί δράσεως των παραπάνω αναφερόμενων υπολιπιδαιμικών παραγόντων.



Εικόνα 2. Βασικά παθοφυσιολογικά μονοπάτια στην σύνθεση της LDL χοληστερόλης. Η διατροφική χοληστερόλη και τα χολικά οξέα απορροφώνται μέσω του αρχικού και τελικού τμήματος του λεπτού εντέρου αντίστοιχα. Αυτά τα δύο παθοφυσιολογικά διακόπτονται από τον αναστολέα απορρόφησης χοληστερόλης εξετιμίμμη και από τα δεσμευτικά φάρμακα των χολικών αλάτων (ρητινές) αντίστοιχα, με αποτέλεσμα την μείωση της ενδοηπατικής συγκέντρωσης χοληστερόλης. Η χοληστερόλη συντίθεται επίσης ενδοηπατικά μέσω μιας διαδικασίας που περιλαμβάνει πολλά στάδια και η οποία ξεκινάει με το acetyl-CoA. Το ένζυμο HMG-CoA reductase (HMG-CoAR) είναι αυτό που καθορίζει το ρυθμό σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ και του οποίου η δραστηριότητα αναστέλλεται από τις στατίνες. Τα τριγλυκερίδια συντίθενται από την εστεροποίηση της τριακυλογλυκερόλης (3 μόρια λιπαρών οξέων συνδεδεμένα σε έναν σκελετό γλυκερόλης). Η μεγάλη υπομονάδα του μορίου MTPP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) συναρμολογεί το μόριο των τριγλυκεριδίων και της εστεροποιημένης χοληστερόλης για την παραγωγή της πρώιμης μορφής των VLDL σωματιδίων, μαζί με την απολιποπρωτεΐνη Β100 (apo Β100) στην επιφάνειά τους. Στην κυκλοφορία του αίματος, οι ενδοαγγειακές λιπιδίες μετασχηματίζουν τα VLDL σε LDL σωματίδια. Αυτά με την σειρά τους καταβολίζονται κυρίως στα ηπατοκύτταρα από τους LDL υποδοχείς (LDLR). Φυσιολογικά, η παρουσία της πρωτεΐνης PCSK9 επιβραδύνει τον καταβολισμό της LDL χοληστερόλης μέσω ταχύτερης αποδόμησης των LDL υποδοχέων (LDLR) στο ενδοηλιαστικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων, διαδικασία που αναστέλλεται από τους αναστολείς των PCSK9 (evolocumab, alirocumab).

## ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην περίπτωση ασθενών με μη λειτουργικούς υποδοχείς ή πλήρη απουσία αυτών, οι θεραπευτικές επιλογές είναι πιο επιθετικές, καθώς η έγκαιρη μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης είναι κριτικής σημασίας, και οι συμβατικές θεραπείες που έχουν να κάνουν με την ενίσχυση του LDL υποδοχέα δεν έχουν αποτέλεσμα.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η **LDL πλάσμαφαίρεση** περιλαμβάνει

νει την εκλεκτική αφαίρεση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β μέσω μεθόδων κατακρήμνισης ηπαρίνης, στήλης θειικής δεξτρώζης ή ανοσοαπορροφητικών στηλών. Όλες αυτές οι μέθοδοι αποβλήθηκαν στην μείωση των επιπέδων LDL πάνω από 50% καθώς και την μείωση των τριγλυκεριδίων, της VLDL και της Lp(a). Η διαδικασία διαρκεί περίπου 3 ώρες και πραγματοποιείται κάθε 1 έως 2 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της πλάσμαφαίρεσης περιλαμβάνουν κυρίως τα επεισόδια υπότασης και την σιδηροπενική αναιμία. Είναι ιδιαίτερα ακριβή μέθοδος και δεν είναι πάντα διαθέσιμη<sup>38,39</sup>.

**Η μεταμόσχευση ήπατος** παραμένει η μοναδική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ομόζυγο οικογενή δυσλιπιδαιμία που δεν επιτυγχάνουν τα επιθυμητά επίπεδα LDL μετά από λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής και δεν μπορούν να ανεχτούν την πλάσμαφαίρεση λιπιδίων<sup>40,41</sup>. Με την μεταμόσχευση ήπατος αντικαθίστανται οι δυσλειτουργικοί ηπατικοί LDL υποδοχείς με αποτελεσματικά την αποκατάσταση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών<sup>42</sup>. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτής της μεθόδου είναι δύσκολο να εκτιμηθούν λόγω του πολύ μικρού αριθμού ασθενών, της δυσκολίας στην εύρεση μοσχεύματος, τις συχνές μετεπεμβατικές επιπλοκές και την ανοσοκαταστολή στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς αυτοί. Παρ'όλα αυτά μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η 5ετής επιβίωση μετά μεταμόσχευση ήπατος σε παιδιατρικούς ασθενείς πλησιάζει το 90% στις ΗΠΑ<sup>43</sup>. Η πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρει επίσης, ότι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για μεταμόσχευση ήπατος συνήθως πάσχουν συγχρόνως και από σοβαρή στεφανιαία νόσο ή/και βαλβιδοπάθειες με αποτέλεσμα να απαιτούν ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος και καρδιάς. Αυτό καθιστά ακόμη πιο υψηλό κινδύνου τέτοιες επεμβάσεις, κάτι που θα μπορούσε να αποφευχθεί με την έγκαιρη μεταμόσχευση των ασθενών αυτών, σε νεαρότερη ηλικία, πριν την εγκατάσταση σοβαρής στεφανιαίας νόσου. Ιστορικά, **η αναστόμωση της πυλαίας φλέβας** έχει αναφερθεί μείωση της LDL κατά 50%, χωρίς όμως να έχει ερμηνευθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μεθόδου αυτής. Αν και πρόκειται για μια λιγότερο επικίνδυνη επέμβαση συγκριτικά με την μεταμόσχευση ήπατος, που δεν απαιτεί ανοσοκατασταλτική αγωγή, δεν υπάρχουν νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την εφαρμογή της μεθόδου αυτής<sup>44</sup>.

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Μια από τις νεότερες προσεγγίσεις στην θεραπεία της οικογενούς δυσλιπιδαιμίας είναι οι **παρεμβάσεις στο RNA (RNA silencing)**, η οποία περιλαμβάνει μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν σε microRNA με στόχο την μείωση της παραγωγής PCSK9<sup>45,46</sup>. Το σύμπλεγμα **inclisiran**, είναι ένας αναστολέας microRNA της σύνθεσης του PCSK9 μακράς δράσης, που μελετήθηκε σε 500 ασθενείς σε μια μελέτη φάσης II<sup>52</sup>. Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη μείωση της LDL μετά από 6 μήνες θεραπείας, με μείωση της τάξης 28-42% μετά από μια μόνο δόση inclisiran και 36-53% μετά από δύο δόσεις του φαρμάκου. Το σχήμα δυο δόσεων μείωσε την LDL σε επίπεδα χαμηλότερα των 50mg/dl σε

48% των ασθενών, ενώ η LDL παρέμεινε μειωμένη συγκριτικά με τις αρχικές τιμές των ασθενών ακόμα και μετά από 8 μήνες. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν σχετικά πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με το placebo (11% και 8% αντίστοιχα).

Η φαρμακευτική βιομηχανία έχει στραφεί προς την παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν και σε άλλα μόρια, όπως την ANGPTL3 που ρυθμίζει την λιποπρωτεϊνική λιπάση, την MTPP, την CETP, καθώς και τμήματα της LP(a)<sup>51</sup>.

Οι **αντινεκτινές** είναι πρωτεΐνες σύνδεσης που προέρχονται από την υποομάδα III-10 της ανθρώπινης φιμπρονεκτίνης και μπορούν να προσδεθούν σε πρωτεΐνες με υψηλή ειδικότητα. Η **BMS-962476**, είναι μια αντινεκτίνη με στόχο το PCSK9 η οποία σε μελέτη φάσης I μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 48%, ενώ οδήγησε σε μείωση των επιπέδων PCSK9 >90% μετά από υποδόρια χορήγηση<sup>47</sup>. Επιπλέον, σε προκλινικές μελέτες, εμβολιασμοί με ανταγωνιστές των PCSK9 έδειξαν μείωση της LDL κατά 55% για ένα έτος<sup>48</sup>. Ένας μεγάλος αριθμός άλλων υπολιπιδαιμικών παραγόντων βρίσκονται σε διάφορα στάδια για την αντιμετώπιση της οικογενούς δυσλιπιδαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της **λομιταπίδης** της **μιπομερσίνης**, της **εβινακουμάμπης** (μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στην ANGPTL3) του **βεμπεδοϊκού οξέως** (αναστέλλει τη σύνθεση του ATP που συμμετέχει στην σύνθεση του HMG-CoA και της χοληστερόλης) και της **γεμκαμβίνης** (που αυξάνει την κάθαρση της VLDL)<sup>49</sup>. Η μελέτη REVEAL μελέτησε >30.000 ασθενείς και έδειξε ότι η προσθήκη από του στόματος **anacetrapid**, ενός αναστολέα CETP, σε συγχορήγηση με στατίνη μείωσε περαιτέρω την ήδη καλώς ελεγχόμενη LDL χοληστερόλη των ασθενών κατά 17%, καθώς και τα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 9%<sup>50</sup>.

## Γονιδιακή Θεραπεία

Η ριζική αντιμετώπιση της οικογενούς δυσλιπιδαιμίας βρίσκεται στην γονιδιακή θεραπεία που στοχεύει στην επιδιόρθωση ή την αντικατάσταση του δυσλειτουργικού γονιδίου. Αν και αυτή η θεραπεία φαίνεται ακόμα ουτοπική, υπάρχουν πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις υπό διερεύνηση. Μελέτη σε ζωικά πρότυπα με έλλειψη υποδοχέων LDL έδειξε πως η χορήγηση ενός αδενοϊού-φορέα, κατασκευασμένου να αποκωδικοποιεί το LDL-R CDNA, προκάλεσε σημαντική βελτίωση της υπερχοληστερολαιμίας. Ειδικότερα, μετά από ένεση με χαμηλή δόση του αδενοϊού – φορέα που περιείχε LDL-R σε επίμυες, αυτοί παράγααν ανθρώπινους υποδοχείς LDL<sup>51</sup>.

Η προοπτική αυτών των πολλά υποσχόμενων υπολιπιδαιμικών παραγόντων να παρέχουν μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία στα πρώιμα στάδια της νόσου, θα μπορούσε να μεταμορφώσει την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο των ασθενών με οικογενή δυσλιπιδαιμία και ειδικά αυτών με την ομόζυγο μορφή της.

## Βιβλιογραφία

- Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest (2003) 111(12):1795–803. 10.1172/JCI200318925

2. Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, Wilemon K, Genest J, Sperling LS, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: a call to action. *Am Heart J* (2014) 168(6):807–11. 10.1016/j.ahj.2014.09.001
3. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* (2014) 35(32):2146–57. 10.1093/eurheartj/ehu274
4. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolemia. *J Biomed Sci* (2016) 23(1):39. 10.1186/s12929-016-0256-1
5. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* (2003) 88(6):2541–7. 10.1210/jc.2002-021487
6. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* (2016) 37(17):1384–94. 10.1093/eurheartj/ehw028
7. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* (2014) 171(3):309–25. 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
8. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia, *J Clin Lipidol*, 2011, vol. 5 (pg. 133-140)
9. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *Eur Heart J*, 2011, vol. 32 (pg. 1769-1818)
10. Familial hypercholesterolemia [http://emedicinemedscape.com/article/121298-workup\\_2012](http://emedicinemedscape.com/article/121298-workup_2012) 12 February 2013
11. Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113
12. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202–2207
13. Kastelein, J. J. et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab versus placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 11, 195–203. e4 (2017)
14. Raal, F. J. *et al.* Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5, 280–290 (2017)
15. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, Laskarzewski P, Mitchel YB, Melino MR. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997;135:244–256
16. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC, Kotze MJ, Heinonen TM, Black DM. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;150:421–428
17. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, Wilpshaarf W. A dosetitrated and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;197:400–406
18. 35. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:19–25.
19. 36. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S, Mikami Y, Imai T, Ito T, Kato H, Endo M, Sato I, Suzuki Y, Hori H. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercho
20. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202–2207
21. Stroes, E. S. *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.* 36, 1012–1022 (2015)
22. Gryn, S. E. & Hegele, R. A. New oral agents for treating dyslipidemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 27, 579–584 (2016)
23. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E, ENHANCE Investigators. *N Engl J Med.* 2008 Apr 3; 358(14):1431-43.
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397
25. van Wissen S, Smilde TJ, de Groot E, Hutten BA, Kastelein JJ, Stalenhoef AF: The significance of femoral intima-media

- thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 2003; 10: 451-455
26. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H, Yokoyama S: Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 667-674
  27. van Wissen S, Smilde TJ, de Groot E, Hutten BA, Kastelein JJ, Stalenhoef AF: The significance of femoral intimamedia thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 2003; 10: 451-45
  28. Marc S. Sabatine, M.D.,M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D et al, for the FOURIER Steering Committee and Investigators<sup>2</sup>: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease
  29. Gregory G. Schwartz, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D.,et al, Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome, November 29 2018 *N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
  30. Qian, L. J. *et al.* Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci. Rep.* 7, 238 (2017)
  31. Tonstad, S., Knudtzon, J., Sivertsen, M., Refsum, H. & Ose, L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 129, 42-49 (1996)
  32. Hegele, R. A. *et al.* Nonstatin low-density lipoprotein-lowering therapy and cardiovascular risk reduction - statement from ATVB council. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 35, 2269-2280 (2015)
  33. Liu X, Men P, Wang Y, Zhai S, Zhao Z, Liu G. Efficacy and safety of lomitapide in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017 Mar 2
  34. Nainggolan L. Mipomersen Approved in US for Homozygous FH.Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/778465>. Accessed: February 12, 2013
  35. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Mar 20. 375(9719):998-1006.
  36. Richter WO, Donner MG, Hofling B, Schwandt P. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism.* 47(7):863-8
  37. Thompsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2006 Mar 16
  38. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014;8:148-72.
  39. Neefjes LA, ten Kate G-JR, Rossi A, et al., CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia, *Heart*, 2011;97:1151-7
  40. Page MM, Ekinci EI, Jones RM, et al. Liver transplantation for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia in an era of emerging lipid-lowering therapies. *Intern Med J* 2014;44:601-4.
  41. Kamath BM, Olthoff KM. Liver Transplantation in Children: Update 2010. *Pediatr Clin of North Am* 2010;57:401-14.
  42. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011;15:E25-E9. Crossref | PubMed
  43. Malatack JJ. Liver transplantation as treatment for familial homozygous hypercholesterolemia: Too early or too late. *Pediatr Transplant* 2011;15:123-25
  44. Mcnamara, Donald & H Ahrens, et al (1983). Treatment of Familial Hypercholesterolemia by Portacaval Anastomosis: Effect on Cholesterol Metabolism and Pool Sizes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 80. 564-8. 10.1073/pnas.80.2.564
  45. Cupido, A. J., Reeskamp, L. F. & Kastelein, J. J. P. Novel lipid modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Curr. Opin. Lipidol.* 28, 367-373 (2017). This is a state-of-the-art review of the medications available for the management of hypercholesterolaemia
  46. Ray, K. K. *et al.* Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 376, 1430-1440 (2017)
  47. Turner, T. & Stein, E. A. Non-statin treatments for managing LDL cholesterol and their outcomes. *Clin. Ther.* 37, 2751-2769 (2015)
  48. Galabova, G. *et al.* Peptide-based anti-PCSK9 vaccines — an approach for long-term LDLc management. *PLoS ONE* 9, e114469 (2014)
  49. Gryn, S. E. & Hegele, R. A. New oral agents for treating dyslipidemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 27, 579-584 (2016)
  50. The HPS3-TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease (REVEAL). *N. Engl. J. Med.* 377, 1217-1227 (2017)
  51. Kassim, S. H. *et al.* Adeno-associated virus serotype 8 gene therapy leads to significant lowering of plasma cholesterol levels in humanized mouse models of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum. Gene Ther.* 24, 19-26.

# Ο ρόλος των νεότερων αντιδιαβητικών στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Γεωργία Σκοτσιμάρα, Ευάγγελος Οικονόμου, Αλέξιος Αντωνοπούλος, Βασιλική Χαρά Μυστακίδη, Νικόλαος Μάγκας, Δημήτριος Τούσουλης

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

## The role of new anti-diabetic agents in patients with heart failure

Georgia Skotsimara, Evangelos Oikonomou, Alexios Antonopoulos, Vasiliki Chara Mystakidi, Nikos Magkas, Dimitrios Tousoulis

1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ), ο οποίος καθορίζει τόσο την πρόγνωση όσο και τη θνητότητα. Ο υποχρεωτικός έλεγχος των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων για την καρδιαγγειακή τους ασφάλεια μετά την ρητή εντολή του Παγκόσμιου Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 2008 οδήγησε στο σχεδιασμό τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και ανέδειξε και το ρόλο τους στους ασθενείς με ΚΑ. Ιδιαίτερα οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) φάνηκε να μειώνουν την ανάγκη νοσηλείας για ΚΑ, ενώ οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε πάσχοντες από ΚΑ.

### Abstract

Diabetes mellitus is a well-established risk factor for the development of cardiovascular disease and heart failure, which also plays critical role in the prognosis, morbidity and mortality of patients. In 2008 the evaluation of cardiovascular safety of new antidiabetic agents in large randomized clinical trials became mandatory, revealing also their role in heart failure. In particular the inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) have been shown to reduce risk of hospitalization for heart failure, while dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) inhibitors increase hospitalization for heart failure thus should be used with caution in this population

### Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) [1]. Στη μελέτη Framingham άντρες με ΣΔ είχαν διπλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΑ ενώ για τις γυναίκες ο κίνδυνος ήταν πενταπλάσιος [2]. Ανάμεσα στους ασθενείς με ΚΑ συνυπάρχει ΣΔ σε ένα 24-40%, ακόμα και στην ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (30%). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με ΣΔ [3]. Όμως μελέτες έχουν δείξει ότι η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία είναι παρούσα στους ασθενείς με ΣΔ ακόμα και χωρίς στεφανιαία νόσο [4]. Αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί ότι συμμετέχουν στο φαινόμενο αυτό. Τα προϊόντα της γλυκοζυλίωσης που είναι αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς και προκύπτουν από την αλληλεπίδραση πρωτεϊνών και υπολειμάτων γλυκόζης φαίνεται πως συμμετέχουν στην ανάπτυξη της διαβητικής καρδιομυοπάθειας επάγοντας την έκφραση γονιδίων που προκαλούν ίνωση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [5, 6].

### Διεύθυνση επικοινωνίας:

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

**Πίνακας 1:** Μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης με τα GLP-1 ανάλογα και τα αποτελέσματα όσο αφορά την ΚΑ

Μελέτη	Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Αριθμός συμμετεχόντων με ΚΑ στην αρχή της μελέτης	Διάρκεια παρακολούθησης	Λόγος κινδύνου (HR) Νοσηλείας λόγω ΚΑ
Lixisenatide ELIXA [14]	ΟΣΣ που απαιτεί νοσηλεία τις τελευταίες 180 ημέρες	6,068	1358 (22,4%)	2,1 έτη	0.96 (0.75–1.23)
Liraglutide LEADER [15]	≥50 ετών με ΣΝ, ΠΑΝ, ΚΑ ή ΧΝΝ σταδίου≥3, ≥60 ετών με μικροαλβουμινουρία/ πρωτεинуρία, υπέρταση με υπερτροφία ΑΚ, δυσλειτουργία ΑΚ ή ΣΒΔ<0,9	9,340	1305 (7,2%)	3,8 έτη	0.87 (0.73–1.05)
Semaglutide SUSTAIN-6 [16]	≥50 ετών με ΚΑΝ, ΣΝ, ΠΑΝ, ΚΑ ή ΧΝΝ σταδίου≥3, ≥60 ετών με μικροαλβουμινουρία/ πρωτεинуρία, υπέρταση με υπερτροφία ΑΚ, δυσλειτουργία ΑΚ ή ΣΒΔ<0,9	3,297	777 (23.6%)	2 έτη	1.11 (0.77–1.61)
Exenatide EXS-CEL [13]	ΚΑΝ (73%): ΣΝ, ισχαιμικό ΑΕΕ, ≥50% στένωση καρωτίδων ή ΠΑΝ	14,752	2389(16.2%)	3,2 έτη	0.94 (0.78-1.13)

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ: Περιφερική Αρτηριακή νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος, ΑΚ: Αριστερή κοιλία, ΣΒΔ: Σφυροβραχιόνιος δείκτης

Επιπλέον η διαταραγμένη διαχείριση του ασβεστίου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα στους διαβητικούς ασθενείς, καθώς και η αύξηση φλεγμονωδών κυτοκινών συμβάλλουν στο φαινόμενο αυτό [7, 8]. Σημαντική συμμετοχή στην ΚΑ που αναπτύσσονται οι ασθενείς με ΣΔ έχουν και οι συνυπάρχουσες συννοσηρότητες, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η νεφρική δυσλειτουργία που παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς με ΣΔ.

Εκτός όμως από την αιτιογενετική σχέση μεταξύ ΣΔ και ΚΑ, ο ΣΔ είναι προγνωστικός παράγοντας συμβαμάτων που σχετίζονται με ΚΑ. Η πιθανότητα νοσηλείας για απορρύθμιση ΚΑ αυξάνεται κατά 30% στους ασθενείς με ΣΔ, όπως επίσης στον πληθυσμό αυτό αυξάνεται και η θνητότητα, που ανέρχεται σε έως και 40% στην τριετία [9, 10].

Η συχνότητα των καρδιαγγειακών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης και της απορρύθμισης της ΚΑ στους ασθενείς με ΣΔ έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της δυσγλυκαιμίας όπως αυτή ορίζεται από τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοζοηλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>). Μέχρι πρόσφατα τα αποτελέσματα μελετών που προσάπθισαν μια πιο εντατικοποιημένη γλυκαιμική ρύθμιση δεν είχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Σε μια μετα-ανάλυση 27,049 ασθενών με ΣΔ ο στενός γλυκαιμικός έλεγχος δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στα συμβάματα της ΚΑ, παρά τη μείωση των εμφραγμάτων [11], ενώ σε μια άλλη μετα-ανάλυση 95,502 ασθενών οι νοσηλείες για απορρύθμιση ΚΑ φάνηκαν να

αυξάνονται με το στενό γλυκαιμικό έλεγχο, κυρίως με τη χρήση θειαζολιδινεδιονών και των αναστολέων της διπεπτιλοπεπτιδάσης 4 (dipeptyl- peptidase-4- DPP-4) [12].

Λόγω της αυξημένης επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΣΔ ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) καθιέρωσε τον υποχρεωτικό έλεγχο των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων για την καρδιαγγειακή τους ασφάλεια.

Με αυτόν τον τρόπο αναδείχθηκε ο ρόλος των νεότερων αντιδιαβητικών δισκίων στην ΚΑ και τεκμηριώθηκε το όφελος κάποιων εξ αυτών στην πρόληψη συμβαμάτων της ΚΑ. Ακολουθεί μια ανασκόπηση των παραγόντων αυτών.

### Αγωνιστές των υποδοχέων του ομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (Glucagon like peptide 1 -GLP-1)

Το GLP-1 είναι μια ινκρετίνη που εκκρίνεται σε απάντηση στο γεύμα από κύτταρα του λεπτού εντέρου. Η διέγερση των υποδοχέων του GLP-1 έχει ως αποτέλεσμα τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο του παγκρέατος και την αναστολή της απελευθέρωσης γλυκαγόνου από τα α-κύτταρα καθώς και την καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης .

Οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 είναι νεότεροι ενέσιμοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες με βραχεία δράση (ημερήσια



**Πίνακας 2:** Μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης με τους αναστολείς της DDP-4 και τα αποτελέσματα όσο αφορά την ΚΑ

Μελέτη	Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Αριθμός συμμετεχόντων με ΚΑ στην αρχή της μελέτης	Διάρκεια παρακολούθησης	Λόγος κινδύνου (HR) Νοσηλείας λόγω ΚΑ
Saxagliptin SAVOR-TIMI53 [19]	Ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου	16.492	2105 (12.8%)	2.1 έτη	1,27 (1,07-1,51)
Alogliptin EXAMINE[20]	Ασθενείς με πρόσφατο ΟΣΣ	5.380	1501(35.8%)	1.5 έτη	1,07 (0,79-1,46)
Sitagliptin TECOS [21]	ΣΝ, ΑΕΕ, ΠΑΝ	14.671	2643 (18.0%)	3 έτη	1,00 (0,83-1,20)

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

χορήγηση) ή παρατεταμένη (εβδομαδιαία χορήγηση). Οι μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας για τα GLP-1 είναι η EXCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial) για την εξενατίδη [13], η ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide) για την λιξισενατίδη [14], η LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) για την λιραγλουτίδη [15], η SUSTAIN-6 (Trial To Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) για τη σεμαγλουτίδη [16] και η REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) για την ντουλαγλουτίδη [17]. Καρδιαγγειακό όφελος με μείωση του πρωτογενούς σύνθετου καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σημείωσαν η λιραγλουτίδη, κυρίως με τη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου [15], η σεμαγλουτίδη [16] (κυρίως μέσω μείωσης των μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και η ντουλαγλουτίδη [17] (τα αναλυτικά αποτελέσματα της οποίας αναμένονται).

Ωστόσο καμία από τις μελέτες αυτές δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της νοσηλείας για ΚΑ με τους αγωνιστές των υποδοχέων της GLP-1. Αν και οι νοσηλείες για ΚΑ στη μελέτη LEADER ήταν λιγότερες στους ασθενείς υπό λιραγλουτίδη, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική [15]. Ωστόσο η χρήση των διουρητικών της αγκύλης στους ασθενείς που ελάμβαναν λιραγλουτίδη ήταν μικρότερη (6,5% έναντι 8,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), αναδεικνύοντας την πιθανή μείωση συμπτωμάτων λιγότερο σοβαρής ΚΑ με τη λιραγλουτίδη [15]. Αντίθετα στη μελέτη FIGHT που συμπεριέλαβε 300 ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<40%) και πρόσφατη νοσηλεία η χορήγηση λιραγλουτίδης δεν μείωσε ούτε τη θνητότητα ούτε τις νοσηλείες για απορρύθμιση της ΚΑ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [18].

### Αναστολείς της διπεπτιδο-πεπτιδάσης 4 (dipeptidyl peptidase 4 -DPP-4)

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλιδικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) επιμηκύνουν το χρόνο ζωής και δράσης ενδογενών πεπτιδίων, όπως το GLP-1 και το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP) που φυσιολογικά διασπώνται από τον ένζυμο DPP-4.

Οι αναστολείς DDP-4 που έχουν ελεγχθεί ως προς το καρδιαγγειακό τους αποτέλεσμα είναι η Σαξαγλιπτίνη στη μελέτη SAVOR-TIMI53 (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus- Thrombolysis in Myocardial Infarction-53) [19], η Αλογλιπτίνη στη μελέτη EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) [20] και η Σιταγλιπτίνη στη μελέτη TEKOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) [21]. Όπως φάνηκε από τις τρεις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που ερευνήσαν τη δράση των φαρμάκων αυτών σε πάνω από 35,000 ασθενείς τα φάρμακα αυτά δεν αυξάνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ούτε την ολική θνησι-



Εικόνα 1: Πιθανός μηχανισμός με τον οποίο οι αναστολείς του DPP-4 προκαλούν απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. GLP1: πεπτίδιο 1 ομοιάζον με τη γλυκαγόνη, c-AMP: κυκλικό AMP

**Πίνακας 3:** Μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης με τους αναστολείς της SGLT2 και τα αποτελέσματα όσο αφορά την ΚΑ

Μελέτη	Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Αριθμός συμμετεχόντων με ΚΑ στην αρχή της μελέτης	Διάρκεια παρακολούθησης	Λόγος κινδύνου (HR) Νοσηλείας λόγω ΚΑ
Empagliflozin EMPAREG-OUT-COME[23]	EM, πολυαγγειακή ΣΝ, ΣΝ με ισχαιμία ή Ασταθή στηθάγχη, ΑΕΕ, ΠΑΝ	7.002	706 (10.1%)	3,1 έτη	1,27(1,07-1,51)
Canagliflozin CANVAS[28]	≥30 ετών με ασυμπτωματική αθηροσκληρωτική ΣΝ. ≥50 ετών με ≥2 από τα εξής: διαβήτης για ≥10έτη, κάπνισμα, ΣΑΠ>140mmHg αντιυπερτασική αγωγή, μικρο/μακροαλβουμινουρία, HDL<38,7mg/dl	10.142	1461 (14.4%)	3,6 έτη	1,07(0,79-1,46)
Dapagliflozin DECLARE-TIMI 58 [29]	Ασθενείς με ΣΔ2 σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο	17.160		4,2 έτη	0,73 (0,61-0,88)

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

μότητα. Παρόλα αυτά δεν παρουσιάζουν καρδιαγγειακό όφελος.

Ιδιαίτερο ωστόσο προβληματισμό προκάλεσε η αύξηση της ανάγκης για νοσηλεία στους ασθενείς με ΚΑ. Η μελέτη SAVOR-TIMI 53 για τη σαξαγλιπτίνη έδειξε κατά 27% αύξηση της νοσηλείας λόγω ΚΑ (από 2.8 % για το εικονικό φάρμακο σε 3.5 % για την ομάδα της Σαξαγλιπτίνης) [19]. Αρχικά η μελέτη EXAMINE για την Αιλογλιπτίνη δεν έδειξε ανάλογη αύξηση της νοσηρότητας [20]. Μεταγενέστερη υπο-ανάλυση της ίδιας μελέτης έδειξε αύξηση της νοσηρότητας και της ανάγκης νοσηλείας λόγω ΚΑ (από 1.3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 2.2% στην ομάδα της Αιλογλιπτίνης) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΚΑ [22]. Αντίθετα δεν φάνηκε αντίστοιχη αύξηση σε αυτούς με ιστορικό ΚΑ. Όσο αφορά τη σιταγλιπτίνη η μελέτη TECOS δεν έδειξε διαφορά στην νοσηλεία για ΚΑ μεταξύ των χρηστών της και της ομάδας ελέγχου [21]. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν τον FDA να εκδώσει προειδοποίηση για τη Σαξαγλιπτίνη και την Αιλογλιπτίνη σχετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης ή επιδείνωσης συμπτωμάτων ΚΑ.

### Αναστολείς συμμεταφορών νατρίου-γλυκόζης 2 (Sodium-Glucose co-Transporter 2, SGLT2)

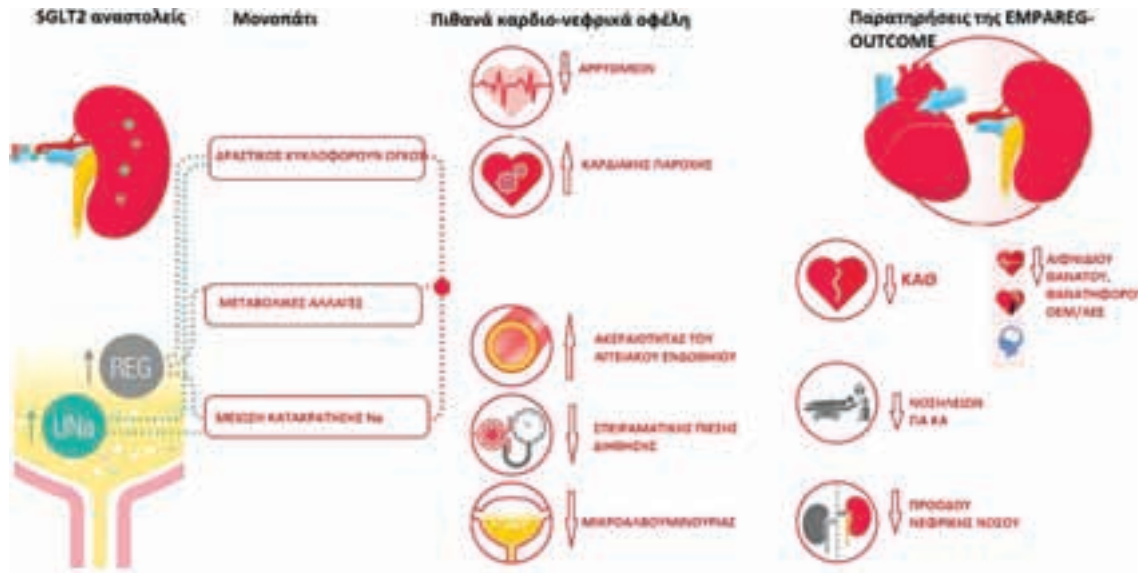
Οι συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), αποτελούν μικρής συγγένειας, υψηλής δραστικότητας συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση της γλυκόζης. Οι αναστολείς SGLT2 είναι από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα που αναστέλλουν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

Η εμπαγλιφλοζίνη στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes

Mellitus Patients) [23], που συμπεριέλαβε 7020 ασθενείς έδειξε σαφές καρδιαγγειακό όφελος με μείωση της εμφάνισης του σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) από 12,1% στην ομάδα ελέγχου σε 10.5% στην ομάδα που έλαβε την εμπαγλιφλοζίνη. Η μείωση αυτή κατά κύριο λόγο οφειλόταν στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου κατά 38% στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης (3,7% έναντι 5,9% στην ομάδα ελέγχου), ενώ δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση εμφραγμάτων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ δυο ομάδων. Το εντυπωσιακό όμως ήταν η μείωση των εισαγωγών λόγω ΚΑ κατά 35% στις ομάδες που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (2,7% έναντι 4,1% στην ομάδα ελέγχου). Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μείωση κατά 39% στην εμφάνιση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου θανάτου από ΚΑ ή νοσηλείας λόγω ΚΑ στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης (2,8 έναντι 4,5% στην ομάδα ελέγχου) καθώς και στην ολική θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο (36.8% έναντι 39,6% στην ομάδα ελέγχου). Επίσης στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη η ανάγκη χρήσης διουρητικών της αγκύλης μειώθηκε κατά 38% [23]. Σε υπο-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ΚΑ κατά την έναρξη της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια [24].

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στον καρδιαγγειακό θάνατο, την ολική θνησιμότητα και την ΚΑ παρατηρήθηκε αρκετά νωρίς κατά τη διάρκεια της μελέτης και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της.

Αυτό υποδεικνύει ότι τα οφέλη από τη χρήση της δεν προέρχονται από επίδραση στους μηχανισμούς της αθηροσκληρώσεως αλλά πιθανά από την ωσμωτική διούρηση που προκαλεί, από τη μεταβολή του καρδιονεφρικού άξονα και κατ' επέκταση του όγκου πλάσματος και της κατακράτησης νατρίου [25], της μείω-



Εικόνα 2: Πιθανός μηχανισμός δράσης με τον οποίο οι αναστολείς των υποδοχέων SGLT2 εμφανίζουν τα καρδιαγγειακά τους οφέλη

σης του μεταφορτίου και της αρτηριακής σκληρίδας [26], καθώς και της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους [27].

Η θεαματική μείωση που επέφερε η εμπαγλιφλοζίνη στην νοσηλεία για ΚΑ ώθησε την διερεύνηση του πιθανού οφέλους της στη θεραπεία ασθενών με ΚΑ ακόμα και χωρίς την ύπαρξη ΣΔ. Η μελέτη EMPEROR HF (EMPAgliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure) μελετά τη χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε διαβητικούς και μη ασθενείς με ΚΑ τόσο με μειωμένο (EMPEROR-Reduced) όσο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (EMPEROR-Preserved). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αναμένονται μέσα στο 2020.

Η καναγλιφλοζίνη είναι ο δεύτερος αναστολέας SGLT2 που ερευνήθηκε στη μελέτη CANVAS (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) που συμπεριέλαβε 10.142 ασθενείς με ΣΔ και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο [28]. Αν και στο πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου η καναγλιφλοζίνη έδειξε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (εμφάνιση σε 26,9% στην ομάδα που έλαβε καναγλιφλοζίνη έναντι 31,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), δεν κατάφερε να δείξει υπεροχή σε καθ' ένα σημείο ξεχωριστά. Υπεροχή δεν υπήρχε ούτε στην ολική θνησιμότητα. Ωστόσο, η καναγλιφλοζίνη όπως και η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε την νοσηλεία λόγω ΚΑ κατά 33% (5,5% έναντι 8,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Ανησυχητικά ήταν τα αυξημένα επεισόδια ακρωτηριασμών στη μελέτη CANVAS που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 6.3% στην ομάδα που έλαβε καναγλιφλοζίνη έναντι 4,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία (71%) αφορούσε ακρωτηριασμούς έως το επίπεδο των μεταταρσίων και συνέβαιναν σε ασθενείς με ιστορικό ακρωτηριασμών ή περιφερικής αρτηριακής νόσου. Ο FDA εξέδωσε προειδοποίηση να αποφεύγεται η καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ακρωτηριασμό.

Η νταπαγλιφλοζίνη είναι ο τρίτος αναστολέας του SGLT2 που ελέγχθηκε στη μελέτη DECLARE-TIMI58 [29]. Αν και καρδιαγγειακά ασφαλής η νταπαγλιφλοζίνη δεν επέδειξε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά επίσης μείωσε τις εισαγωγές λόγω ΚΑ κατά 27% (2.5% έναντι 3.3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η μείωση αυτή ίσχυε τόσο για τους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης όσο και με διατηρημένο. Ωστόσο μόνο στους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης μείωσε το καρδιαγγειακό θάνατο κατά 45%. Επίσης δεν παρουσίασε τα αυξημένα ποσοστά ακρωτηριασμών της καναγλιφλοζίνης αλλά παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης (0,3%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,1%).

### Συμπεράσματα

Τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα έχουν αποδείξει τη καρδιαγγειακή τους ασφάλεια σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Ειδικότερα, η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη από τους αγωνιστές του GLP-1 και η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη από τους αναστολείς του SGLT-2 φαίνεται να παρουσιάζουν επιπρόσθετη καρδιαγγειακή προστασία στους ασθενείς με ΣΔ. Ωστόσο όσο αφορά τους ασθενείς με ΚΑ μόνο οι αναστολείς του SGLT2 φαίνεται να μειώνουν τις νοσηλείες λόγω ΚΑ, ενώ αντίθετα οι αναστολείς του DPP-4 πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή στον πληθυσμό αυτό καθώς φαίνεται να συσχετίζονται με επιδείνωση της ΚΑ.

Λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο επιπολασμό του ΣΔ στους ασθενείς με ΚΑ και το γεγονός ότι ο ΣΔ αποτελεί γενεσιουργό αίτιο ΚΑ είτε μέσω αύξησης της πιθανότητας ισχαιμικής καρδιοπάθειας είτε μέσω των αλληλαγών που επιφέρει στη λειτουργία του μυοκαρδίου ο καρδιολόγος θα πρέπει να είναι ενήμερος για τις

νεότερες θεραπείες και τις επιδράσεις που αυτές επιφέρουν στην ΚΑ των ασθενών αυτών. Ίσως μάλιστα να πρέπει να είναι σε θέση να συνεργαστεί με τον ενδοκρινολόγο ή/και να μετέχει στη θεραπευτική απόφαση δεδομένου ότι η διαχείριση πλέον του διαβήτη έχει ξεφύγει από τα στενά όρια της ρύθμισης και επίβλεψης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και κατευθύνεται στην ταυτόχρονη μείωση της ολικής και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

## Βιβλιογραφία

- Schocken, D.D., et al., *Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group*. *Circulation*, 2008. 117(19): p. 2544-65.
- Kannel, W.B., M. Hjortland, and W.P. Castelli, *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study*. *Am J Cardiol*, 1974. 34(1): p. 29-34.
- Rosano, G.M., C. Vitale, and G. Fragasso, *Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease*. *Am J Cardiol*, 2006. 98(5A): p. 14J-18J.
- Boudina, S. and E.D. Abel, *Diabetic cardiomyopathy revisited*. *Circulation*, 2007. 115(25): p. 3213-23.
- Hartog, J.W., et al., *Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications*. *Eur J Heart Fail*, 2007. 9(12): p. 1146-55.
- Cao, W., et al., *Advanced glycation end products promote heart failure through inducing the immune maturation of dendritic cells*. *Appl Biochem Biotechnol*, 2014. 172(8): p. 4062-77.
- Zhao, S.M., et al., *Progressive decay of Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy*. *Cardiovasc Diabetol*, 2014. 13: p. 75.
- Tschope, C., et al., *Transgenic activation of the kallikrein-kinin system inhibits intramyocardial inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress in experimental diabetic cardiomyopathy*. *FASEB J*, 2005. 19(14): p. 2057-9.
- Johansson, I., et al., *Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Ischemic and Nonischemic Heart Failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 68(13): p. 1404-1416.
- Domanski, M., et al., *The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(5): p. 914-22.
- Control, G., et al., *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2009. 52(11): p. 2288-98.
- Udell, J.A., et al., *Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(5): p. 356-66.
- Holman, R.R., et al., *Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2017. 377(13): p. 1228-1239.
- Pfeffer, M.A., et al., *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*. *N Engl J Med*, 2015. 373(23): p. 2247-57.
- Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2016. 375(4): p. 311-22.
- Marso, S.P., A.G. Holst, and T. Vilsboll, *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2017. 376(9): p. 891-2.
- Gerstein, H.C., et al., *Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide*. *Diabetes Obes Metab*, 2018. 20(1): p. 42-49.
- Margulies, K.B., et al., *Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2016. 316(5): p. 500-8.
- Scirica, B.M., et al., *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med*, 2013. 369(14): p. 1317-26.
- White, W.B., et al., *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2013. 369(14): p. 1327-35.
- Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2015. 373(6): p. 586.
- Zannad, F., et al., *Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial*. *Lancet*, 2015. 385(9982): p. 2067-76.
- Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2015. 373(22): p. 2117-28.
- Fitchett, D., et al., *Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial*. *Circulation*, 2019. 139(11): p. 1384-1395.
- Fitchett, D., et al., *Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial*. *Eur Heart J*, 2016. 37(19): p. 1526-34.
- Cherney, D.Z., et al., *The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus*. *Cardiovasc Diabetol*, 2014. 13: p. 28.
- Neeland, I.J., et al., *Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Diab Vasc Dis Res*, 2016. 13(2): p. 119-26.
- Neal, B., V. Perkovic, and D.R. Matthews, *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2099.
- Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2019. 380(4): p. 347-357.

# Κλινικό περιστατικό εμφάνισης μορφολογίας Brugada μετά την περικαρδιοκέντηση σε ασθενή με ιδιοπαθή περικαρδιακή συλλογή

Ανδρέας Αγγελόπουλος, Παρασκευή Παπανικολάου, Ευάγγελος Οικονόμου, Γεώργιος Λάζαρος, Δημήτριος Τούσουλης  
Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

## A case of a patient presenting with Brugada pattern after pericardiocentesis for idiopathic pericardial effusion

Andreas Angelopoulos, Paraskevi Papanikolaou, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Dimitris Tousoulis  
1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Ένας 44χρονος άνδρας με ιστορικό περικαρδιακής συλλογής, που πρώτη φορά διαγνώστηκε το 2014 και αυξανόταν προοδευτικά από τότε, προσήλθε στην Καρδιολογική κλινική για προγραμματισμένη διενέργεια περικαρδιοκέντησης. Αν και ο ασθενής είχε υποβληθεί σε εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο, δεν κατέστη δυνατή η αιτιολογική διάγνωση της περικαρδιακής συλλογής, η οποία χαρακτηρίστηκε ως ιδιοπαθής. Επίσης, ο ασθενής είχε ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή και η τιμή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) βρέθηκε σε φυσιολογικά όρια σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Τον Ιανουάριο του 2018, μια επαναληπτική ηχωκαρδιογραφική μελέτη αποκάλυψε την παρουσία μεγάλης κυκλοτερούς περικαρδιακής συλλογής με μέγιστη μετρηθείσα διάμετρο περίπου 4 εκατοστά στη διαστολή, με την παρουσία συνοδών στοιχείων επικείμενου καρδιακού επιπωματισμού.

Αν και κλινικά ο ασθενής παρέμενε ασυμπτωματικός, η διενέργεια περικαρδιοκέντησης θεωρήθηκε απαραίτητη για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Κατά την είσοδό του στο νοσοκομείο αξίζει να σημειωθεί ότι η τιμή της CRP ήταν φυσιολογική και στο ηλεκτροκαρδιογράφημά του εμφάνιζε χαμηλά δυναμικά επαγμάτων QRS και ηλεκτρικές εναλλαγές (Εικόνα 1Α).

Πραγματοποιήθηκε η περικαρδιοκέντηση κατά την οποία αφαιρέθηκαν περίπου δύο λίτρα ορώδους υγρού, η ανάλυση του οποίου δεν παρουσίασε μια συγκεκριμένη αιτιολογική διάγνωση. Καθετήρας παροχέτευσης pigtail παρέμεινε 48 ώρες μετά την περικαρδιοκέντηση. Όπως αναμενόταν η CRP αυξήθηκε στα 60 mg/L (φυσιολογική τιμή < 5) στις επόμενες 2 ημέρες, ως επακόλουθο της φλεγμονώδους αντίδρασης που προκλήθηκε τοπικά από τον καθετήρα παροχέτευσης<sup>1</sup>. Το νέο ΗΚΓ που διενερ-

γήθηκε μετά την αφαίρεση του καθετήρα παροχέτευσης ανέδειξε φαινοτυπικό αντίγραφο Brugada τύπου 1 Class A (Εικόνα 1B) σύμφωνα με το σύστημα μορφολογικής ταξινόμησης των φαινοτυπικών αντιγράφων Brugada που έχουν εισαγάγει ο Anselm DD και συνεργάτες (σε ένα άρθρο το οποίο περιγράφει τα διαγνωστικά κριτήρια των φαινοτυπικών αντιγράφων Brugada και το οποίο παρέχει ένα σύστημα μορφολογικής ταξινόμησης αυτής της οντότητας)<sup>2</sup>. Ο ασθενής έλαβε εξιτήριο και επανεκτιμήθηκε σε 2 εβδομάδες και έπειτα κάθε 2 μήνες. Όλα τα ΗΚΓ που διενεργήθηκαν μετά το εξιτήριο ήταν όμοια με το αρχικό χωρίς μορφολογικά στοιχεία Brugada τύπου 1 (Εικόνα 2), ενώ η τιμή της CRP ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων σε όλες τις μετρήσεις.

Η τελευταία επανεκτίμηση έγινε το Σεπτέμβριο 2018. Στο διάστημα που μεσολάβησε, η καταγραφή Holter 48 ωρών δεν ανέδειξε αρρυθμιολογικά συμβάντα, και το ΗΚΓ συγκερασμού καθώς επίσης και η μαγνητική τομογραφία (MRI) καρδιάς δεν είχαν αξιόλογα ευρήματα. Επιπροσθέτως, τα ΗΚΓ των συγγενών πρώτου βαθμού δεν ανέδειξαν μορφολογία Brugada. Γενετικός έλεγχος για μετάλλαξη του SCN5A δεν πραγματοποιήθηκε. Η δοκιμασία πρόκλησης με χορήγηση προκαιναμίδης που διενεργήθηκε 2 μήνες μετά την περικαρδιοκέντηση ήταν αρνητική. Περικαρδιακή συλλογή επανεμφανίστηκε έως ένα βαθμό με μέγιστη δι-



Εικόνα 1. A: ΗΚΓ εισαγωγής στο οποίο απεικονίζονται χαμηλά δυναμικά QRS και ηλεκτρικές εναλλαγές. B: ΗΚΓ που διενεργήθηκε μετά την πρόκληση περικαρδιακής φλεγμονής από την περικαρδιοκέντηση και στο οποίο φαίνεται μορφολογία Brugada τύπου 1.

άμετρο έως 2 cm στη διαστολή.

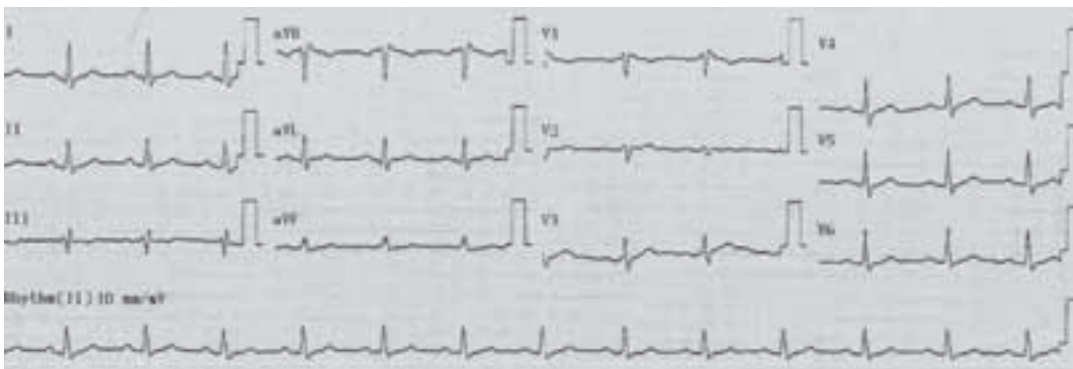
Στο περιστατικό που περιγράφηκε η αιτιολογική σχέση μεταξύ περικαρδιακής φλεγμονής και μορφολογίας Brugada είναι αδι-αμφισβήτητη, καθώς ήταν απύρετος στην αρχή, εμφανίστηκε παροδικά μετά την περικαρδιοκέντηση και τη σύγχρονη αύξηση της τιμής της CRP και εξαφανίστηκε μετά τη φυσιολογικοποίηση της CRP. Σε απουσία στοιχείων τα οποία οδηγούν σε διάγνωση συν-δρόμου Brugada ο καταλληλότερος όρος για να περιγράψει αυ-τή την κατάσταση είναι φαινοτυπικό αντίγραφο Brugada. Θα θέ-λημε να επισημάνουμε ότι παρέμεινε απύρετος κατά τη διάρ-κεια της παραμονής του στο νοσοκομείο και δεν υπήρχε κανέ-νας από τους πιθανούς μηχανισμούς πυροδότησης μορφολογίας Brugada στο ΗΚΓ σε αυτή την περίπτωση<sup>3, 4, 6</sup>. Επιπλέον, η δοκι-μασία πρόκλησης με προκαϊναμίδη ήταν αρνητική.

Ο μηχανισμός που συνδέει την περικαρδιακή φλεγμονή με τη μορφολογία Brugada τύπου 1 στο ΗΚΓ δεν είναι ξεκάθαρος. Φαί-νεται ότι η περικαρδιακή φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει τη λει-τουργία των διαύλων νατρίου της καρδιάς<sup>5</sup>. Οποιοσδήποτε και να είναι ο υποκείμενος μηχανισμός, το κύριο μήνυμα που προκύπτει είναι ότι η περικαρδιακή φλεγμονή θα πρέπει να συγκαταλέγε-ται μεταξύ των πιθανών μηχανισμών πυροδότησης φαινοτυπικού αντιγράφου Brugada τα οποία συνοψίζονται στο σχετικό διεθνές registry ([www.brugada phenocopy.com](http://www.brugadaphenocopy.com))<sup>6</sup>. Παρόλα αυτά, αυτοί οι

ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω διερεύνηση για τον αποκλεισμό του συνδρόμου Brugada αλλά δεν θα πρέπει να θεωρούνται εκ των προτέρων ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή.

### Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Imazio, M., et al., DRainage Or Pericardiocentesis alone for recurrent nonmalignant, nonbacterial pericardial effusions re-quiring intervention: rationale and design of the DROP trial, a randomized, open-label, multicenter study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014. 15(6): p. 510-4.
2. Anselm, D.D., B.H. Gottschalk, and A. Baranchuk, Brugada phe-nocopies: consideration of morphologic criteria and early find-ings from an international registry. *Can J Cardiol*, 2014. 30(12): p. 1511-5.
3. Lippolis, A., et al., Unexpected reappearance of ST elevation in the anterior precordial leads shortly after an acute anterior myo-cardial infarction. *J Electrocardiol*, 2019. 52: p. 75-78.
4. Gul, E.E., et al., Brugada phenocopy associated with left ven-tricular aneurysm. *J Electrocardiol*, 2018. 51(6): p. 963-965.
5. Yu, M., et al., Type 1 Brugada phenocopy in a patient with acute pericarditis. *J Electrocardiol*, 2018. 51(6): p. 1121-1123.
6. Gottschalk BH, Anselm DD, Baranchuk A. Brugada phenocopy international registry and online educational portal. Available at: [www.brugadaphenocopy.com](http://www.brugadaphenocopy.com). Accessed December 14, 2018



Εικόνα 2: ΗΚΓ κατά την επανεκτίμηση μετά τη φυσιολογικοποίηση της CRP το οποίο είναι όμοιο με το ΗΚΓ της εισαγωγής χωρίς μορφολογία Brugada τύπου 1.

# Θέματα ειδικότητας καρδιολογίας (Δεκέμβριος '18 - Μάιος '19) Θέματα πολλαπλής επιλογής

Δ Ε Κ Ε Μ Β Ρ Ι Ο Σ 2 0 1 8

## Ερώτηση 1

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να συνοδεύεται με

- A. Ανωμαλίες στεφανιαίων αρτηριών
- B. Στένωση ισθμού αορτής
- Γ. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
- Δ. Τίποτα από τα παραπάνω

## Ερώτηση 2

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

- A. Μικρού βαθμού
- B. Μετρίου βαθμού
- Γ. Σοβαρού βαθμού
- Δ. Δεν μπορεί να καθοριστεί

## Ερώτηση 3

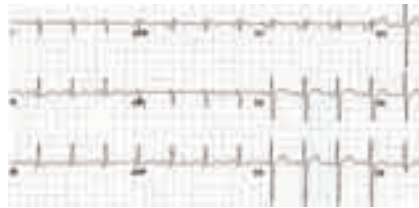
Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας. Ποιο εκ των κάτωθι είναι λάθος;

- A. Με βάσει την υπερηχογραφική μελέτη μείωση του κλάσματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
- B. Μείωση του GLS >15% της βασικής τιμής
- Γ. Αύξηση της τροπονίνης
- Δ. Αύξηση του BNP
- Ε. Η τροπονίνη και το BNP παραμένουν πάντα σε φυσιολογικά επίπεδα

## Ερώτηση 4

Η πιο πιθανή διάγνωση στο κάτωθι ΗΚΓ είναι

- A. Πνευμονική εμβολή
- B. Οπίσθιο έμφραγμα μυοκαρδίου



- Γ. Σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας

## Ερώτηση 5

Κλινικές καταστάσεις με υψηλό βαθμό υποψίας για στένωση νεφρικών αρτηριών

- A. Έναρξη αρτηριακής υπέρτασης πριν την ηλικία των 30 ετών
- B. Ανθεκτική υπέρταση
- Γ. Ρικνός νεφρός
- Δ. Νεφρική ανεπάρκεια αγνώστου αιτιολογίας

## Ερώτηση 6

Για την αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια/δυσπλησία της δεξιάς κοιλίας ισχύουν τα κάτωθι

- A. Κληρονομική νόσος μόνο στο 10% των περιπτώσεων
- B. Αποδίδεται σε μεταλλάξεις των δεσμοσωμάτων του μυοκαρδίου
- Γ. Η νόσος επεκτείνεται από τις υπενδοκαρδιακές στις υποεπικαρδιακές στιβάδες
- Δ. Κύμα <ε> ειδικό της νόσου

## Ερώτηση 7

Ποια από τις παρακάτω παρενέργειες των αναστολέων των α1-αδρενεργικών υποδοχέων είναι η πιο συχνή;

- A. Κεφαλαλγία
- B. Υπνηλία
- Γ. Ορθοστατική υπόταση
- Δ. Δυσλιπιδαιμία
- Ε. Υπογλυκαιμία

## Ερώτηση 8

Επιπλοκές από τη σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος

- A. Αρρυθμία
- B. Θρόμβωση-εμβολή
- Γ. Άπνοια
- Δ. Πυρετός
- Ε. Διάβρωση του αορτικού τοιχώματος

## Ερώτηση 9

Σημειώστε τις επιπλοκές της αμιοδαρόνης

- A. Υπόταση
- B. Βραδυκαρδία
- Γ. Torsade de pointes
- Δ. Δυσκοιλιότητα
- Ε. Όλα τα ανωτέρω

## Ερώτηση 10

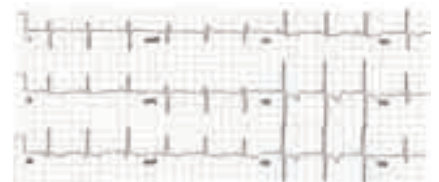
Σε σοβαρή στένωση της πνευμονικής βαλβίδας τα κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι

- A. Σπθόαχη
- B. Δύσπνοια στην προσπάθεια
- Γ. Συγκοπτικά επεισόδια
- Δ. Όλα τα ανωτέρω

## Ερώτηση 11

Στο κάτωθι ΗΚΓ ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά; Υπάρχουν

- A. Στοιχεία διάτασης αριστερού κόλπου
- B. Στοιχεία διάτασης δεξιού κόλπου
- Γ. Στοιχεία υπερτροφίας δεξιάς κοιλίας
- Δ. RBBB



## Ερώτηση 12

Ποιοι εκ των κατωθι αποτελούν παράγοντες αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια;

- A. Κοιλιακή ταχυκαρδία
- B. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
- Γ. Πάχος μυοαρδιακού τοιχώματος >30mm
- Δ. Οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου

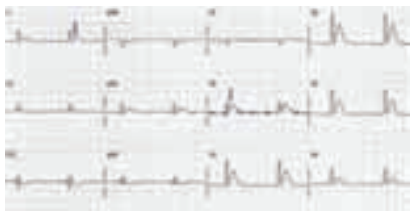
### Ερώτηση 13

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου με το stress echo;

- A. Η δίφασική απάντηση αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την βελτίωση της συστολικής απόδοσης μετά από επαναιμάτωση
- B. Η συνεχής βελτίωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων τμημάτων χαρακτηρίζει το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunned myocardium).
- Γ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων αποτελεί τον καλύτερο προβλεπτικό δείκτη βελτίωσης της συστολικής απόδοσης μετά την επαναιμάτωση.
- Δ. Το πάχος των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων συνεκτιμάται στην μελέτη βιωσιμότητας μυοκαρδίου

### Ερώτηση 14

Τα κατωθι βελη δείχνουν



- A. Την πρώιμη αναπόθλωση
- B. Ανάσπαση ST
- Γ. Εικόνα προσθιοπλάγιου τοιχώματος
- Δ. Βράχυνση του QT ως επι υπερασβεσταιμίας

### Ερώτηση 15

Καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη τιμή της τροπονίνης

- A. Ταχυαρρυθμίες
- B. Βραδυκαρδίες
- Γ. Σήψη
- Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια

### Ερώτηση 16

Ο κίνδυνος της πνευμονικής εμβολής στην εγκυμοσύνη είναι μεγαλύτερος

- A. Στο πρώτο τρίμηνο
- B. Στο δεύτερο τρίμηνο
- Γ. Στο τρίτο τρίμηνο
- Δ. Στο τρίτο τρίμηνο και στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό

### Ερώτηση 17

Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά για την κοιλιακή;

- A. Είναι φάρμακο με αντιμιτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
- B. Η πιο συχνη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η δυσανεξία από το πεπτικό
- Γ. Χορηγείται σε εγκυμοσύνη
- Δ. Δεν αντενδείκνυται σε ηπατική ανεπάρκεια

### Ερώτηση 18

Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά όσον αφορά την διακύμανση των πιεσεων ενσφηνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή ανάλογα με το επίπεδο πνευμονικής συμφόρησης

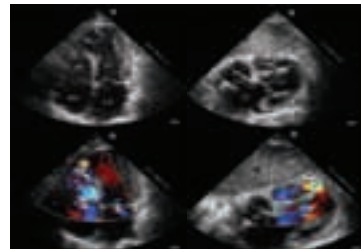
- A. Φυσιολογική αιμάτωση: 5-10mmHg
- B. Γραμμές Kerley B: 20-25mmHg
- Γ. Πνευμονικό διάμεσο οίδημα: 20-25mmHg
- Δ. Κεφαλαιοποίηση της ροής: 5-10mmHg

### Ερώτηση 19

Η παρουσία σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας σε ασθενή με στένωση μιτροειδούς φαίνεται ότι επηρεάζει τον υπολογισμό της επιφάνειας της μιτροειδούς βαλβίδας με την μέθοδο PHT

- A. Υπερεκτιμά την επιφάνεια της μιτροειδούς βαλβίδας
- B. Υποεκτιμά την επιφάνεια της μιτροειδούς βαλβίδας
- Γ. Δεν επηρεάζεται

### Ερώτηση 20



Ποιά είναι η διαγνωση της διαθωρακικής μελέτης σε ασθενή με προκαρδιο άλγος?

- A. Θρόμβος κορυφής

- B. Περικαρδιακή συλλογή
- Γ. Οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε έμφραγμα κορυφής της αριστερής κοιλίας

### Ερώτηση 21

Ποιες είναι οι ενδείξεις του stress echo;

- A. Ασθενείς οι οποίοι θεωρούνται μέτριας πιθανότητας για στεφανιαία νόσο
- B. Ασθενείς με κινητικά προβλήματα
- Γ. Εξεταζόμενοι χαμηλής πιθανότητας για στεφανιαία νόσο
- Δ. Μη διαγνωστική δοκιμασία σε τάπητα

### Ερώτηση 22

Η ivabradine μειώνει την καρδιακή συχνότητα

- A. Μειώνει το If ρεύμα στον φλεβοκόμβο
- B. Μειώνει το If ρεύμα στον κόμβο
- Γ. Χορηγείται για να μειώσει την καρδιακή συχνότητα σε φλεβοκομβικό ρυθμό
- Δ. Χορηγείται για έλεγχο συχνότητας σε κοιλιακή μαρμαρυγή

### Ερώτηση 23

Ποιες από τις κάτωθι παραμέτρους θεωρούνται δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση;

- A. 6MWT >300m
- B. Περικαρδιακή συλλογή και TAPSE <1.5cm
- Γ. Υψηλές τιμές BNP
- Δ. Συγκοπή

### Ερώτηση 24

Η επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής στα κάτωθι σύνδρομα είναι

- A. Στο σύνδρομο Long-QT 5-10%
- B. Brugada syndrome 10-20 %
- Γ. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια 5-15%
- Δ. Αρρυθμιογενή δεξιά κοιλία με VTs >40%

### Ερώτηση 25

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για το LCZ696

- A. Περιέχει μόνο την Βαλσαρτάνη
- B. Συνδυάζει την Βαλσαρτάνη και αναστολέα νεπριλισίνης
- Γ. Αποτελεί αναστολέα μόνο της νεπριλισίνης

### Ερώτηση 26



Νόσος του Fabry. Επιλέξτε τη λάθος πρόταση

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

### Ερώτηση 27

Περιεχειρηπτική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά. Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά;

- A. Χαμηλός κίνδυνος θρόμβωσης και χαμηλός χειρουργικός αιμορραγικός κίνδυνος –Διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων
- B. Χαμηλός κίνδυνος θρόμβωσης και μεσαίος χειρουργικός αιμορραγικός κίνδυνος –Διατήρηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης
- Γ. Υψηλός κίνδυνος θρόμβωσης και μεσαίος χειρουργικός αιμορραγικός κίνδυνος –Διατήρηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης και αναστολέα P2Y12
- Δ. Μεσαίος κίνδυνος θρόμβωσης και υψηλός χειρουργικός αιμορραγικός κίνδυνος –Διατήρηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης και αναστολέα P2Y12

### Ερώτηση 28

Εκφύλιση της βιολογικής προσθετικής βαλβίδας παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς

- A. Με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα
- B. Με χρόνια νεφρική νόσο
- Γ. Ασθενείς <60 ετών
- Δ. Κανένα από τα ανωτέρω

### Ερώτηση 29

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

- A. Rivaroxaban 15mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες και στην συνέχεια 20mg ημερησίως
- B. Apixaban 10mg δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες και στην συνέχεια 5mg

- Γ. Dabigadran 150 mg δύο φορές ημερησίως ανεξάρτητα αν λαμβάνει βεραπαμίλη ο ασθενής
- Δ. Δεν έχουν ένδειξη τα νεώτερα αντιπηκτικά στην πνευμονική εμβολή

### Ερώτηση 30

Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που εμφανίζεται η ενδοπροθετική θρομβωση, ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά;

- A. Οξεία, όταν εμφανίζεται το πρώτο 24ωρο μετά την τοποθέτηση
- B. Οξεία όταν εμφανίζεται τα 3 πρώτα 24ωρα μετά την τοποθέτηση
- Γ. Υποξεία, όταν εμφανίζεται μετά το πρώτο 24ωρο και μέχρι 30 ημέρες από την τοποθέτηση
- Δ. Οξυμη, όταν εμφανίζεται μετά τον πρώτο χρόνο

### Ερώτηση 31

Παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν βραδυκαρδία είναι

- A. Το έμφραγμα
- B. Η σαρκοείδωση
- Γ. Η μυοκαρδίτιδα
- Δ. Η νόσος του Chagas
- E. Όλα τα ανωτέρω

### Ερώτηση 32

Η δραστική δόση της προπαφενόνης για την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής είναι

- A. 300-600mg
- B. 450-600 mg
- Γ. 600-800mg
- Δ. 500-800 mg

### Ερώτηση 33

Το σύνδρομο μετα περικαρδιοτομή εμφανίζεται σε

- A. 5% των περιπτώσεων
- B. 10%
- Γ. 20-30%
- Δ. <5%

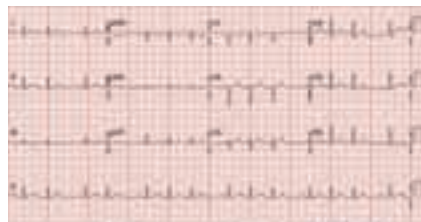
### Ερώτηση 34

Η αμφικοιλιακή θηματοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με NYHAIII-IVκαι

- A. QRS>120 msec, μορφολογία LBBB και KE<35% οι οποίοι έχουν προσδό-

- κιμο επιβίωσης >1 έτος.
- B. Σε QRS>150 msec ανεξάρτητα από την μορφολογία του QRS και KE<35%.
- Γ. Σε κοιλιακή μαρμαρυγή με KE<35%.

### Ερώτηση 35



Σε άνδρα 65ετων κατεγράφη το ΗΚΓ σε τυχαίο έλεγχο:

- A. Φυσιολογικό ΗΚΓ
- B. Πρώτου βαθμού κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό
- Γ. Φαινόμενο Weckenbach
- Δ. Πλήρης κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό

### Ερώτηση 36

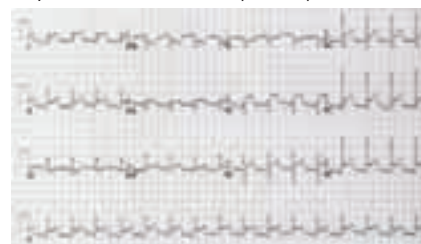
Ασθενής 70 ετών προσέρχεται με επεισόδια ζάλης. Η καταγραφή της απαγωγής II είναι:

- A. Φυσιολογική
- B. Συμβατή με σύνδρομο WPW
- Γ. Παρουσία κύματος U μετά το T
- Δ. Πλήρης κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό



### Ερώτηση 37

Νεος ασθενής 30 ετών, καπνιστής, προσέρχεται με ιστορικό εμπυρέτου από 2 ημερου και προκαρδίου άηλους από 5ωρου. Το ΗΚΓ είναι συμβατό με



- A. Οξεία περικαρδίτιδα

- B. STEMI  
Γ. Διαταραχές επαναπόλωσης του ST  
Δ. Υπερκαλιαιμία

### Ερώτηση 38

Το κάτωθι ΗΚΓ αντιστοιχεί σε 70 ετών διαβητικό ασθενή ο οποίος αναφέρει δυσφορία από 2 ημέρου. Το ΗΚΓ είναι συμβατό με



- A. Διηθητική νόσο λόγω των χαμηλών δυναμικών  
B. Υποξύ προσθιοπλάγιο έμφραγμα μυοκαρδίου  
Γ. Περιορισμένης έκτασης πλάγιο έμφραγμα μυοκαρδίου  
Δ. Ανεύρυσμα κορυφής της αριστερής κοιλίας

### Ερώτηση 39

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά;

- A. Περίπου το 50% των ασθενών με διπτυχη αορτική βαλβίδα και στένωση αορτικής βαλβίδας έχουν διάταση ανιούσας αορτής  
B. Γυναίκες με διπτυχη αορτική βαλβίδα και διάταση ανιούσας αορτής >50mm πρέπει να οδηγηθούν στο χειρουργείο προ της εγκυμοσύνης  
Γ. Σε στένωση μιτροειδούς βαλβίδας με στόμιο <1.5cm<sup>2</sup> επιδεινώνεται η συμπτωματολογία στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης  
Δ. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε εμφάνιση STEMI, η θρομβόλυση προ-

τιμάται της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής

### Ερώτηση 40

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την νόσο Kawasaki;

- A. Η παθολογία αφορά κυρίως παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών  
B. Αποτελεί την κύρια αιτία ισχαιμικής καρδιοπάθειας στα παιδιά  
Γ. Η θεραπεία μειώνει το ποσοστό των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία στο 3-5%  
Δ. Η θεραπεία δεν έχει καμία επίπτωση στην εμφάνιση των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία

## ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

### Θέμα 1

- A. Επιλογή κατάλληλης αντιδιαβητικής θεραπείας σε ασθενή με α) Χρόνια στεφανιαία νόσο β) Καρδιακή ανεπάρκεια  
B. Ποια φάρμακα αυξάνουν την επιβίωση στη σταθερή στηθάγχη; Αναφέρατε σχετικές μελέτες

### Θέμα 2

- A. Πώς αντιμετωπίζεται ο ασθενής με ταυτόχρονη καρωτιδική και στεφανιαία νόσο;  
B. Ασυμπτωματική σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας/μιτροειδούς. Αναφέρατε υπερηχογραφικά ευρήματα και την ποσοτικοποίηση

### Θέμα 3

- A. Ποιοι οι κύριοι μοριακοί μηχανισμοί επηρεάζουν το δυναμικό ενέργειας του κυττάρου;  
B. Πώς γίνεται ο ΗΦΕ, ποια τα βασικά

μεγέθη που μετριοούνται;

### Θέμα 4

- A. Αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε ασθενείς α) Με νεφρική νόσο και β) Με αναιμία  
B. Τροπονίνη στα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα στην χρήση τους

### Θέμα 5

Αναλύσατε τους όρους: Preconditioning, postconditioning, stunned, hibernated myocardium

### Θέμα 6

Καλοήθεις και κακοήθεις καρδιακοί όγκοι – Διαφοροδιάγνωση ενδοκαρδιακών μαζών

### Θέμα 7

Σε ποιες περιπτώσεις ασθενών με πολυαγγειακή νόσο ή νόσο κυρίου στελέχους θα προτιμήσουμε τη διαδερμική αγγειοπλαστική με DES έναντι της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης;

### Θέμα 8

Αντιπηκτική αγωγή σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική βαλβίδα

### Θέμα 9

Καρδιακές και μη καρδιακές επιπλοκές της ληϊμώδους ενδοκαρδίτιδας

### Θέμα 10

Ποιες καρδιακές παθήσεις προκαλούνται από ακτινοβολία για κακοήθειες (όπως καρκίνος μαστού ή λέμφωμα); Αναφέρατε τη θεραπευτική προσέγγισή τους και τα προβλήματά της.

## Φ Ε Β Ρ Ο Υ Α Ρ Ι Ο Σ 2 0 1 9

### Ερώτηση 1

Ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά για την διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας;

- A. Ο λόγος E/e' μεγαλύτερος του 15 συνηγορεί για αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας

- B. Ο λόγος E/e' μικρότερος του 8 συνηγορεί για φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας  
Γ. Η διαφορά του εύρους του A των πνευμονικών φλεβών -A της διαμιτροειδικής ροής μεγαλύτερη του 30msecs συνηγορεί για φυσιολογικές

- πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.  
Δ. Χαμηλές ταχύτητες του ε' και του α' μικρότερες του 8cm/sec συνηγορούν υπέρ της περιοριστικής φυσιολογίας

### Ερώτηση 2

Σε ασθενή με ανεπάρκεια της αορτικής

βαλβίδας οι ακόλουθες μετρήσεις έγιναν: Όγκος παλμού δια της μιτροειδούς βαλβίδας 80cc/beat, όγκος παλμού δια της αορτικής βαλβίδας 140 cc/beat, TVI της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας 100cm. Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας είναι

- A. Μικρού βαθμού
- B. Μετρίου βαθμού
- Γ. Σοβαρού βαθμού
- Δ. Δεν μπορεί να καθορισθεί

### Ερώτηση 3

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου με το stress echo;

- A. Η δίφασική απάντηση αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την ανάδειξη βιωσιμότητας μυοκαρδίου
- B. Η συνεχής βελτίωση της συστολικής αποδοσης των δυσλειτουργούντων τμημάτων χαρακτηρίζει το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunned myocardium)
- Γ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής αποδοσης των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων αποτελεί τον καλύτερο προβλεπτικό δείκτη βελτίωσης της συστολικής αποδοσης μετά την επαναιμάτωση
- Δ. Το πάχος των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων συνεκτιμάται στην μελέτη βιωσιμότητας μυοκαρδίου

### Ερώτηση 4

Ποια εκ των κατωτέρω αποτελούν ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας;

- A. Δείκτης Sokolow-Lyon:  $SV1 + RV5 + RV6 > 35\text{mm}$
- B. Δείκτης Cornell:  $RaVL + SV3 > 28\text{mm}$  στους άντρες ή  $> 20\text{mm}$  στις γυναίκες
- Γ. Τροποποιημένος δείκτης Cornell:  $RaVL < 10\text{mm}$
- Δ. Ατελής ή πλήρες block δεξιού σκέλους

### Ερώτηση 5

Ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά για τον φλεβοκομβοκοιλιακό αποκλεισμό;

- A. Στο ΗΚΓ αναγνωρίζονται σαφώς και οι 3 τύποι φλεβοκομβοκοιλιακού αποκλεισμού

B. Στο ΗΚΓ αναγνωρίζεται σαφώς μόνο ο 1ου βαθμού φλεβοκομβοκοιλιακός αποκλεισμός

Γ. Στο ΗΚΓ αναγνωρίζεται σαφώς μόνο ο 2ου βαθμού φλεβοκομβοκοιλιακός αποκλεισμός

Δ. Στο ΗΚΓ αναγνωρίζεται σαφώς μόνο ο 3ου βαθμού φλεβοκομβοκοιλιακός αποκλεισμός

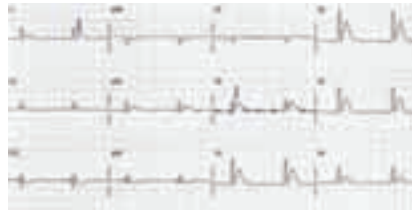
### Ερώτηση 6

Για την παράταση του QT διαστήματος ενοχοποιείται

- A. Υποκαλιαιμία
- B. Υπερασβεστιαμία
- Γ. Υπασβεστιαμία
- Δ. Χορήγηση κινολόνης

### Ερώτηση 7

Τα κάτωθι βελη δείχνουν



- A. Την πρώιμη αναπόληση
- B. Ανάσπαση ST
- Γ. Εικόνα προσθιοπλάγιου τοιχώματος
- Δ. Βράχυνση του QT ως επί υπερασβεστιαμίας

### Ερώτηση 8

Καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη τιμή της τροπονίνης

- A. Ταχυαρρυθμίες
- B. Βραδυκαρδίες
- Γ. Σήψη
- Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια

### Ερώτηση 9

Ο κίνδυνος της πνευμονικής εμβολής στην εγκυμοσύνη είναι μεγαλύτερος

- A. Στο πρώτο τρίμηνο
- B. Στο δεύτερο τρίμηνο
- Γ. Στο τρίτο τρίμηνο
- Δ. Στο τρίτο τρίμηνο και στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό

### Ερώτηση 10

Η παρουσία σοβαρής ανεπάρκειας της

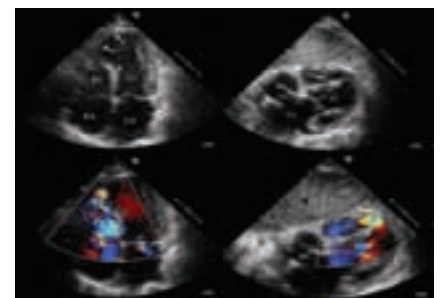
αορτικής βαλβίδας σε ασθενή με στένωση μιτροειδούς φαίνεται ότι επηρεάζει τον υπολογισμό της επιφάνειας της μιτροειδούς βαλβίδας με την μέθοδο PHT

- A. Υπερεκτιμά την επιφάνεια της μιτροειδούς βαλβίδας
- B. Υποεκτιμά την επιφάνεια της μιτροειδούς βαλβίδας
- Γ. Δεν επηρεάζεται

### Ερώτηση 11

Ποια είναι η διαγνωση της διαθωρακικής μελέτης σε ασθενή με προκάρδιο άλγος;

- A. Θρόμβος κορυφής
- B. Περικαρδιακή συλλογή
- Γ. Οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε έμφραγμα κορυφής της αριστερής κοιλίας



### Ερώτηση 12

Ποιοι εκ των κατωθι είναι σωστά για την περικαρδίτιδα και εγκυμοσύνη;

- A. Μικρές και κλινικά σιωπηρές περικαρδιακές συλλογές παρατηρούνται στο τρίτο 3μηνο της κύησης στο 40% των υγιών εγκύων γυναικών
- B. Η κοιλιακή μπορεί να χορηγηθεί
- Γ. Υψηλές δόσεις ασπιρίνης μπορεί να προκαλέσουν πρώιμη σύγκλιση του Βοτάλιου πόρου.

### Ερώτηση 13

Ποιες εκ των κάτωθι θεωρούνται αντενδείξεις για την διενέργεια του stress echo;

- A. Επεισόδιο προκάρδιο άλγους με αύξηση τροπονίνης το τελευταίο 24ωρο
- B. Μετά από 24 ώρες επεισοδίου προκάρδιο άλγους χωρίς αύξηση

τροπονίνης

- Γ. Το συνυπαρχον ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής
- Δ. Η παρουσία LBBB

#### Ερώτηση 14

Ασθενής με προσθετική βαλβίδα στην θέση της μιτροειδούς no. 29 έχει μέση κλίση πίεσης (diastolic gradient) 10 mmHg, με καρδιακή συχνότητα 70 σφ/λεπτο και pressure half-time 200ms. Τα υπερηχογραφικά αυτά ευρήματα είναι συμβατά με:

- A. Καλώς λειτουργούσα προσθετική βαλβίδα
- B. Στένωση της προσθετικής βαλβίδας
- Γ. Σοβαρή αναιμία προκαλούσα υψηλής παροχής ανεπάρκεια
- Δ. Σοβαρή ανεπάρκεια της προσθετικής

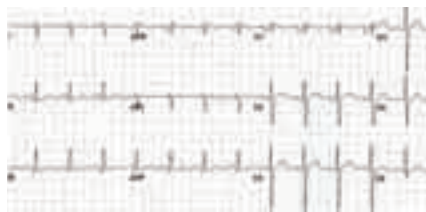
#### Ερώτηση 15

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την νοσο Kawasaki;

- A. Η πάθηση αφορά κυρίως παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών
- B. Αποτελεί την κύρια αιτία ισχαιμικής καρδιοπάθειας στα παιδιά
- Γ. Η θεραπεία μειώνει το ποσοστό των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία στο 3-5%
- Δ. Η θεραπεία δεν έχει καμία επίπτωση στην εμφάνιση των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία

#### Ερώτηση 16

Η πιο πιθανή διάγνωση στο κάτωθι ΗΚΓ είναι



- A. Πνευμονική εμβολή
- B. Οπίσθιο έμφραγμα μυοκαρδίου
- Γ. Σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας

#### Ερώτηση 17

Τα πλέον συνήθη επειγόντα καρδιολογικά συμβλήματα σε ογκολογικούς ασθενείς

είναι

- A. Ο καρδιακός επιπωματισμός
- B. Η πνευμονική εμβολή
- Γ. Τα θρομβοεμβολικά φαινόμενα
- Δ. Αρρυθμίες

#### Ερώτηση 18

Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας

- A. Με βάσει την υπερηχογραφική μελέτη μείωση του κλάσματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
- B. Μείωση του GLS >15% της βασικής τιμής
- Γ. Αύξηση της τροπονίνης
- Δ. Αύξηση του BNP
- E. Δεν επηρεάζεται η τροπονίνη και το BNP

#### Ερώτηση 19

Σε ποιους από τους παρακάτω υπερτασικούς δεν θα χρησιμοποιούσατε αναστολές μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ως θεραπεία;

- A. Με νεφροπαρεγχυματική υπέρταση
- B. Υπερήλικες διαβητικούς χαμηλής ρενίνης
- Γ. εγκυμοσύνη
- Δ. με νεφραγγειακή υπέρταση
- ε. παχύσαρκους υπερτασικούς με δυσλιπιδαιμία

#### Ερώτηση 20

Ποια εκ των συνυγορουν για οξεία ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας?

- A. Τελοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=120ML, Τελοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=50ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=10mmHg).
- B. Τελοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=120ML, Τελοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=30ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=25mmHg).
- Γ. Τελοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=200ML, Τελοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=60ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=15mmHg).
- Δ. Τελοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=220ML, Τελοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=100ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=25mmHg).

#### Ερώτηση 21

Η επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής στα κάτωθι σύνδρομα είναι

- A. Στο σύνδρομο Long-QT 5-10%
- B. Brugada syndrome 10-20 %
- Γ. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια 5-15%
- Δ. Αρρυθμογενή δεξιά κοιλία με VTs >40%

#### Ερώτηση 22

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

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

#### Ερώτηση 23

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για το LCZ696;

- A. Περιέχει μόνο την Βαλσαρτάνη
- B. Συνδυάζει την Βαλσαρτάνη και αναστολέα νεπριλίσίνης
- Γ. Αποτελεί αναστολέα μόνο της νεπριλίσίνης

#### Ερώτηση 24

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να συνοδεύεται με

- A. Ανωμαλίες στεφανιαίων αρτηριών
- B. Στένωση ισθμού αορτής
- Γ. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
- Δ. Τίποτα από τα παραπάνω

#### Ερώτηση 25

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

- A. Η τροπονίνη
- B. Τα D-Dimers
- Γ. Διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
- Δ. Αξονική Τομογραφία θώρακα

#### Ερώτηση 26

Νόσος του Fabry. Επιλέξτε τη λάθος πρόταση

- A. Είναι φυλοσύνδετη διαταραχή του

- μεταβολισμού  
 Β. Παρατηρούνται υψηλά επίπεδα α-γαλακτοσιδάσης  
 Γ. Η νόσος έχει πλήρη έκφραση στους άνδρες  
 Δ. Μυοκαρδιοπάθεια και την αμυλοείδωση

### Ερώτηση 27

*Η διαφορική διάγνωση γίνεται κυρίως από την υπερτροφική Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή στην οξεία φάση της πνευμονικής εμβολής μπορεί να είναι*

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

### Ερώτηση 28

*Η δραστική δόση της προπαφενόνης για την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής είναι*

- A. 300-600mg  
 Β. 450-600 mg  
 Γ. 600-800mg  
 Δ. 500-800 mg

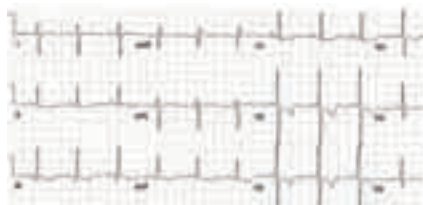
### Ερώτηση 29

*Υπερηχογραφικά κριτήρια σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας*

- A. Ακτίνα της PISA (PISAradius) >7mm  
 Β. Ακτίνα της PISA (PISAradius) > 9mm  
 Γ. Vena contracta >7mm  
 Δ. Ε ταχύτητα >1cm/sec

### Ερώτηση 30

*Στο κάτωθι ΗΚΓ ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά; Υπάρχουν*



- A. Στοιχεία διάτασης αριστερού κόλπου

- Β. Στοιχεία διάτασης δεξιού κόλπου  
 Γ. Στοιχεία υπερτροφίας δεξιάς κοιλίας  
 Δ. RBBB

### Ερώτηση 31

*Η τετραλογία του Fallot δεν έχει ένα από τα κάτωθι χαρακτηριστικά*

- A. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία  
 Β. Επίπλευση της αορτής  
 Γ. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία  
 Δ. Απόφραξη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας  
 Ε. Υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας

### Ερώτηση 32

*Ένα από τα κάτωθι είναι το συνηθέστερο αίτιο ανεπάρκειας τριγλώχινας στους ενήλικες ασθενείς. Ποιο είναι αυτό;*

- A. Ρευματική τριγλωχινική νόσος  
 Β. Καρκινοειδές  
 Γ. Συγγενής ανωμαλία  
 Δ. Μυξωματώδης νόσος της τριγλώχινας  
 Ε. Πνευμονική υπέρταση λόγω πάθησης της αριστερής πλευράς της καρδιάς

### Ερώτηση 33

*Ένα από τα πιο κάτω αναφερόμενα φάρμακα βελτιώνει σταθερά το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Ποιο είναι;*

- A. Διουρητικό  
 Β. Β – αναστολέας  
 Γ. Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου  
 Δ. Αμιλοδιπίνη  
 Ε. Νιτρώδες

### Ερώτηση 34

*Ποιο από τους πιο κάτω παράγοντες συνδέεται μόνο με το παράγοντα Χα;*

- A. Ενοξιπαρίνη  
 Β. Φονταπαρινόξ  
 Γ. Μπιβαλιρουδίνη  
 Δ. Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

### Ερώτηση 35

*Ποιο από τα πιο κάτω είναι περισσότερο αληθές σχετικά με την οξεία ανεπάρκεια μυοειδούς στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου;*

- A. Είναι συνηθέστερη επιπλοκή στις γυναίκες

- Β. Είναι συνηθέστερη επιπλοκή σε μεγάλους σε ηλικία ασθενείς  
 Γ. Είναι συνηθέστερη επιπλοκή σε ασθενείς με ιστορικό παλαιού εμφράγματος  
 Δ. Όλα από τα πιο πάνω είναι σωστά

### Ερώτηση 36

*Ποια από τις πιο κάτω καταστάσεις είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάσει αμφίδρομη κοιλιακή ταχυκαρδία ;*

- A. Τοξικότητα από δακτυλίτιδα  
 Β. Οικογενής υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση  
 Γ. Κατεχολαμινική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία  
 Δ. Υποασβεστιαμία

### Ερώτηση 37

*Ένα από τα κάτωθι δεδομένα που αναφέρονται στη κοιλιακή μαρμαρυγή είναι λάθος;*

- A. Αιφνίδιας έναρξης κοιλιακή μαρμαρυγή, με συνήθως ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, μπορεί να συμβεί στην οξεία πνευμονική εμβολή  
 Β. Η μεσοκοιλιακή επικοινωνία είναι η συνηθέστερη συγγενής καρδιοπάθεια που παρουσιάζει κοιλιακή μαρμαρυγή  
 Γ. Η κοιλιακή μαρμαρυγή μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση σε ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα  
 Δ. Η δακτυλίτιδα έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της συχνότητας της κοιλιακής μαρμαρυγής στην άσκηση

### Ερώτηση 38

*Κάθε μία από τις παρακάτω καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις με παρουσία κυμάτων Q χωρίς όμως έμφραγμα του μυοκαρδίου*

- α) Αποκλεισμός αριστερού σκέλους  
 β) Διάταση αριστερής κοιλίας με μετατόπιση της  
 γ) Κακή τοποθέτηση ηλεκτροδίων  
 δ) Οξέωση  
 ε) Σύνδρομο Wolff-Parkinson-White

### Ερώτηση 39

*Κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις*

σχετικά με τα ακροαστικά ευρήματα της μιτροειδούς βαλβίδας είναι σωστή εκτός από

- A. Η κλαγγή διανοίξεως είναι ένας πρώιμα διαστολικός ήχος
- B. Ένα μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ δεύτερου καρδιακού τόνου (A2) και της κλαγγής διανοίξεως συνεπάγεται σοβαρή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας
- Γ. Σε κοιλιακή μαρμαρυγή, το διάστημα μεταξύ του δεύτερου καρδιακού τόνου (A2) και της κλαγγής διανοίξεως ποικίλει ανάλογα με το μήκος κύκλου της αρρυθμίας
- Δ. Η κλαγγή διανοίξεως δημιουργείται από την ταχεία αναστροφή της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς στην αριστερή κοιλία
- E. Η παρουσία της κλαγγής διανοίξεως υποδηλώνει ότι η πρόσθια γλωχίνα της μιτροειδούς βαλβίδας είναι κινητή

#### Ερώτηση 40

Ποιο από τα παρακάτω φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγεται για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού σε έναν ασθενή με υπερτροφική μυο-καρδιοπάθεια και κοιλιακή μαρμαρυγή;

- A. Βεραπαμίλη

- B. Μετοπρολόλη
- Γ. Διγοξίνη
- Δ. Προπαφαινόνη
- E. Δοφειλίδη

#### ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

##### Θέμα 1

- A. Καρδιοαναπνευστική άσκηση στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πότε και σε ποιον ασθενή;
- B. Κριτήρια μηχανικής υποβοήθησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

##### Θέμα 2

- A. Επεμβατική αντιμετώπιση κοιλιακής μαρμαρυγής. Τρόποι και ενδείξεις
- B. Σε ποιες περιπτώσεις γίνεται κατάλυση εκτάκτων κοιλιακών συστολών

##### Θέμα 3

- A. Αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας. Κλινική εικόνα – διαγνωστική προσπέλαση
- β. Μυοκαρδιακή ίνωση. Βιοδείκτες και απεικονιστικές τεχνικές στην διαγνωστική προσπέλαση.

##### Θέμα 4

- Ποιος ο ρόλος του stress echo σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες

##### Θέμα 5

Μορφές αντανάκλαστικής (νευρογενούς) συγκοπής και θεραπευτική αντιμετώπιση τους

##### Θέμα 6

Διαστρωμάτωση κινδύνου στην πνευμονική εμβολή και διαγνωστική προσέγγιση

##### Θέμα 7

Ποιους τύπους αμυλοείδωσης γνωρίζετε; Αναφέρατε τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται και τα ευρήματά τους

##### Θέμα 8

Υπερηχογραφικά κριτήρια βαρύτητας στένωσης μιτροειδούς βαλβίδας. Πότε θα προχωρήσουμε σε διαδερμική διάνοιξη και πότε σε χειρουργική αντιμετώπιση

##### Θέμα 9

Σύγχρονη αντιμετώπιση της ηλεκτρικής θύελλας

##### Θέμα 10

- A. Αντιμετώπιση ασθενών με STEMI εντός 3 ωρών από την έναρξη του πόνου
- B. Κλινική εικόνα και πρόγνωση στο σύνδρομο Takotsubo.

## Μ Α Ϊ Ο Σ 2 0 1 9

#### Ερώτηση 1

Τα παρακάτω υπερηχογραφικά δεδομένα αφορούν άνδρα 72 ετών με ασθένεια της αορτικής βαλβίδας: ταχύτητα χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας  $V1=0.8$  m/sec, ταχύτητα δια της αορτικής βαλβίδας  $V2=4$  m/sec, διάμετρος χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT=2cm). Το υπολογισθέν στόμιο της αορτικής βαλβίδας είναι

- A.  $0.4$  cm<sup>2</sup>
- B.  $0.6$  cm<sup>2</sup>
- Γ.  $0.8$  cm<sup>2</sup>
- Δ.  $1$  cm<sup>2</sup>

#### Ερώτηση 2

Η παράμετρος που επηρεάζει λιγότερο τον λόγο E/A είναι:

- A. tau
- B. Η πίεση του αριστερού κόλπου
- Γ. Η ευενδοτότητα της αριστερής κοιλίας
- Δ. Η πρόσφατη ανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής
- E. Η πνευμονική αρτηριακή πίεση

#### Ερώτηση 3

Ποια εκ των κάτωθι αποτελούν παράγοντες αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια;

- A. Κοιλιακή ταχυκαρδία
- B. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
- Γ. Πάχος μυοκαρδιακού τοιχώματος >30mm
- Δ. Οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου

#### Ερώτηση 4

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την νόσο Kawasaki?

- A. Η πάθηση αφορά κυρίως παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών
- B. Αποτελεί την κύρια αιτία ισχαιμικής καρδιοπάθειας στα παιδιά
- Γ. Η θεραπεία μειώνει το ποσοστό των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία στο 3-5%
- Δ. Η θεραπεία δεν έχει καμιά επίπτωση στην εμφάνιση των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία

#### Ερώτηση 5

Ποιες από τις κάτωθι παραμέτρους θεωρούνται δυσμενείς προγνωστικοί

δείκτες σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση;

- A. 6MWT>300m
- B. Η παρουσία περικαρδιακής συλλογής
- Γ. Υψηλές τιμές BNP
- Δ. Η διάταση του δεξιού κόλπου

### Ερώτηση 6

Ποιες από τις κατωθι καρδιακές και μη καρδιακές καταστάσεις μιμούνται το NSTEMI οξυ στεφανιαίο σύνδρομο;

- A. Περικαρδίτις
- B. Tako-Tsubo μυοκαρδιοπάθεια
- Γ. Αναιμία
- Δ. Πνευμονοθώρακας

### Ερώτηση 7

Επιλέξτε τη λάθος πρόταση

- A. Σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας παρατηρείται συχνά διάταση των σφαγίτιδων
- B. Σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας μπορεί ο ασθενής να είναι αιμοδυναμικά επηρεασμένος
- Γ. Σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας συχνά ο ασθενής μεταφέρεται με εικόνα πνευμονικού οιδήματος
- Δ. Σε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας συχνά απαιτείται χορήγηση υγρών

### Ερώτηση 8

Σε ποιους από τους παρακάτω υπερτασικούς δεν θα χρησιμοποιούσατε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ως θεραπεία;

- A. Με νεφροπαρεχυματική υπέρταση
- B. Υπερήλικες διαβητικούς χαμηλής ρενίνης
- Γ. Εγκυμοσύνη
- Δ. Με νεφραγγειακή υπέρταση
- Ε. Παχύσαρκους υπερτασικούς με δυσλιπιδαιμία

### Ερώτηση 9

Η πιο συχνή αιτία της διάτασης του στεφανιαίου κόλπου είναι

- A. Καρδιακή ανεπάρκεια
- B. Παραμένουσα αριστερή ανω κοίλη φλέβα
- Γ. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
- Δ. Κανένα από τα παραπάνω

### Ερώτηση 10

Ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά;

- A. Οι β-αναστολείς μειώνουν την δραστικότητα ρενίνης πλάσματος
- B. Οι αναστολείς της ρενίνης αυξάνουν την δραστικότητα ρενίνης πλάσματος
- Γ. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αυξάνουν την δραστικότητα ρενίνης πλάσματος
- Δ. Οι αναστολείς των υποδοχέων AT1 αυξάνουν την δραστικότητα ρενίνης πλάσματος

### Ερώτηση 11

Κλινικές εκδηλώσεις της καρδιοτοξικότητας προκαλούμενης από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα

- A. Καρδιακή ανεπάρκεια
- B. Υπόταση
- Γ. Υπέρταση
- Δ. Διαταραχές ρυθμού

### Ερώτηση 12

Για την αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια/δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας ισχύουν τα κάτωθι

- A. Κληρονομική νόσος σε πλεον του 50% των περιπτώσεων
- B. Αποδίδεται σε μεταλλάξεις των δεσμοσωμάτων του μυοκαρδίου
- Γ. Η νόσος επεκτείνεται από τις υπενδοκαρδιακές στις υποεπικαρδιακές στιβάδες
- Δ. Κύμα <ε> ειδικό της νόσου

### Ερώτηση 13

Ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά για την διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας;

- A. Ο λόγος E/e' μεγαλύτερος του 15 συνηγορεί για αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας
- B. Ο λόγος E/e' μικρότερος το 8 συνηγορεί για φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας
- Γ. Η διαφορά του εύρους του A των πνευμονικών φλεβών-A της διαμυοειδικής ροής μεγαλύτερη του 30msecs συνηγορεί για φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας
- Δ. Χαμηλές ταχύτητες του e' και του a'

μικρότερες του 8cm/sec συνηγορούν υπερ της περιοριστικής φυσιολογίας

### Ερώτηση 14

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά;

- A. Περίπου το 50% των ασθενών με δίπτυχη αορτική βλάβιδα και στένωση αορτικής βαλβίδας έχουν διάταση ανιούσας αορτής
- B. Γυναικές με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και διάταση ανιούσας αορτής>50mm πρέπει να οδηγηθούν στο χειρουργείο προ της εγκυμοσύνης
- Γ. Σε στένωση μιτροειδούς βαλβίδας με στόμιο 1.5-2cm<sup>2</sup> συνήθως επιδεινώνεται η συμπτωματολογία στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης

### Ερώτηση 15

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

- A. Μικρού βαθμού
- B. Μετρίου βαθμού
- Γ. Σοβαρού βαθμού
- Δ. Δεν μπορεί να καθορισθεί

### Ερώτηση 16

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου με το stress echo;

- A. Η διφασική απάντηση αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την ανάδειξη βιωσιμότητας μυοκαρδίου
- B. Η συνεχής βελτίωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων τμημάτων χαρακτηρίζει το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunned myocardium).
- Γ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων αποτελεί τον καλύτερο προβλεπτικό δείκτη βελτίωσης της συστολικής απόδοσης μετά την επαναιμάτωση
- Δ. Το πάχος των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων συνεκτιμάται στην μελέτη βιωσιμότητας μυοκαρδίου

### Ερώτηση 17

Ποια εκ των κατωτέρω αποτελούν ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας;

- A. Δείκτης Sokolow-Lyon: SV1 + RV5 ή RV6 > 35mm
- B. Δείκτης Cornell: RaVL + SV3 > 28mm στους άντρες ή > 20mm στις γυναίκες
- Γ. Τροποποιημένος δείκτης Cornell: RaVL < 10 mm
- Δ. Η παρουσία ατελούς ή πλήρους block δεξιού σκέλους

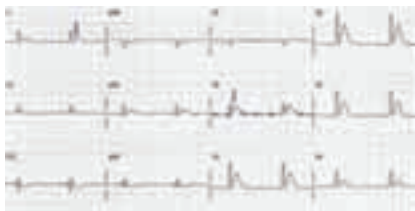
### Ερώτηση 18

Για την παράταση του QT διαστήματος ενοχοποιείται

- A. Υποκαλιαιμία
- B. Υπερασβεσταιμία
- Γ. Υπασβεσταιμία
- Δ. Χορήγηση κινολόνης

### Ερώτηση 19

Τα κάτωθι βελη δείχνουν \



- A. Την πρώιμη αναπόθωση
- B. Ανάσπαση ST
- Γ. Εικόνα προσθιοπλάγιου τοιχωματος
- Δ. Βράχυνση του QT ως επι υπερασβεσταιμίας

### Ερώτηση 20

Καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη τιμή της τροπονίνης

- A. Ταχυαρρυθμίες
- B. Βραδυακαρδίες
- Γ. Σήψη
- Δ. Καρδιακή ανεπάρκεια

### Ερώτηση 21

Ο κίνδυνος της πνευμονικής εμβολής στην εγκυμοσύνη είναι μεγαλύτερος

- A. Στο πρώτο τρίμηνο
- B. Στο δεύτερο τρίμηνο
- Γ. Στο τρίτο τρίμηνο
- Δ. Στο τρίτο τρίμηνο και στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό

### Ερώτηση 22

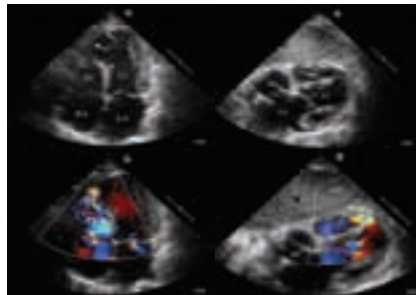
Η παρουσία σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας σε ασθενή με στένωση μιτροειδούς φαίνεται ότι επηρεάζει τον υπολογισμό της επιφάνειας της μιτροειδούς βαλβίδας με την μέθοδο PHT.

- A. Υπερεκτιμά την επιφάνεια της μιτροειδούς βαλβίδας
- B. Υποεκτιμά την επιφάνεια της μιτροειδούς βαλβίδας
- Γ. Δεν επηρεάζεται

### Ερώτηση 23

Ποια είναι η διαγνωση της διαθωρακικής μελέτης σε ασθενή με προκαρδιο άλγος;

- A. Θρόμβος κορυφής
- B. Περικαρδιακή συλλογή
- Γ. Οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε έμφραγμα κορυφής της αριστερής κοιλίας



### Ερώτηση 24

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την περικαρδίτιδα και εγκυμοσύνη;

- A. Μικρές και κλινικά σιωπηρές περικαρδιακές συλλογές παρατηρούνται στο τρίτο 3μηνο της κύησης στο 40% των υγείων εγκύων γυναικών
- B. Η κοιλιακή μπορεί να χορηγηθεί
- Γ. Υψηλές δόσεις ασπιρίνης μπορεί να προκαλέσουν πρώιμη σύγκληση του Βοταλίου πόρου

### Ερώτηση 25

Ποιες εκ των κάτωθι θεωρούνται αντενδείξεις για την διενέργεια του stress echo;

- A. Επεισόδιο προκαρδίου άλγους με αύξηση τροπονίνης το τελευταίο 24ωρο
- B. Μετά από 24 ώρες επεισοδίου

προκαρδίου άλγους χωρίς αύξηση τροπονίνης

- Γ. Το συνυπάρχον ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής
- Δ. Η παρουσία LBBS

### Ερώτηση 26

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την κοιλιακή;

- A. Είναι φάρμακο με αντιμιτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
- B. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η δυσανεξία από το πεπτικό
- Γ. Χορηγείται σε εγκυμοσύνη
- Δ. Δεν αντενδείκνυται σε ηπατική ανεπάρκεια

### Ερώτηση 27

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για το LCZ696;

- A. Περιέχει μόνο την Βαλισαρτάνη
- B. Συνδυάζει την Βαλισαρτάνη και αναστολέα νεπριλίσίνης
- Γ. Αποτελεί αναστολέα μόνο της νεπριλίσίνης

### Ερώτηση 28

Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας

- A. Με βάσει την υπερηχογραφική μελέτη μείωση του κλάσματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
- B. Μείωση του GLS >15% της βασικής τιμής
- Γ. Αύξηση της τροπονίνης
- Δ. Αύξηση του BNP
- E. Δεν επηρεάζεται η τροπονίνη και το BNP

### Ερώτηση 29

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

- A. Η τροπονίνη
- B. Τα D-Dimers
- Γ. Διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
- Δ. Αξονική Τομογραφία θώρακα

### Ερώτηση 30

Υπερηχογραφικά κριτήρια σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας

- A. Ακτίνα της PISA (PISA radius) >7mm



- B. Ακτίνα της PISA (PISA radius) > 9mm  
 Γ. Vena contracta > 7mm  
 Δ. Ε ταχύτητα > 1cm/sec

### Ερώτηση 31

Ασθενής ηλικίας 65 ετών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και χρόνια ανεπάρκεια αορτής στην ηχωκαρδιογραφική εξέταση έχει: VC = 0.5 cm, Rvol = 52 ml/beat, εύρος πίεδακα παλινδρόμησης 51% του χώρου εξόδου. Αυτή η αορτική ανεπάρκεια σταδιοποιείται ως

- A. Σταδίου Α  
 B. Σταδίου Β  
 Γ. Σταδίου C1  
 Δ. Σταδίου C2  
 E. Σταδίου D

### Ερώτηση 32

Ασθενής με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας έχει αρτηριακή πίεση 175/85 mmHg. Η αρτηριακή του υπέρταση μπορεί να ρυθμισθεί με

A. Βισοπρολόλη  
 B. Βεραπαμίλη  
 Γ. Αμιλοδιπίνη  
 Δ. Ιβαμπραδίνη  
 E. Η υπέρταση είναι αποτέλεσμα αυξημένου όγκου παλμού λόγω της αορτικής ανεπάρκειας και δεν χρειάζεται θεραπεία

### Ερώτηση 33

Ανδρας ηλικίας 55 ετών υποβάλλεται σε θεραπεία για ενδοκαρδίτιδα αορτικής βαλβίδας. Την τέταρτη ημέρα της νοσηλείας του παρουσιάζει αιφνίδια επιδείνωση της κλινικής του εικόνας με ταχυκαρδία, ΑΠ 95/65 mmHg, περιφερική αγγειοσύσπαση, κυάνωση, έντονη δύσπνοια και ένα ήπιο βραχύ πρώιμο διαστολικό φύσημα. Ποια είναι η διάγνωσή σας;

- A. Πνευμονική εμβολή  
 B. Οξύς αορτικός διαχωρισμός  
 Γ. Πνευμοθώρακας  
 Δ. Οξεία σοβαρή ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας  
 E. Πνευμονία

### Ερώτηση 34

Γυναίκα με μηχανική προσθετική βαλβίδα στην αορτή διαπιστώνει ότι είναι έγκυος.

Το INR διατηρείται σε θεραπευτικά επίπεδα με 4 mg βαρφαρίνης ημερησίως.

- A. Μπορεί να συνεχίσει τη βαρφαρίνη σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης  
 B. Μπορεί να λαμβάνει βαρφαρίνη μόνο στο πρώτο τρίμηνο  
 Γ. Πρέπει να αρχίσει άμεσα χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη  
 Δ. Πρέπει να αρχίσει άμεσα μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη  
 E. Πρέπει να διακόψει την κύηση

### Ερώτηση 35

Ασυμπτωματικός ασθενής, ηλικίας 66 ετών, πάσχει από σοβαρού βαθμού εκφυλιστική ανεπάρκεια μιτροειδούς. Η τριγλώχινα βαλβίδα δεν έχει δομικές αλλοιώσεις, εμφανίζει όμως μικρού βαθμού ανεπάρκεια. Η τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας είναι 45 mm και ο δακτύλιος της τριγλώχινας 42 mm. Με βάση τα ανωτέρω ο ασθενής χρειάζεται:

- A. Στενή ιατρική παρακολούθηση  
 B. Δοκιμασία κόπωσης για να διαπιστωθεί εάν είναι πραγματικά συμπτωματικός  
 Γ. Χειρουργική επέμβαση στη μιτροειδή και την τριγλώχινα βαλβίδα  
 Δ. Χειρουργική επέμβαση στη μιτροειδή βαλβίδα  
 E. Χειρουργική επέμβαση στην τριγλώχινα βαλβίδα

### Ερώτηση 36

Γυναίκα ηλικίας 38 ετών πάσχει από σοβαρού βαθμού ασυμπτωματική ανεπάρκεια μιτροειδούς με φυσιολογική συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας και διαπιστώνει ότι είναι έγκυος

- A. Πρέπει να διακόψει την εγκυμοσύνη  
 B. Μπορεί να φέρει σε πέρας την εγκυμοσύνη  
 Γ. Θα ήταν προτιμότερο να είχε σοβαρού βαθμού στένωση αορτής  
 Δ. Θα ήταν προτιμότερο να είχε σοβαρού βαθμού στένωση μιτροειδούς  
 E. Πρέπει να υποβληθεί πρώτα σε διόρθωση της βαλβίδας

### Ερώτηση 37

Ανδρας, ηλικίας 70 ετών, με ιστορικό

εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαία νόσο 3 αγγείων υποβάλλεται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Το διεχειρητικό διοισοφαγικό υπερηχογράφημα δείχνει μικρού βαθμού ισχαιμική ανεπάρκεια μιτροειδούς. Ο ασθενής χρειάζεται

- A. Μόνο αορτοστεφανιαία παράκαμψη  
 B. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη και διόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας  
 Γ. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη και βιολογική βαλβίδα στη μιτροειδή  
 Δ. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη και μηχανική βαλβίδα στη μιτροειδή  
 E. Τα στοιχεία δεν είναι επαρκή ώστε να ληφθεί απόφαση για τη μιτροειδή βαλβίδα

### Ερώτηση 38

Αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αρτηριών παρατηρείται συχνά

- A. Στην εγκυμοσύνη  
 B. Σε συγκινησιακό stress  
 Γ. Σε υποκλινική αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων  
 Δ. Στην ινομυϊκή δυσπλασία  
 E. Σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης

### Ερώτηση 39

Ποια από τα παρακάτω είναι σωστά σε ενδοφλέβιους χρήστες ουσιών με ενδοκαρδίτιδα;

- A. Η επιμονή του πυρετού σε ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινας είναι ένδειξη χειρουργικής παρέμβασης  
 B. Δεν αρχίζουμε θεραπεία πριν ταυτοποιηθεί το υπεύθυνο μικρόβιο  
 Γ. Σε ορισμένες περιπτώσεις η θεραπεία με αντιβιοτικά διαρκεί 2 εβδομάδες  
 Δ. Η πνευμονική βαλβίδα προσβάλλεται πολύ συχνά  
 E. Στρεπτόκοκκοι και μύκητες είναι οι συχνότεροι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί

### Ερώτηση 40

Μια στεφανιαία αρτηρία θεωρείται ότι έχει χρόνια ολική απόφραξη εάν είναι πλήρως αποφραγμένη

- A. Για περισσότερο από 6 μήνες  
 B. Για περισσότερο από 1 μήνα  
 Γ. Για περισσότερο από 3 μήνες  
 Δ. Για περισσότερο από 12 μήνες

Ε. και έχει παράπλευρη κυκλοφορία

## **ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

### **Θέμα 1**

- α. Καρδιοαναπνευστική άσκηση στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πότε και σε ποιον ασθενή;
- β. Κριτήρια μηχανικής υποβοήθησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

### **Θέμα 2**

- α. Επεμβατική αντιμετώπιση κοιλιακής μαρμαρυγής. Τρόποι και ενδείξεις
- β. Σε ποιες περιπτώσεις γίνεται κατάλυση εκτάκτων κοιλιακών συστολών;

### **Θέμα 3**

- Α. Αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας. Κλινική εικόνα – διαγνωστική προσπέλαση

β. Μυοκαρδιακή ίνωση. Βιοδείκτες και απεικονιστικές τεχνικές στην διαγνωστική προσπέλαση

### **Θέμα 4**

Ποιος ο ρόλος του stress echo σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες;

### **Θέμα 5**

Μορφές αντανάκλαστικής (νευρογενούς) συγκοπής και θεραπευτική αντιμετώπιση τους

### **Θέμα 6**

Διαστρωμάτωση κινδύνου στην πνευμονική εμβολή και διαγνωστική προσέγγιση

### **Θέμα 7**

Ποιους τύπους αμυλοείδωσης γνωρίζετε;

Αναφέρατε τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται και τα ευρήματά τους

### **Θέμα 8**

Υπερηχογραφικά κριτήρια βαρύτητας στένωσης μιτροειδούς βαλβίδας. Πότε θα προχωρήσουμε σε διαδερμική διάνοιξη και πότε σε χειρουργική αντιμετώπιση;

### **Θέμα 9**

Σύγχρονη αντιμετώπιση της ηλεκτρικής θύελλας

### **Θέμα 10**

- α. Αντιμετώπιση ασθενών με STEMI εντός 3 ωρών από την έναρξη του πόνου
- β. Κλινική εικόνα και πρόγνωση στο σύνδρομο Takotsubo.