



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

Ιατρική Σχολή, Α Καρδιολογική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»
Μονάδα Υπέρτασης “ESH Excellence Centre”
Διευθυντής: Κ. Τσιούφης, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ Ε. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ, MD, MSc, PhD

ΙΑΤΡΟΣ, ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

«Διαχείριση της κοιλιακής μαρμαρυγής σε
ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση»

ΑΘΗΝΑ 2021

Η παρούσα έρευνα συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση Μεταδιδασκτόρων ερευνητών/ερευνητριών - Β' Κύκλος» (MIS-5033021), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).



**Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση**

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης





HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

School of Medicine, First Cardiology Department
General Hospital of Athens «Hippokration»
Hypertension Unit “ESH Excellence Centre”
Head: K. Tsioufis, Professor of Cardiology

PANTELEIMON E. PAPAKONSTANTINOU, MD, MSc, PhD

POSTDOCTORAL RESEARCH

**“Atrial fibrillation management in patients with arterial
hypertension”**

ATHENS 2021

This research is co-financed by Greece and the European Union (European Social Fund- ESF) through the Operational Programme «Human Resources Development, Education and Lifelong Learning» in the context of the project “Reinforcement of Postdoctoral Researchers - 2nd Cycle” (MIS-5033021), implemented by the State Scholarships Foundation (IKY).



Operational Programme
Human Resources Development,
Education and Lifelong Learning
Co-financed by Greece and the European Union



Τίτλος Μεταδιδακτορικής έρευνας

«Διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση»

Επιβλέπων Καθηγητής

Κωνσταντίνος Τσιούφης

Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές

Κωνσταντίνα Αγγέλη

Καθηγήτρια Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Κωνσταντίνος Γκατζούλης

Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μεταδιδακτορική έρευνα πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Αρτηριακής Υπέρτασης “ESH Excellence Centre” της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο» με επιβλέποντα τον Καθηγητή και Διευθυντή της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) κύριο Κωνσταντίνο Τσιούφη.

Η παρούσα μεταδιδακτορική έρευνα αποτελεί συνδυασμό της επιστημονικής μου δραστηριότητας κατά την περίοδο εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης (Τίτλος διδακτορικής διατριβής: «Η φυσική ιστορία της κολπικής μαρμαρυγής μετά το πρώτο συμπτωματικό επεισόδιο: Ο ρόλος των εμφυτεύσιμων συσκευών καταγραφής ρυθμού στη μακροχρόνια παρακολούθηση και αντιμετώπιση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή») και της δραστηριότητάς μου στη Μονάδα Υπέρτασης της 1^{ης} Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, στο ΓΝΑ «Ιπποκράτειο».

Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή της διαχείρισης ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή, η προοπτική παρακολούθηση των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη, για διάστημα δύο ετών από τη στιγμή της ένταξής τους, καθώς και η πραγματοποίηση κλινικής έρευνας με θέμα την επίδραση της συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, καταρχάς, τον Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ και επιβλέποντα της μεταδιδακτορικής μου έρευνας κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη. Ο Καθηγητής κ. Τσιούφης υπήρξε καθόλη τη διάρκεια της μεταδιδακτορικής έρευνας, αλλά και των μεταπτυχιακών μου σπουδών, πραγματικός μέντορας, εμπνέοντάς με δημιουργικότητα και θέληση για μάθηση και συνεχή εξέλιξη στο ευρύτερο γνωστικό αντικείμενο της καρδιαγγειακής ιατρικής. Πάντα στο πλευρό μου, ως δάσκαλος αλλά και

κλινικός οδηγός μου, φρόντισε να παντρέψει το ιδιαίτερο επιστημονικό μου ενδιαφέρον στην κολπική μαρμαρυγή (αντικείμενο των διδακτορικών μου σπουδών) με τη συχνότερη συννοσηρότητα αυτής, την αρτηριακή υπέρταση. Μέσα από τη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής ΕΚΠΑ (Κέντρο Αριστείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης) μού δόθηκε η ευκαιρία να διευρύνω τους ορίζοντές μου σε ένα επιστημονικό αντικείμενο με ευρύ φάσμα όσον αφορά τη καρδιαγγειακή νόσο, και να εμβαθύνω σε αυτό κλινικά, επιστημονικά και ερευνητικά. Συμβουλευόντας με αλλά και διορθώνοντάς με όταν χρειαζόταν, και πάντα με σεβασμό στα προσωπικά μου επιστημονικά ενδιαφέροντα, με βοήθησε να συνεχίσω το όμορφο ταξίδι στην επιστημονική έρευνα και κλινική καρδιολογία, ανοίγοντας πανιά για νέα, ίσως και μακρινότερα ταξίδια.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Καθηγήτρια Καρδιολογίας ΕΚΠΑ κα. Κωνσταντίνα Αγγέλη και τον Καθηγητή Καρδιολογίας ΕΚΠΑ κ. Κωνσταντίνο Γκατζούλη, συνεπιβλέποντες καθηγητές, για τη πολύτιμη συνδρομή τους.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ), το οποίο στα πλαίσια του προγράμματος «Ενίσχυση Μεταδιδακτόρων ερευνητών/ερευνητριών - Β Κύκλος» προσέφερε πολύτιμη οικονομική υποστήριξη για την υλοποίηση της μεταδιδακτορικής έρευνας.

Τέλος, στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το ιατρικό, νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό της Μονάδας Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής για τη στήριξη τους και την άψογη συνεργασία μας.

1.	Περίληψη.....	9
2.	Εισαγωγή–Επιστημονικό υπόβαθρο–Σημασία της έρευνας.....	11
3.	Προοπτική μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και αρτηριακή υπέρταση.....	23
4.	Επεμβατικό– Παρεμβατικό σκέλος της μελέτης– Κλινική μελέτη.....	28
5.	Δημοσιευμένα αποτελέσματα.....	37
6.	Δημοσιεύσεις στα πλαίσια της μεταδιδακτορικής έρευνας.....	47
7.	Βιβλιογραφία.....	50
8.	Έντυπο συγκατάθεσης ασθενούς.....	58
9.	Ανάτυπα Δημοσιεύσεων.....	63

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι η συχνότερη συννοσηρότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) και ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης αρρυθμίας, ενώ υπάρχουν δεδομένα που σχετίζουν την αυξημένη ΑΠ με υποτροπές της αρρυθμίας καθώς και με αύξηση του συνολικού φορτίου αυτής [Atrial Fibrillation burden]. Η αντιμετώπιση της ΑΠ αποτελεί μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, καθώς παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, για ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση της ΑΠ (ανθεκτική υπέρταση).

Η μεταδιδακτορική έρευνα σχεδιάστηκε ώστε να έχει δύο σκέλη. Το πρώτο σκέλος αφορά την «Προοπτική μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και αρτηριακή υπέρταση» και το δεύτερο την πραγματοποίηση κλινικής έρευνας με θέμα «Η επίδραση της συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή». Ο σκόπος του πρώτου σκέλους ήταν η καταγραφή της διαχείρισης ασθενών με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), καθώς και η προοπτική παρακολούθηση αυτών των ασθενών για διάστημα δύο ετών από τη στιγμή της ένταξής τους στη μελέτη. Πληθυσμό της μελέτης απετέλεσε το σύνολο των ασθενών με διαγνωσμένη κολπική μαρμαρυγή και αρτηριακή υπέρταση, που παρακολουθούνταν στα ιατρεία της Μονάδας Υπέρτασης της 1^{ης} Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ.

Σκοπός του δεύτερου σκέλους της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η διαδερμική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού (χωρίς συνοδό κατάλυση των πνευμονικών φλεβών) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και συνοδό συμπτωματική παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, με στόχο να δειχθεί εάν υπάρχει όφελος όσον αφορά τη συχνότητα υποτροπών της ΚΜ, το συμπτωματικό, το ασυμπτωματικό και το συνολικό φορτίο

της ΚΜ, καθώς και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η υπόθεση που σκοπεύαμε να ελεγχθεί ήταν αν η επιπρόσθετη της φαρμακευτικής αγωγής συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και συμπτωματική παροξυσμική ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή μειώνει τις υποτροπές, το συνολικό «φορτίο» (ασυμπτωματικό και συμπτωματικό), ή/και περιορίζει τα συμπτώματα της αρρυθμίας (συμπτωματικό φορτίο ΚΜ).

Λέξεις κλειδιά: Αρτηριακή Υπέρταση, Νεφρική απονεύρωση, Κολπική μαρμαρυγή

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ- ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

1.1. Αρτηριακή Υπέρταση και Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί τη συχνότερη εμμένουσα καρδιακή αρρυθμία και ανευρίσκεται στο 3% περίπου (~3%) του γενικού πληθυσμού· με το ποσοστό αυτό να διπλασιάζεται σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ)^{1, 2}. Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι η συχνότερη συννοσηρότητα σε ασθενείς με ΚΜ (~60-80% των ασθενών με ΚΜ πάσχουν από ΑΥ) και ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της αρρυθμίας¹⁻⁴. Μέχρι στιγμής, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα εάν ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΜ αυξάνει γραμμικά με την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ή εάν υπάρχει κάποιο όριο ΑΠ που πέρα από αυτό, ο κίνδυνος εκδήλωσης ΚΜ αυξάνεται σημαντικά³.

Ενδεικτικό του υπάρχοντος μέσρι στιγμής προβλήματος είναι ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) για τη διαχείριση ασθενών με ΑΥ² συνιστούν: όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς να υποβάλλονται στο ιατρείο, σε κατάσταση ηρεμίας, σε ψηλάφηση του αρτηριακού σφυγμού για να καθοριστεί ο καρδιακός ρυθμός και να αναζητηθούν αρρυθμίες όπως η ΚΜ (IC)². Η ΑΥ, ιδίως η μη επαρκώς ρυθμιζόμενη με φαρμακευτική αγωγή, αποτελεί μείζονα παράγοντα θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με ΚΜ, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει και τον αιμορραγικό κίνδυνο σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για την αρρυθμία¹. Συνεπώς, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) είναι ένας από τους κύριους στόχους, σε ασθενείς με ΚΜ, ενώ υπάρχουν δεδομένα που σχετίζουν την αυξημένη ΑΠ με υποτροπή της αρρυθμίας, καθώς και με αύξηση του συνολικού φορτίου αυτής [AtrialFibrillationburden]^{1, 2}.

1.2. Παθοφυσιολογία

Ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται στη γένεση της ΚΜ σε υπερτασικούς ασθενείς¹⁻³. Κεντρικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η αποκαλούμενη «κολπική καρδιομυοπάθεια» (atrial cardiomyopathy) που ορίζεται ως σύμπλεγμα από δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές που επάγονται, άμεσα ή έμμεσα, από την αρτηριακή υπέρταση: αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας, συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Η δομική και λειτουργική αυτή αναδιαμόρφωση του κόλπου οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της αρρυθμίας καθώς και σε αύξηση των υποτροπών και του συνολικού φορτίου αυτής (Atrial Fibrillation burden).

1.3. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης επί κολπικής μαρμαρυγής

Η μέτρηση της ΑΠ σε ασθενείς με ΚΜ αποτελεί έως σήμερα μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό^{2,3}. Παρότι, κάποιες από τις διαθέσιμες σήμερα αυτόματες συσκευές μέτρησης της ΑΠ μπορούν να ανιχνεύουν τη ΚΜ με υψηλή ευαισθησία και καλή ειδικότητα⁵, οι μετρήσεις της ΑΠ επί ΚΜ μπορεί να μην είναι ακριβείς. Στην πραγματικότητα, η αξιοπιστία στη μέτρησης της ΑΠ σε ασθενείς επί ΚΜ, ακόμα και των πιο σύγχρονων αυτόματων πιεσόμετρων, είναι περιορισμένη, κυρίως όσον αφορά τις μετρήσεις της διαστολικής ΑΠ^{2,3,5}. Για αυτό, από τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη μέτρηση της ΑΠ επί ΚΜ², προτείνονται τα αναλογικά σφυγμομανόμετρα (πιεσόμετρα).

1.4. Διαχείριση κολπικής μαρμαρυγής σε υπερτασικούς ασθενείς

1.4.1. Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης¹⁻³

Τα φάρμακα πρώτης εκλογής για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ είναι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και, πιο συγκεκριμένα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και οι αναστολείς υποδοχέων υποδοχέων αγγειοτασίνης 1/σартάνες (ΑΤ1), για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορούν να μειώσουν έναντι των ανταγωνιστών ασβεστίου τη συχνότητα εμφάνισης της ΚΜ, καθώς και να προκαλέσουν υποστροφή ενδεχόμενης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Στην περίπτωση της μόνιμης ΚΜ, οι β-αναστολείς, καθώς και οι μη-διυδροπυριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου (αντενδείκνυνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο του 40%) μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας όσο και για τη ρύθμιση της ΑΠ.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση των αντιϋπερτασικών φαρμάκων απαιτεί τακτική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας, καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη βέλτιστη τιμή της ΑΠ, με χαμηλές τιμές (συστολική ΑΠ <120 mmHg) να σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της αρρυθμίας.

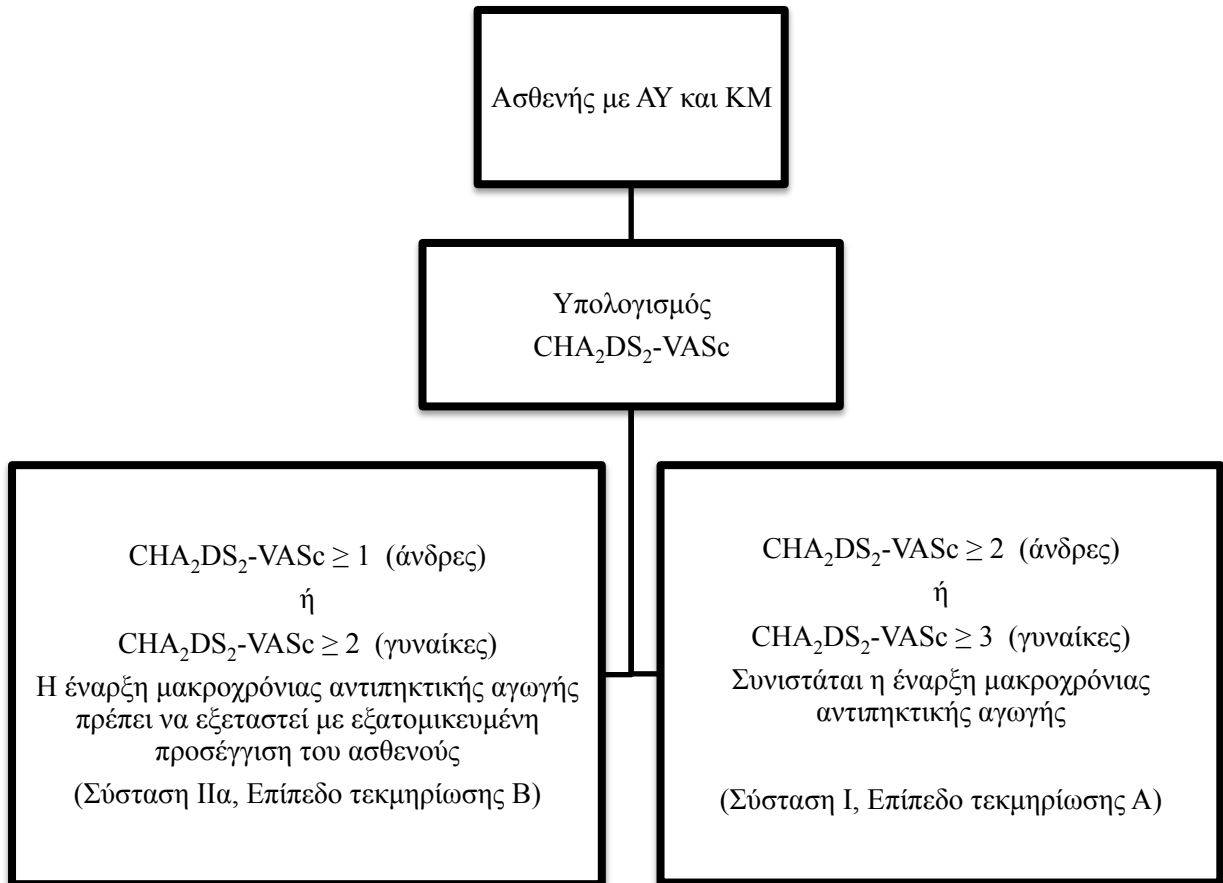
1.4.2. Διαχείριση θρομβοεμβολικού κινδύνου^{1,2}

Η ΑΥ αυξάνει ταυτόχρονα τον αιμορραγικό και θρομβοεμβολικό κίνδυνο του ασθενούς με ΚΜ, ενώ η αρρυθμιστή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) συνδέεται και με αύξηση των

υποτροπών της αρρυθμίας. Συνεπώς, η αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της ΚΜ. Ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή λόγω ΚΜ, η επίτευξη ΑΠ <140/90 mmHg κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας, με στόχο επίπεδα ΑΠ <130/80 mmHg. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχουν ακόμη

διευκρινιστεί τα βέλτιστα επίπεδα της ΑΠ σε ασθενείς με ΚΜ για την αποτελεσματικότερη μείωση του θρομβοεμβολικού και αιμορραγικού κινδύνου.

Στην πραγματικότητα, σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ΚΜ και ΑΥ πρέπει να εξεταστεί η έναρξη μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής καθώς διατρέχουν, σύμφωνα με τη κλίμακα CHA₂DS₂-VASc¹, αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο (CHA₂DS₂-VASc ≥ 1) (IIA)¹. με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά να προτιμώνται έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ¹ λόγω του καλύτερου προφίλ ασφάλειας όσον αφορά τις ενδοκράνιες αιμορραγίες (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1. Διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και κοιλιακή μαρμαρυγή βάσει των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών^{1,2}.

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση; ΚΜ: Κοιλιακή Μαρμαρυγή

Η ύπαρξη αρρυθμιστής ΑΠ δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Είναι σαφές, βέβαια, ότι ύπαρξη επιμένουσας αρρυθμιστής ΑΠ, σε επίπεδα συστολικής ΑΠ>180 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ>100 mmHg, αυξάνουν σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο (για αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία η ενημέρωση του ασθενούς). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται με προσοχή και με ταυτόχρονη ρύθμιση της ΑΠ, καθώς και με τροποποίηση των επιμέρους παραγόντων αιμορραγικού κινδύνου. Επίσης, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΠ συστήνουν σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών έναρξη θεραπείας επί

συστολικής ΑΠ>160 mmHg. Παρόλα αυτά, στην περίπτωση των ασθενών με ΚΜ υπό αντιπηκτική αγωγή, το όριο αυτό θεωρείται ιδιαίτερα υψηλό, και επίπεδα ΑΠ <140/90 mmHg κρίνεται σκόπιμο να επιτευχθούν.

1.4.3. Η επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) παίζει κυρίαρχο ρόλο τόσο στην ΑΠ^{2, 6-8} όσο και στην ΚΜ⁹. Πιο συγκεκριμένα, η συμπαθητική διέγερση μέσω μηχανισμών, όπως, π.χ., έκκριση ρενίνης, συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ΑΠ, ενώ στη ΚΜ συνδέεται με την εκδήλωση αυτής καθαυτής της αρρυθμίας^{9, 10}. πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού ΑΝΣ ίσως ευθύνεται για την «αντίληψη» των επεισοδίων από τον ασθενή (συμπτωματικά επεισόδια ΚΜ)⁹. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό (ίσως να βάλεις τη λέξη κατανοητό εδώ) ότι ο περιορισμός της συμπαθητικής διέγερσης θα μπορούσε να έχει σημαντική επίδραση τόσο στον έλεγχο της ΑΠ όσο και στον περιορισμό του συνολικού «φορτίου» της αρρυθμίας (ιδιαίτερα της συμπτωματικής ΚΜ).

Η αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης αποτελεί μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό². Είναι ενδεικτικό ότι κλινικά ευρήματα δείχνουν πως, παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, σε σημαντικό ποσοστό ασθενών αποτυγχάνει η προσπάθεια ρύθμισης της ΑΠ, γεγονός που οφείλεται στη φύση της ΑΠ αυτής καθαυτής ή σε μη συμμόρφωση του ασθενούς με τη θεραπεία είτε σε διακοπή αυτής λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών· για την αντιμετώπιση των περιπτώσεων εγγενούς αιτιολογίας αποτυχίας της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΑΥ έχουν αναπτυχθεί νεότερες εναλλακτικές επεμβατικές τεχνικές με την προσδοκία να καλύψουν τις περιπτώσεις στις οποίες τα κλασικά μέσα αποτυγχάνουν στη θεραπεία της ΑΥ^{2, 6, 11}.

Η διαδερμική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού ή απλούστερα η απονεύρωση του νεφρού [renal sympathetic denervation or renal denervation (RDN)] είναι μια εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης της μη ελεγχόμενης ΑΠ (ανθεκτικής υπέρτασης). Πρόκειται για μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδο που συνίσταται σε ενδοαυλική κατάλυση των νεφρικών συμπαθητικών νεύρων που πορεύονται στο τοίχωμα των νεφρικών αρτηριών, με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων, υπερήχων ή με περιαγγειακή ένεση νευροτοξικών παραγόντων, όπως το αλκοόλ^{2, 12}.

Παρά την αρχική σύσταση από τις κατευθυντήριες οδηγίες για μη χρησιμοποίηση της νεφρικής απονεύρωσης στην καθημέρα κλινική πράξη (III^B)², τα δεδομένα από πρόσφατες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες (SPYRAL HTN-OFF MED¹³, SPYRAL HTN-ON MED¹⁴, RADIANCE-HTN SOLO¹⁵) ανέδειξαν αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεθόδου, και οδήγησαν την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης στην έκδοση αναθεωρημένων θέσεων (position paper)¹⁶ όσον αφορά το ρόλο της απονεύρωσης του νεφρού στη διαχείριση ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Παρόλα αυτά, λόγω του μικρού διαστήματος παρακολούθησης των ασθενών που εντάχθηκαν στις πιο πάνω μελέτες, ερωτήματα εγείρονται για τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου, καθώς και για το βέλτιστο μέσο εφαρμογής αυτής (ραδιοσυχνότητες, υπερήχοι)¹⁶. Ενδεικτικά, οι Fengler και συν¹⁷, με τη μελέτη RADIOSOUND-HTN¹⁷, έδειξαν ότι η RDN με χρήση υπερήχων υπερέχει στη μείωση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) έναντι της χρήσης ραδιοσυχνοτήτων στις κύριες νεφρικές αρτηρίες ή/και στους κλάδους αυτών (Μέση μείωση ΣΑΠ: 13.2 mmHg vs 8.3 mmHg vs 6.5 mmHg; p<0.05). Παρόλα αυτά, το ποσοστό ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε σημαντική μείωση της ΣΑΠ (≥ 5 mmHg) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών νεφρικής απονεύρωσης (p=0.77), γεγονός που υποδηλώνει ότι, ανεξαρτήτως τεχνικής, η μείωση της ΑΠ σε κάθε σκέλος της μελέτης ήταν σημαντική. Αναμφίβολα, τα ελπιδοφόρα αυτά αποτελέσματα είναι σημαντικά και δείχνουν ότι η

επεμβατική αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΑΥ με συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού μπορεί να αποτελέσει μια αξιόπιστη και ασφαλή¹⁸ θεραπευτική επιλογή στο εγγύς μέλλον¹⁶.

Δεδομένα από μελέτες έχουν δείξει, επίσης, ότι η απονεύρωση του νεφρού με/ή χωρίς την κατάλυση των πνευμονικών φλεβών έχει θετική επίδραση και σε ασθενείς με παροξυσμική ή επιμένουσα ΚΜ, καθώς συνδέεται με μείωση του «φορτίου» της αρρυθμίας και περιορισμό των συμπτωμάτων αυτής^{8, 19-21}. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα αυτά ως επί το πλείστον προέρχονται από μικρές προοπτικές μελέτες.

Η μείωση του «φορτίου» της αρρυθμίας, ειδικά του συμπτωματικού «φορτίου», φαίνεται πως έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία²¹. Άλλωστε, παρότι ορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η κατάλυση των πνευμονικών φλεβών μπορεί να έχει ιδιαίτερα κλινικά οφέλη ακόμα και σε ασθενείς με ΚΜ και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω μείωσης του «φορτίου» της αρρυθμίας (CASTLE-AFstudy²²), κύρια ένδειξη τη επεμβατικής αυτής αντιμετώπισης της αρρυθμίας εξακολουθεί να είναι ο περιορισμός των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΚΜ¹ και όχι η μείωση του συνολικού φορτίου αυτής καθώς και της ολικής θνητότητας. Είναι ενδεικτικό, επίσης, το γεγονός ότι στη μελέτη CABANA²³ η κατάλυση των πνευμονικών φλεβών σε ασθενείς με ΚΜ (παροξυσμική ΚΜ, επιμένουσα ΚΜ, μακράς διάρκειας επιμένουσα ΚΜ) δεν αποδείχθηκε ανώτερη της φαρμακευτικής αντιαρρυθμικής αγωγής όσον αφορά τη νοσηρότητα και την καρδιαγγειακή θνητότητα στη πενταετία²⁴.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη σχετικά με τη χρήση της απονεύρωσης νεφρού στην κοιλιακή μαρμαρυγή δημοσιεύτηκε το 2012 από τους Pokushalov και συν¹⁹. Σε αυτή τη μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 27 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (θεραπεία με τρεις αντιυπερτασικούς παράγοντες και ΣΑΠ>160mmHg) και συμπτωματική παροξυσμική ή επιμένουσα ΚΜ ανθεκτική σε ≥ 2 αντιαρρυθμικά φάρμακα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα ασθενών με κατάλυση πνευμονικών φλεβών (n=14 ασθενείς), και σε ομάδα ασθενών με κατάλυση των πνευμονικών φλεβών και συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών

(n=13), και παρακολουθήθηκαν για διάστημα ≥ 1 έτος. Στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης, σημαντική μείωση καταγράφηκε τόσο στη ΣΑΠ (από 181 ± 7 σε 156 ± 5 mmHg, $p < 0.001$) όσο και στη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) (από 97 ± 6 σε 87 ± 4 mmHg, $p < 0.001$). αυτό, όμως, μόνο στην ομάδα των ασθενών στους οποίους έγινε επιπλέον απονεύρωση του νεφρού. Όσον αφορά την ΚΜ, το 69% (9/13) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε συνδυασμό κατάλυσης πνευμονικών φλεβών και απονεύρωσης νεφρού θεωρήθηκαν ελεύθεροι ΚΜ, έναντι του 29 % των ασθενών (4/14) που υποβλήθηκαν μόνο σε κατάλυση πνευμονικών φλεβών ($p < 0.033$). Το αδύναμο σημείο αυτής της μελέτης είναι η χρήση 24h-holter καταγραφέα καρδιακού ρυθμού στους 3, 6, 9 και 12 μήνες του διαστήματος παρακολούθησης μετά τις επεμβάσεις για τον αποκλεισμό υποτροπής της ΚΜ. Η σποραδική εμφάνιση της αρρυθμίας (παροξυσμική ΚΜ) σε συνδυασμό με το ποικίλο κλινικό της «προφίλ» (συμπτωματικά, ασυμπτωματικά, ασυμπτωματικά–συμπτωματικά επεισόδια)⁹ καθώς και η απουσία συμπτωμάτων στις περισσότερες περιπτώσεις¹, ειδικά στους γηριατρικούς ασθενείς, καθιστούν τη διακοπτόμενη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού μη αξιόπιστο δείκτη για την εκτίμηση των υποτροπών της αρρυθμίας καθώς και του συνολικού φορτίου αυτής²⁵, γιατί έχει βρεθεί ότι τα ασυμπτωματικά επεισόδια ΚΜ είναι 12 φορές περισσότερα από τα συμπτωματικά, ακόμα και σε ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ΚΜ²⁶. Συνεπώς, στη μελέτη των Pokushalon και συν¹⁹, «σιωπηρές» (ασυμπτωματικές) υποτροπές της αρρυθμίας δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Σήμερα, η συνεχής μακροχρόνια παρακολούθηση καθώς και η απομακρυσμένη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού έχουν καταστεί εφικτές με τη χρήση υποδόρια εμφυτεύσιμων καταγραφών καρδιακού ρυθμού [Implantable Loop Recorders (ILRs)]²⁷. Οι ILRs, είναι μικρές, υποδόρια εμφυτευμένες συσκευές²⁸ που είναι σε θέση να ανιχνεύουν (με υψηλή ευαισθησία (96,1-100%) και καλή ειδικότητα (67-85,4%)^{29, 30}) και να αποθηκεύουν επεισόδια ΚΜ που διαρκούν ≥ 2 λεπτά, για μια περίοδο έως τρία έτη από τη στιγμή της

εμφύτευσης²⁸.

Οι ILRs έχουν τη δυνατότητα να καταγράφουν τις υποτροπές και το συνολικό φορτίο της ΚΜ, καθώς και να αποθηκεύουν ένα σταθερό αριθμό ΗΚΓ. Οι ILRs είναι, επίσης, σε θέση να μεταδίδουν από απόσταση τα δεδομένα της συσκευής στο θεράποντα ιατρό για αξιολόγηση²⁸. Οι αλγόριθμοι ανίχνευσης της ΚΜ έχουν αναπτυχθεί με τη χρησιμοποίηση ένας αυτόματου αλγορίθμου βασισμένου στο πρότυπο της μεταβλητότητας του διαστήματος του κύματος R (RR διάστημα) εντός του χρονικού διαστήματος των 2 λεπτών^{9, 28, 31}. Οι σύγχρονοι προηγμένοι αλγόριθμοι, μάλιστα, έχουν προσθέσει τη δυνατότητα ανίχνευσης κυμάτων P για να βελτιώσουν την ειδικότητα στην ανίχνευση της αρρυθμίας^{28, 32}. Οι ενδείξεις για τη χρήση των ILRs στην τρέχουσα κλινική πρακτική περιλαμβάνουν διερεύνηση αισθήματος παλμών, συγκοπής, και διαχείριση της ΚΜ. Όσον αφορά τη διαχείριση της ΚΜ, οι ILRs έχουν μελετηθεί για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού στη ΚΜ, και πιο συγκεκριμένα: α) σε στρατηγικές ελέγχου του καρδιακού ρυθμού, β) για παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού μετά από κατάλυση πνευμονικών φλεβών, γ) για ανίχνευση υποκλινικής ΚΜ μετά από κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και δ) σε στρατηγικές εξατομικευμένης διακοπτόμενης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ²⁷.

Η χρήση των υποδόριων καταγραφών καρδιακού ρυθμού έχει συνεισφέρει και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών σε ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ή επιμένουσα ΚΜ. Οι Romanov και συν³³ τυχαιοποίησαν 86 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και συμπτωματική παροξυσμική ΚΜ σε: α) ασθενείς με κατάλυση των πνευμονικών φλεβών και νεφρική απονεύρωση (n=43), και β) σε ασθενείς με κατάλυση των πνευμονικών φλεβών χωρίς απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών (n=43), τους οποίους παρακολούθησαν για διάστημα 12 μηνών με εμφυτεύσιμο καταγραφέα καρδιακού ρυθμού για υποτροπές της αρρυθμίας. Σε αυτή τη μελέτη καταδείχθηκε, για

πρώτη φορά η επίδραση της απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών στο συνολικό φορτίο της αρρυθμίας, καθώς και η επίδραση των μεταβολών της μέσης ΑΠ σε αυτό. Πιο συγκεκριμένα, η επιπρόσθετη (της κατάλυσης των πνευμονικών φλεβών) απονεύρωση του νεφρού μείωσε σημαντικά το μέσο φορτίο ΚΜ [2.43 (95% CI: 1.76-3.09)% έναντι 6.95 (95% CI: 5.44-8.45)%] καθώς και τη μέση ΑΠ [104 (95% CI: 103-106) mm Hg έναντι 112 (95% CI: 110-113) mm Hg]. Το σημαντικότερο, όμως, ίσως εύρημα αποτελεί η συσχέτιση της μείωσης της μέσης ΑΠ με τη συνοδό μείωση του φορτίου της ΚΜ. Η μείωση κατά 5-10mm Hg της μέσης ΑΠ συνοδεύτηκε από μείωση κατά 7,0% της μέσου φορτίου ΚΜ, ενώ μεγαλύτερη μείωση (έως 20 mm Hg) σχετίστηκε με 17,7% χαμηλότερο μέσο φορτίο της αρρυθμίας.

Παρόλα αυτά, και σε όλες τις παραπάνω τυχαιοποιημένες μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ΚΜ, η συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στην κατάλυση των πνευμονικών φλεβών. Γεννιέται όμως το ερώτημα αν θα μπορούσε η συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού, αυτή καθαυτή, να περιορίσει τα συμπτώματα της ΚΜ και να μειώσει το φορτίο της αρρυθμίας;

Στη μελέτη AFFORD²¹, που συμπεριέλαβε 20 ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ή επιμένουσα ΚΜ και υπέρταση, η συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού χωρίς συνοδό κατάλυση των νεφρικών φλεβών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ημερήσιου φορτίου της ΚΜ (λεπτά/ημέρα), καθώς και θετική επίδραση στη ποιότητα ζωής των ασθενών. Μέχρι στιγμής, αυτή είναι η μοναδική δημοσιευμένη μελέτη που δείχνει ότι και μόνη της η απονεύρωση του νεφρού (χωρίς κατάλυση των πνευμονικών φλεβών) μπορεί να επιδράσει θετικά στη διαχείριση της ΚΜ, μειώνοντας το ημερήσιο φορτίο της. Το δυνατό στοιχείο της μελέτης αυτής είναι ότι η παρακολούθηση των υποτροπών της ΚΜ έγινε μέσω εμφυτεύσιμων καταγραφών καρδιακού ρυθμού (ILRs), δίνοντας τη δυνατότητα για καταγραφή του συνόλου των συμπτωματικών και ασυμπτωματικών επεισοδίων της

αρρυθμίας. Από την άλλη πλευρά, οι ILRs τοποθετήθηκαν 3 μήνες πριν τη διενέργεια της απονεύρωσης του νεφρού, ενώ το διάστημα παρακολούθησης ορίστηκε στους 12 μήνες μετά τη νεφρική απονεύρωση. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι οι Feyz και συν²¹ συνέκριναν το φορτίο και τις υποτροπές της αρρυθμίας, καθώς και τη μεταβολή στην ποιότητα ζωής των ασθενών 3 μήνες πριν τη νεφρική απονεύρωση και 12 μήνες μετά. Το διάστημα των τριών μηνών παρακολούθησης πριν την απονεύρωση του νεφρού, θα μπορούσε να μην είναι αντιπροσωπευτικό του πραγματικού φορτίου της αρρυθμίας, καθώς ειδικά στη παροξυσμική ΚΜ τα επεισόδια εμφανίζονται σποραδικά και η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού για ένα σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα μπορεί είτε να υποεκτιμήσει είτε να υπερεκτιμήσει το συνολικό της φορτίο.

Τα δεδομένα, επομένως, για την επίδραση αυτής καθαυτής της συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού (χωρίς κατάλυση πνευμονικών φλεβών) στη ΚΜ είναι ελλιπή. Στην πραγματικότητα, δεν υπάρχει έως τώρα τυχαίοποιημένη μελέτη που να δείχνει ότι η απονεύρωση του νεφρού μειώνει τις υποτροπές της αρρυθμίας, το συμπτωματικό/ ασυμπτωματικό φορτίο της αρρυθμίας, καθώς και το συνολικό φορτίο αυτής. Επιπρόσθετα, είναι αδιευκρίνιστο, επιπλέον, αν η μείωση των υποτροπών και του φορτίου της ΚΜ μετά από συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού οφείλεται στην επακόλουθη μείωση της ΑΠ (ΣΑΠ, ΔΑΠ ή μέσης ΑΠ) ή σε αυτή καθαυτή τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Τέλος, οι έως τώρα μελέτες αξιολόγησαν το συνολικό φορτίο της ΚΜ, ενώ το συμπτωματικό φορτίο της ΚΜ αξιολογήθηκε έμμεσα μέσω ερωτηματολογίων ποιότητας ζωής. Αντίθετα, οι σύγχρονοι υποδόριοι καταγραφείς ρυθμού δίνουν τη δυνατότητα υποβοήθησης του ασθενούς από συσκευές για τη μέτρηση τόσο του συνολικού όσο και του συμπτωματικού φορτίου της αρρυθμίας, το οποίο αποτελεί και ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση των συμπτωμάτων της αρρυθμίας.

2. ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

2.1. Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή της διαχείρισης ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και κοιλιακή μαρμαρυγή, καθώς και η προοπτική παρακολούθηση αυτών για διάστημα δύο ετών από τη στιγμή της ενταξής τους στη μελέτη. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί σε ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου $CHA_2DS_2-VASc=1$ και $CHA_2DS_2-VASc=2$, για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, καθώς το όφελος της αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτή την υποομάδα ασθενών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί².

2.2. Υπόθεση

Η ύπαρξη της αρτηριακής υπέρτασης επηρεάζει τη διαχείριση ασθενών με ΚΜ. Οι υπερτασικοί ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου ωφελούνται από την αντιπηκτική αγωγή.

2.3. Υλικό και Μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη είναι μια προοπτική μονοκεντρική μελέτη, η οποία θα γίνει στη Μονάδα Υπέρτασης “ESH Excellence Centre” της 1^{ης} Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο». Πληθυσμό της μελέτης θα αποτελέσει το σύνολο των ασθενών με διαγνωσμένη κοιλιακή μαρμαρυγή και αρτηριακή υπέρταση, που παρακολουθούνται στα ιατρεία της Μονάδας Υπέρτασης. Η θεραπεία των ασθενών θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με

τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες^{1,2}. Οι ασθενείς θα παρακολουθηθούν για διάστημα δύο ετών από τη στιγμή της ένταξής τους στη μελέτη. Οι επισκέψεις παρακολούθησης (follow-up) θα προγραμματιστούν για: τον πρώτο μήνα, τον τέταρτο μήνα, και ανά τέσσερις μήνες στη συνέχεια, καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (1^{ος}, 4^{ος}, 8^{ος}, 12^{ος}, 16^{ος}, 20^{ος}, 24^{ος} μήνας). Σε κάθε επίσκεψη των ασθενών θα πραγματοποιείται κλινική εξέταση καθώς και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Η παρακολούθηση θα γίνεται από τους συμμετέχοντες στη μελέτη ερευνητές. Οι συμμετέχοντες ερευνητές θα είναι οι μόνοι που θα έχουν πρόσβαση στα δεδομένα των ασθενών. Οι ασθενείς θα υποβληθούν επίσης σε Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο κατά την ένταξή τους, τον πρώτο χρόνο, και στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης (δύο έτη). Πιθανές επιπλοκές σχετιζόμενες με την αρτηριακή πίεση, τη θεραπεία ή τη ΚΜ θα καταγράφονται σε κάθε επίσκεψη. Ο ασθενής θα είναι ελεύθερος να αποχωρήσει από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή εκφράσει επιθυμία, χωρίς αυτό να επιφέρει κάποια μεταβολή στη θεραπευτική του προσέγγιση.

2.4. Επιμέρους Ερευνητικά ερωτήματα

2.4.1. Είναι η αντιπηκτική αγωγή οφέλιμη σε υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου με κολπική μαρμαρυγή³⁴;

Οι ασθενείς θα εξεταστούν χωρισμένοι σε δύο ομάδες:

Ομάδα Α: Υπερτασικοί ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου $CHA_2DS_2-VASc= 1$ και $CHA_2DS_2-VASc= 2$, για άνδρες και γυναίκες υπό αντιπηκτική αγωγή, αντίστοιχα

Ομάδα Β: Υπερτασικοί ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χαμηλού θρομβοεμβολικού κίνδυνου $CHA_2DS_2-VASc= 1$ και $CHA_2DS_2-VASc= 2$, για άνδρες και γυναίκες χωρίς αντιπηκτική αγωγή, αντίστοιχα.

Η αντιπηκτική αγωγή θα χορηγείται σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού και την απόφαση μετά ενημέρωση του ίδιου του ασθενούς.

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία:

1. Η εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ή συστηματικής θρομβοεμβολής στο διάστημα παρακολούθησης.
2. Η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας* κατά το διάστημα παρακολούθησης.

*Ως μείζων αιμορραγία ορίζεται η μείωση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 20 g/l, ή/και μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος, ή/και συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:

1. Η εμφάνιση ελάσσονος αιμορραγίας (αιμορραγία που δεν πληροί τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί μείζων) κατά το διάστημα παρακολούθησης
2. Η ολική θνητότητα από κάθε αιτία στο διάστημα παρακολούθησης
3. Η εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ στο διάστημα παρακολούθησης
4. Η εμφάνιση συστηματικής θρομβοεμβολής στο διάστημα παρακολούθησης
5. Η εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στο διάστημα παρακολούθησης
6. Η εμφάνιση παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ στο διάστημα παρακολούθησης.

2.4.2. Ο τόνος του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος επηρεάζει την αντίληψη των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής από τον ασθενή;

Θα εξεταστούν δύο ομάδες ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή:

Ομάδα Α: Υπερταστικοί ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή που αναφέρουν συμπτώματα σχετιζόμενα με την αρρυθμία, πχ., αίσθημα παλμών, ζάλη, αίσθημα λιποθυμίας (συμπτωματικοί ασθενείς).

Ομάδα Β: Υπερταστικοί ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή που δεν αναφέρουν συμπτώματα σχετιζόμενα με την αρρυθμία (ασυμπτωματικοί ασθενείς).

Οι ασθενείς θα υποβληθούν σε εκτίμηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος με τη μέθοδο της μικρονευρογραφίας [Muscle Sympathetic Nerve Activity (MSNA)]. Η μικρονευρογραφία αποτελεί μια αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η μέθοδος πραγματοποιείται με εξέταση του περονιαίου νεύρου. Αρχικά, εντοπίζεται το περονιαίο νεύρο μέσω διαδερμικής διέγερσης στην περιοχή της κεφαλής της περόνης με καθετήρα συνδεδεμένο με ειδικό διεγέρτη. Στη συνέχεια ένα ηλεκτρόδιο από βολφράμιο εισάγεται στο περονιαίο νεύρο διαδερμικά, και χρησιμοποιείται ηλεκτρική διέγερση προκειμένου να εντοπιστεί μια μυική δεσμίδα. Ένα δεύτερο ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετείται σε απόσταση 1 ± 3 εκ. από το πρώτο. Μικροχειρισμοί του πρώτου ηλεκτροδίου γίνονται έως ότου καταγραφούν αυτόματα δυναμικά. Το σήμα από το νεύρο ενισχύεται, ενσωματώνεται σε έναν αναλυτή και εν τέλει αναγνωρίζεται από τη μορφολογία του και από τη σχέση του με τα κύμματα R στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η μέτρηση της μικρονευρογραφίας προκύπτει ως η συχνότητα ριπών (αριθμός ριπών/λεπτό) ή ως αριθμός ριπών ανά 100 σφύξεις.

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία:

1. Η διαφορά της μέτρησης μέσω μικρονευρογραφίας (αριθμός ριπών) σε απόλυτο αριθμό μεταξύ ασυμπτωματικών και συμπτωματικών ασθενών.
2. Η ποσοστιαία διαφορά της μέτρησης μέσω μικρονευρογραφίας (αριθμός ριπών) μεταξύ ασυμπτωματικών και συμπτωματικών ασθενών.

Δευτερεύοντα καταλυτικά σημεία:

1. Η διαφορά της μέτρησης μέσω μικρονευρογραφίας (αριθμός ριπών) σε απόλυτο αριθμό, με βάση το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης (μέτρηση ιατρού), μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.
2. Η ποσοστιαία διαφορά της μέτρησης μέσω μικρονευρογραφίας (αριθμός ριπών), με βάση το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης (μέτρηση ιατρού), μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.

3. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟ-ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

«Η επίδραση της Συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή»

“Effect of Renal Denervation on Atrial Fibrillation (ERDAF)”

Clinical Trials.gov Identifier: NCT04055285

3.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η διαδερμική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού (χωρίς συνοδό κατάλυση των πνευμονικών φλεβών) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και συνοδό συμπτωματική παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, με στόχο να δειχθεί εάν υπάρχει όφελος ως προς τη συχνότητα υποτροπών της ΚΜ, το συμπτωματικό, το ασυμπτωματικό και το συνολικό φορτίο της ΚΜ, καθώς και ως προς τον έλεγχο της ΑΠ.

3.2. Υπόθεση

Η επιπρόσθετη στη φαρμακευτική αγωγή συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και συμπτωματική παροξυσμική ή επιμένουσα κολπική μαρμαρυγή μειώνει τις υποτροπές, το συνολικό «φορτίο» (ασυμπτωματικό/συμπτωματικό) και περιορίζει τα συμπτώματα της αρρυθμίας (συμπτωματικό φορτίο ΚΜ).

3.3. Υλικό και Μέθοδοι

Η μελέτη ERDAF (Effect of Renal Denervation on Atrial Fibrillation) είναι μια τυχαιοποιημένη μονοκεντρική μελέτη, η οποία θα γίνει στη Μονάδα Υπέρτασης “ESH Excellence Centre” της 1^{ης} Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», που αποτελεί το κέντρο αναφοράς για τη συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών στη χώρα μας.

3.3.1. Ασθενείς και μέθοδοι της μελέτης

Τριάντα (30) ασθενείς ηλικίας >18 ετών, με ανθεκτική υπέρταση ≥ 140 & $\Delta\text{ΑΠ} \geq 90$ παρά τη θεραπεία με ≥ 3 αντιϋπερτασικά φάρμακα διαφόρων κατηγοριών, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, στη μέγιστη, ανεκτή δόση από ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ή επιμένουσα ΚΜ, που θα συμπεριληφθούν στη μελέτη μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού τους ρυθμού και την εμφύτευση υποδόριου καταγραφέα καρδιακού ρυθμού (ILR). Οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν με αναλογία 1:1 σε δύο ομάδες: α) με συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών και φαρμακευτική αγωγή (n = 15) β) με συμβατική μόνο αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης με φαρμακευτική θεραπεία (n = 15) (**Εικόνα 2**). Η παροξυσμική και η επιμένουσα ΚΜ θα οριστούν σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση της ΚΜ¹. Στους ασθενείς θα χορηγηθεί συσκευή υποβοήθησης ασθενούς, με την οποία, κατόπιν εκπαίδευσης για το χειρισμό της, θα δύναται να ενεργοποιούν τον υποδόριο καταγραφέα καρδιακού ρυθμού τη στιγμή που οι ασθενείς

αισθάνονται συμπτώματα δηλωτικά της αρρυθμίας. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων της αρρυθμίας θα αξιολογηθούν με βάση την κλίμακα EHRA¹.

3.3.2. Παρακολούθηση (follow-up)

Οι ασθενείς θα παρακολουθηθούν για 18 μήνες μετά την εμφύτευση του υποδόριου καταγραφέα καρδιακού ρυθμού. Οι επισκέψεις παρακολούθησης (follow-up) θα προγραμματιστούν το πρώτο μήνα και ανά τρίμηνο μετά την εμφύτευση της συσκευής (1^{ος}, 3^{ος}, 6^{ος}, 9^{ος}, 12^{ος}, 15^{ος}, 18^{ος} μήνας). Σύνολο επισκέψεων επτά (7) μετά την ένταξη του κάθε ασθενούς στη μελέτη. Οι πρώτοι 3 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση θα εξαιρεθούν από την ανάλυσή μας (blinking period)³⁵. Σε κάθε επίσκεψη των ασθενών θα γίνεται εξαγωγή των αποθηκευμένων δεδομένων της συσκευής, καθώς και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Η παρακολούθηση θα γίνεται από τους συμμετέχοντες στη μελέτη ερευνητές, όπως προαναφέρθηκε. Οι συμμετέχοντες ερευνητές θα είναι οι μόνοι που θα έχουν πρόσβαση και στα δεδομένα των ασθενών. Κατά την ένταξη στη μελέτη, καθώς και κατά τον 6^ο, 12^ο και 18^ο μήνα, στους ασθενείς θα τοποθετείται 24ωρος καταγραφέας αρτηριακής πίεσης (24h-Holter πίεσης). Οι ασθενείς θα υποβληθούν, επίσης, σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο κατά την ένταξή τους και στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης. Πιθανές επιπλοκές σχετιζόμενες με την επέμβαση, τη θεραπεία ή την ΚΜ θα καταγράφονται σε κάθε επίσκεψη. Τονίζεται ότι ο ασθενής θα είναι ελεύθερος να αποχωρήσει από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή εκφράσει επιθυμία, χωρίς επιπτώσεις στη συμβατική θεραπευτική του αντιμετώπιση.

3.3.3. Κριτήρια αποκλεισμού

1. Ασθενείς με μόνιμη ΚΜ ή ασθενείς με μακροχρόνια επιμένουσα ΚΜ¹.

2. Ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης [glomerular filtration rate (eGFR)] <45 ml/min/1.73 m² (υπολογιζόμενο μέσω του τύπου CKD-EPI³⁶)
3. Ασθενείς με δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση
4. Ασθενείς με εγκατεστημένη ανθεκτική υπέρταση <6 μήνες
5. Ασθενείς με σοβαρή στένωση νεφρικών αρτηριών ή προηγούμενη αγγειοπλαστική νεφρικών αρτηριών
6. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν ή πρόκειται να υποβληθούν σε κατάλυση των πνευμονικών φλεβών
7. Ασθενείς με διάμετρο αριστερού κόλπου >55mm
8. Ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <35% στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα
9. Ασθενείς με αναστρέψιμα αίτια ΚΜ (πνευμονική εμβολή, οξεία στεφανιαία σύνδρομα, θυρεοτοξίκωση, κατάχρηση αλκοόλ, κτλ.)
10. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου NYHA III-IV
11. Ασθενείς με προσδόκιμο ζωής <1 έτους
12. Έγκυες γυναίκες
13. Ασθενείς που αδυνατούν να δώσουν συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη
14. Ασθενείς που δεν επιθυμούν να δώσουν γραπτή συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη

3.3.4. Κύρια καταληκτικά σημεία (endpoints)

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Η μεταβολή του συνολικού «φορτίου» της ΚΜ (συμπτωματικό και ασυμπτωματικό φορτίο) κατά τη περίοδο παρακολούθησης (3-18 μήνες μετά την ένταξη στη μελέτη)

Περίοδος παρακολούθησης: 3 μήνες μετά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη έως και 18 μήνες μετά.

«Φορτίο» ΚΜ: 1) % του χρόνου που βρίσκεται ο ασθενής σε ΚΜ κατά το διάστημα παρακολούθησης, 2) Συνολικός χρόνος (λεπτά ή ώρες) που βρίσκεται ο ασθενής σε ΚΜ κατά το διάστημα παρακολούθησης.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

1. Η μεταβολή του συμπτωματικού «φορτίου» της ΚΜ κατά τη περίοδο παρακολούθησης (3-18 μήνες μετά την ένταξη στη μελέτη).

Συμπτωματικό «Φορτίο» ΚΜ: 1) % του χρόνου που βρίσκεται ο ασθενής σε ΚΜ την οποία αντιλαμβάνεται ο ίδιος κατά το διάστημα παρακολούθησης. 2) Συνολικός χρόνος (λεπτά ή ώρες) που βρίσκεται ο ασθενής σε ΚΜ, την οποία αντιλαμβάνεται ο ίδιος κατά το διάστημα παρακολούθησης.

2. Η μεταβολή του ασυμπτωματικού «φορτίου» της ΚΜ κατά τη περίοδο παρακολούθησης (3-18 μήνες μετά την ένταξη στη μελέτη)

Ασυμπτωματικό «Φορτίο» ΚΜ: 1) % του χρόνου που βρίσκεται ο ασθενής σε ΚΜ την οποία δεν αντιλαμβάνεται ο ίδιος (σιωπηρή ΚΜ) κατά το διάστημα παρακολούθησης. 2) Συνολικός χρόνος (λεπτά ή ώρες) που βρίσκεται ο ασθενής σε ΚΜ που δεν αντιλαμβάνεται ο ίδιος (σιωπηρή ΚΜ) κατά το διάστημα παρακολούθησης.

3. Χρονικό διάστημα για την ανίχνευση του πρώτου επεισοδίου ΚΜ κατά τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης (3-18 μήνες) , με διάρκεια >2 λεπτά.

4. Χρονικό διάστημα για την ανίχνευση της πρώτης συμπτωματικής υποτροπής της αρρυθμίας κατά τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης (3-18 μήνες).

5. Μεταβολή στην αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ, ΔΑΠ, μέση ΑΠ) κατά το διάστημα της παρακολούθησης και πιο συγκεκριμένα στους 0, 6, 12 και 18 μήνες μετά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα εξεταστούν επίσης σε κάθε ομάδα:

A. Η συχνότητα υποτροπής της ΚΜ.

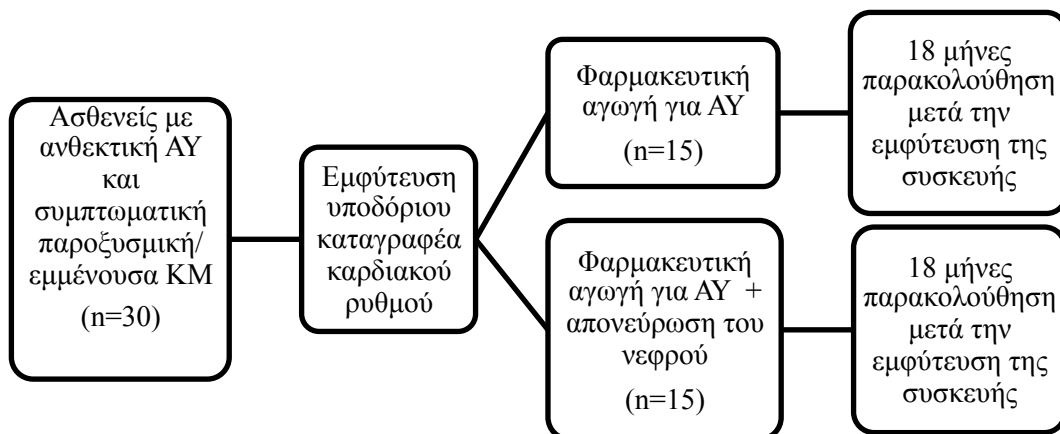
B. Η διάρκεια των επεισοδίων της ΚΜ.

Γ. Η ταξινόμηση του συμπτωματικού «προφίλ» μέσω του EHRA score.

Δ. Η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος μέσω έμμεσων δεικτών όπως η καρδιακή συχνότητα κι η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability).

3.4. Μελλοντικές Προοπτικές

Ως εκ τούτου, έχει κλινική σημασία να διερευνηθεί αν σε ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ΚΜ και ανθεκτική υπέρταση, η νεφρική απονεύρωση προσφέρει όχι μόνο μείωση της αρτηριακής πίεσης αλλά και όφελος όσον αφορά στη μείωση του φορτίου της ΚΜ, όπως και όσον αφορά στον περιορισμό των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΚΜ. Εάν τα αποτελέσματα επιβεβαιώσουν την υπόθεσή μας, τότε η νεφρική απονεύρωση μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτική υπέρταση και συμπτωματική παροξυσμική ΚΜ. Επιπλέον, η μελέτη μας θα διεγείρει το ενδιαφέρον για διενέργεια περαιτέρω μελετών σε αυτόν τον τομέα, προκειμένου για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων μας.



Εικόνα 2. Συνοπτική παρουσίαση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση; ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή

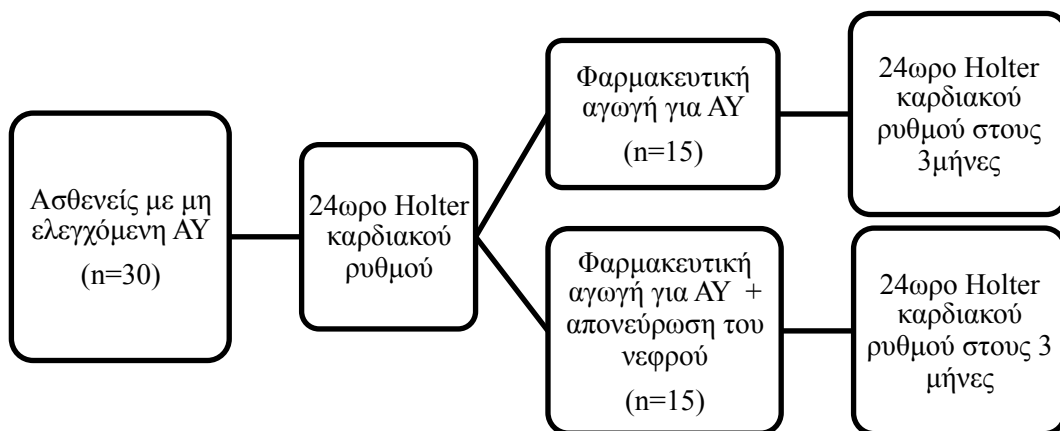
3.5. Χρονοδιάγραμμα της μελέτης

	Μήνες >								
Στάδια μελέτης	0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	
Κατασκευή ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων	✓								
Ένταξη ασθενών (30 ασθενείς)	✓	✓							
Τυχαιοποίηση ασθενών – Συμπαθητική απονεύρωση νεφρού- Εμφύτευση υποδόριου καταγραφέα ρυθμού	✓	✓							
Ηχοκαρδιογραφικές μελέτες-ΗΚΓ	✓	✓			✓	✓		✓	
Triplex νεφρικών αρτηριών	✓	✓			✓	✓		✓	
24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Επισκέψεις παρακολούθησης (Follow-up visits)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Δημοσίευση πρώτων αποτελεσμάτων						✓	✓	✓	
Τελική ανάλυση δεδομένων-Δημοσίευση								✓	

3.6. Τροποποιήσεις κλινικής έρευνας στα πλαίσια της πανδημίας COVID-19

Δεδομένων των παρουσών δυσμενών συνθηκών, λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού, η πραγματοποίηση των επεμβάσεων εμφύτευσης υποδόριων καταγραφέων καρδιακού ρυθμού [implantable loop recorders (ILR)] κρίνεται δύσκολη λόγω του φόρτου των υγειονομικών μονάδων, αλλά ταυτόχρονα και επισφαλής για τους ασθενείς καθώς παρά το ότι η εμφύτευση της συσκευής είναι ελάχιστα επεμβατική πράξη, απαιτείται έκθεση αυτών για αρκετές ώρες (έως και μια μέρα) σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Στη βάση αυτή, γίνονται αντιληπτές οι αντικειμενικές δυσκολίες που προκύπτουν στην ένταξη των ασθενών καθώς και στην τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων. Συνεπώς, αποφασίστηκε η αντικατάσταση των υποδόριων καταγραφέων καρδιακού ρυθμού με εξωτερικούς καταγραφείς ρυθμού, και πιο συγκεκριμένα Holter 24ωρης καταγραφής καρδιακού ρυθμού. Τα Holter ρυθμού θα τοποθετούνται στους ασθενείς κατά την ένταξή τους στη μελέτη, και η εξέταση θα επαναλαμβάνεται 3 μήνες μετά. Η μέθοδος αυτή, επιπλέον, μας επιτρέπει με μεγάλη ακριβεία να εκτιμήσουμε το συνολικό φορτίο της αρρυθμίας των ασθενών (το σύνολο των υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών), και όχι μόνο της κολπικής μαρμαρυγής. Στα πλαίσια αυτά, προσδίδοντας και μεγαλύτερη ευρύτητα στο αντικείμενο της μεταδιδακτορικής έρευνας, θα μελετηθεί η **«Η επίδραση της συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού στο συνολικό αρρυθμιολογικό φορτίο ασθενών με μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση» (Εικόνα 3)**. Η τροποποίηση αυτή δεν έχει επιφέρει ουσιώδη αλλαγή στο αντικείμενο της έρευνας και το σκοπό αυτής, ενώ αντίθετα θα προσφέρει μεγαλύτερη ευρύτητα (θα προτιμούσα προσωπικά τη λέξη εύρος) στο αντικείμενο της έρευνας και διευκόλυνση στην υλοποίηση αυτής (όσο το δυνατόν καλύτερη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων) στους δύσκολους καιρούς που διανύουμε.

Δυστυχώς, λόγω της απρόσμενης κατάστασης της πανδημίας του κορωνοϊού κατά τη τελευταία διετία, δεν κατέστη δυνατή η πραγματοποίηση επεμβάσεων και η πλήρης ένταξη των ασθενών στο παρεμβατικό σκέλος της μεταδιδακτορικής έρευνας (κλινική μελέτη). Σε αυτή τη βάση προγραμματίζεται όσο το δυνατόν γρηγορότερη ένταξη των ασθενών με ή/χωρίς τροποποίηση του πρωτοκόλλου σύμφωνα με τις παρούσες ανάγκες συνθήκες που γεννά η υγειονομική κατάσταση στη χώρα μας.



Εικόνα 3. Συνοπτική παρουσίαση του τροποποιημένου, λόγω της πανδημίας COVID-19, πρωτοκόλλου της μελέτης.

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

4. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Η ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΜΙΚΤΗΣ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗΣ-ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Στόχος: Η μεμονωμένη συστολική αρτηριακή υπέρταση [Isolated Systolic Hypertension (ISH)] και η μικτή συστολική-διαστολική αρτηριακή υπέρταση [Combined Hypertension (CH)] σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκρίνουμε το ρόλο της ISH και της CH στην επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) σε ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

Υλικό και Μέθοδος: Παρακολουθήσαμε 1605 ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) με συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου ≥ 140 mmHg (μέση ηλικία 58,1 έτη, 842 άνδρες, αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου BP=153/92 mmHg) για μια μέση περίοδο 8 ετών. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία ετήσια επίσκεψη στο ιατρείο, ενώ κατά την ένταξή τους υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και αιμοληψία για την εκτίμηση του μεταβολικού τους προφίλ. Κατά την ένταξή τους, οι ασθενείς με συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg και διαστολική < 90 mmHg κατηγοριοποιήθηκαν ως ασθενείς με «μεμονωμένη συστολική ΑΥ (ISH)», ενώ οι ασθενείς με συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg και διαστολική ΑΠ ≥ 90 mmHg κατηγοριοποιήθηκαν ως ασθενείς με «μικτή ΑΥ (CH)». Επιπλέον, η νεοεμφανιζόμενη ΚΜ ορίστηκε ως νοσηλεία για κολπική μαρμαρυγή ή καταγραφή κολπικής μαρμαρυγής σε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών ή καταγραφή επεισοδίου ΚΜ διάρκειας ≥ 30 min σε συσκευή Holter καρδιακού ρυθμού.

Αποτελέσματα: Η επίπτωση της νεοεμφανιζόμενης ΚΜ κατά την περίοδο παρακολούθησης ήταν 3,4% (n=55). Οι ασθενείς με ISH (n=510) σε σύγκριση με εκείνους με CH (n=1095) ήταν ηλικιακά μεγαλύτεροι (65±10 έναντι 55±11 ετών, p<0,0001), είχαν κατά την ένταξή τους μικρότερη περίμετρο μέσης (95,5±12 έναντι 98±12 cm, p<0,0001), μικρότερη συστολική ΑΠ (149±10 έναντι 155±13 mmHg, p<0,0001), και μικρότερη διαστολική ΑΠ (80±5 έναντι 98±7 mmHg, p<0,0001), ενώ δεν διέφεραν ως προς τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και τα επίπεδα λιπιδίων. Η ύπαρξη ISH (hazard ratio (HR)=4,612, p=0,013) και CH (HR=1,794, p=0,036) κατά την ένταξη των ασθενών, προέβλεπαν την ανάπτυξη νεοεμφανιζόμενης ΚΜ. Ωστόσο, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης (multivariate Cox regression analysis), η ηλικία (HR=1,078, p<0,001), ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (HR= 1,012, p=0,014), η διάμετρος του αριστερού κόλπου (HR=1,102, p<0,001) και η ISH (HR=1,551, p=0,035), αλλά όχι η CH, δείχθηκαν ότι αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΜ.

Συμπεράσματα: Σε ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση, η μεμονωμένη συστολική αρτηριακή υπέρταση, αλλά όχι η μικτή αρτηριακή υπέρταση, παρουσιάζει ανεξάρτητη προβλεπτική αξία για την εμφάνιση ΚΜ. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η μεμονωμένη συστολική αρτηριακή υπέρταση συνιστά ένα φαινότυπο υπερτασικού ασθενούς με ιδιαίτερα αυξημένο κινδύνο για την εμφάνιση της αρρυθμίας, που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, αξιολόγηση και θεραπεία.

4.2. Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΠΡΟΒΛΕΠΕΙ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Στόχος: Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί τη πιο συχνή εμμένουσα αρρυθμία ενώ η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι ένας από τους κύριους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση της αρρυθμίας. Η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση. Η πιθανή σχέση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της ΚΜ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Στη παρούσα μελέτη, μελετήσαμε τους κύριους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη ΚΜ σε άτομα με ΑΥ.

Υλικό και μέθοδος: 950 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, χωρίς ιστορικό ΚΜ (μέσος όρος ηλικίας $55,7 \pm 11$ ετών), 53,3% άνδρες, με αρτηριακή πίεση (ΑΠ) 145/92 mmHg παρακολούθηθηκαν για μια μέση περίοδο $6,4 \pm 3,3$ ετών. Στην αρχική και τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέτρηση αρτηριακής πίεσης και εργαστηριακό έλεγχο. Πραγματοποιήθηκε επίσης ΗΚΓ 12 αγωγών και διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, που συμπεριέλαβε το προσδιορισμό του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI), καθώς και του δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVI). Αρχικά, κατά την ένταξη των ασθενών, η αρτηριακή σκληρία υπολογίστηκε βάσει ταχύτητας του παλμικού κύματος (PWV). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής.

Αποτελέσματα: Το 5,1% των ασθενών (48 ασθενείς) παρουσίασαν ΚΜ κατά τη περίοδο παρακολούθησης. Η κατά την ένταξη στη μελέτη ηλικία >65 ετών (HR=2,42, 95% CI 1,11-5,25, $p=0,03$), η τιμή PWV (HR=1,21 95% CI 1,02-1,44, $p=0,01$) και η τιμή LAVI (HR=1,08, 95% CI 1,03-1,13, $p=0,006$) φαίνονταν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση ΚΜ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά, πέρα από την ηλικία και τον αυξημένο όγκο του αριστερού κόλπου, η ταχύτητα του παλμικού κύματος δείχθηκε να είναι ένας σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΜ σε υπερτασικούς ασθενείς. Συνεπώς η PWV θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο δείκτη για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σε υπερτασικούς ασθενείς.

4.3. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΜΗ-ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19

Τα από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά (NOACs) θεωρούνται η θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στη μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) και συνιστώνται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, κατά προτίμηση έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (VKAs)³⁷. Τα NOACs προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τους VKAs, στα οποία περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: σταθερή δοσολογία (έως δύο φορές την ημέρα), λιγότερες διατροφικές και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, προβλέψιμη αντιπηκτική δράση (ταχεία έναρξη και λήξη δράσης), ενώ δεν απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δράσης. Αν και τα NOACs χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με ΚΜ στην καθημερινή κλινική πρακτική, η χρήση των VKAs εξακολουθεί να είναι υψηλή, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς που ζουν σε αγροτικές περιοχές³⁸. Ορισμένοι γιατροί εξακολουθούν να διστάζουν να συνταγογραφήσουν NOACs σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (π.χ., ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με κακοήθειες, ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, κ.λπ.) που υποεκπροσωπούνται στις περισσότερες μελέτες και κυρίως στις βασικές κλινικές μελέτες των NOACs (RE-LY , ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48). Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 25 ml/min που εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault, τα δεδομένα που προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη δράση των NOACs είναι ελλιπή. Επιπρόσθετα, αυτοί οι πληθυσμοί ασθενών αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές μελέτες των NOACs. Επιπλέον, τα NOACs εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σε περιορισμένο βάθος λόγω του υψηλότερου κόστους τους, ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με VKAs για αρκετά χρόνια μπορεί να είναι επιφυλακτικοί στα νεότερα αντιπηκτικά.

Τα NOACs έχουν αποδειχθεί ότι είναι τουλάχιστον μη κατώτερα από τους VKAs σε μεγάλες κλινικές δοκιμές για τη πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού, ενώ σχετίζονται με σημαντική μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών. Πρόσφατα, το προφίλ ασφάλειας των NOACs έχει ενισχυθεί λόγω της διαθεσιμότητας παραγόντων αναστροφής της δράσης τους, οι οποίοι μπορούν να επιτύχουν ταχεία αντιστροφή της αντιπηκτικής τους δράσης³⁷. Τα γενόσημα των NOACs αναμένεται να είναι διαθέσιμα στο εγγύς μέλλον, γεγονός που θα κάνει τα NOACs πιο ελκυστικά από άποψη κόστους θεραπείας.

Από την άλλη πλευρά, οι VKAs απαιτούν συχνή παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δράσης και έχουν πολλές αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα. Επιπλέον, η χρήση των VKAs περιορίζεται από το στενό θεραπευτικό εύρος, και κατά συνέπεια, την ανάγκη συχνής παρακολούθησης και προσαρμογής της δόσης του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR 2-3 στις περισσότερες περιπτώσεις με μη βαλβιδική ΚΜ)³⁷. Οι VKAs είναι αποτελεσματικά (παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα NOACs) και σχετικά ασφαλή φάρμακα με τη προϋπόθεση ότι ο ασθενής βρίσκεται για επαρκές χρονικό διάστημα εντός θεραπευτικού εύρους [Time in Therapeutic Range (TTR)], το οποίο στην καθημερινή κλινική πρακτική αντιστοιχεί σε TTR>70% (ποσοτικοποιημένο σύμφωνα με τη μέθοδο Rosendaal ή το ποσοστό των INRs εντός του θεραπευτικού εύρους)³⁷. Ωστόσο, μόνο μια μερίδα των ασθενών καταφέρνει να επιτύχει TTR>70%, και το γεγονός αυτό σχετίζεται σημαντικά με θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά επεισόδια. TTR>70% απαιτεί συχνή παρακολούθηση INR, καλή συμμόρφωση του ασθενούς με την αντιπηκτική θεραπεία και προσαρμογή της δόσης του VKA σε περίπτωση αλλαγών στη διατροφή ή φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής και είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με VKAs.

Η πανδημία του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) είναι μια νέα πραγματικότητα στη ζωή των γιατρών και των ασθενών παγκοσμίως. Ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2, ο οποίος προκαλεί την εξαιρετικά μολυσματική ασθένεια COVID-19, έχει προκαλέσει μια πανδημία

που κατακλύζει τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Οι κυβερνήσεις πολλών χωρών έχουν υιοθετήσει πολιτικές lockdown για να ελέγξουν την εξάπλωση του νέου κορωνοϊού. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα από τη νόσο COVID-19³⁹. Επιπλέον, η ΚΜ εκδηλώνεται συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα ή/και απαίτηση για μηχανικό αερισμό^{40, 41}. Τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης εφαρμόζουν τεχνολογίες τηλεϊατρικής και εξ αποστάσεως παρακολούθησης ασθενών με χρόνιες παθήσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή προς αποφυγή των συχνών επισκέψεων ασθενών σε κέντρα υγείας ή/και νοσοκομεία⁴². Για παράδειγμα, οι Li et al.⁴³ διεξήγαγαν μια μελέτη στην Κίνα για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της απομακρυσμένης διαχείρισης της αντιπηκτικής αγωγής με NOAC (rivaroxaban) από φαρμακοποιούς για ηλικιωμένους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική ΚΜ κατά τη περίοδο της πανδημίας COVID-19. Αυτή η εξ αποστάσεως παρέμβαση υπό την επίβλεψη του φαρμακοποιού συσχετίστηκε με μείωση των επιπλοκών -μείωση των γαστρεντερικών αιμορραγιών και των δερματικών εκχυμώσεων-, καθώς και με παράταση του χρόνου που απαιτήθηκε για την πρώτη επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Αυτά είναι επιθυμητά αποτελέσματα κατά τη περίοδο της πανδημίας COVID-19, καθώς ελαχιστοποιούν την επαφή των ασθενών με τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας. Σύμφωνα με την ομάδα εργασίας για την καρδιαγγειακή θρόμβωση της Ισπανικής Καρδιολογικής Εταιρείας⁴⁴ και του NHS «Κλινικός οδηγός για τη διαχείριση των αντιπηκτικών υπηρεσιών κατά την πανδημία του κορωνοϊού», τα NOAC συνιστώνται προς ελαχιστοποίηση της ανάγκης αντιπηκτικής παρακολούθησης σε ασθενείς με ΚΜ κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19^{42, 44}. Για νοσηλευόμενους ασθενείς υπό θεραπεία με VKAs που πληρούν τις προϋποθέσεις για NOACs, συνιστάται η αλλαγή του VKA σε NOAC κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, προκειμένου να μειωθούν οι επισκέψεις σε κέντρα

υγειονομικής περίθαλψης/εξωτερικά ιατρεία για μετέπειτα παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής, οι οποίες μπορεί να εκθέσουν τους ασθενείς σε κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2⁴⁴. Τα τμήματα υγειονομικής περίθαλψης ορισμένων αυτόνομων ισπανικών κοινοτήτων (π.χ. Ανδαλουσία, Κοινότητα της Μαδρίτης, Περιφέρεια της Μούρθια) έχουν ήδη εγκρίνει αντιπηκτική αγωγή με NOACs για ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΚΜ για να αποφευχθεί η συχνή παρακολούθηση του INR, που απαιτείται κατά την έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας με VKA⁴⁴. Σε μια μικρή προοπτική μελέτη από τους Patel et al.⁴², η από του τηλεφώνου αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής σε NOAC από βαρφαρίνη αποδείχθηκε ασφαλής με καλή συμμόρφωση των ασθενών.

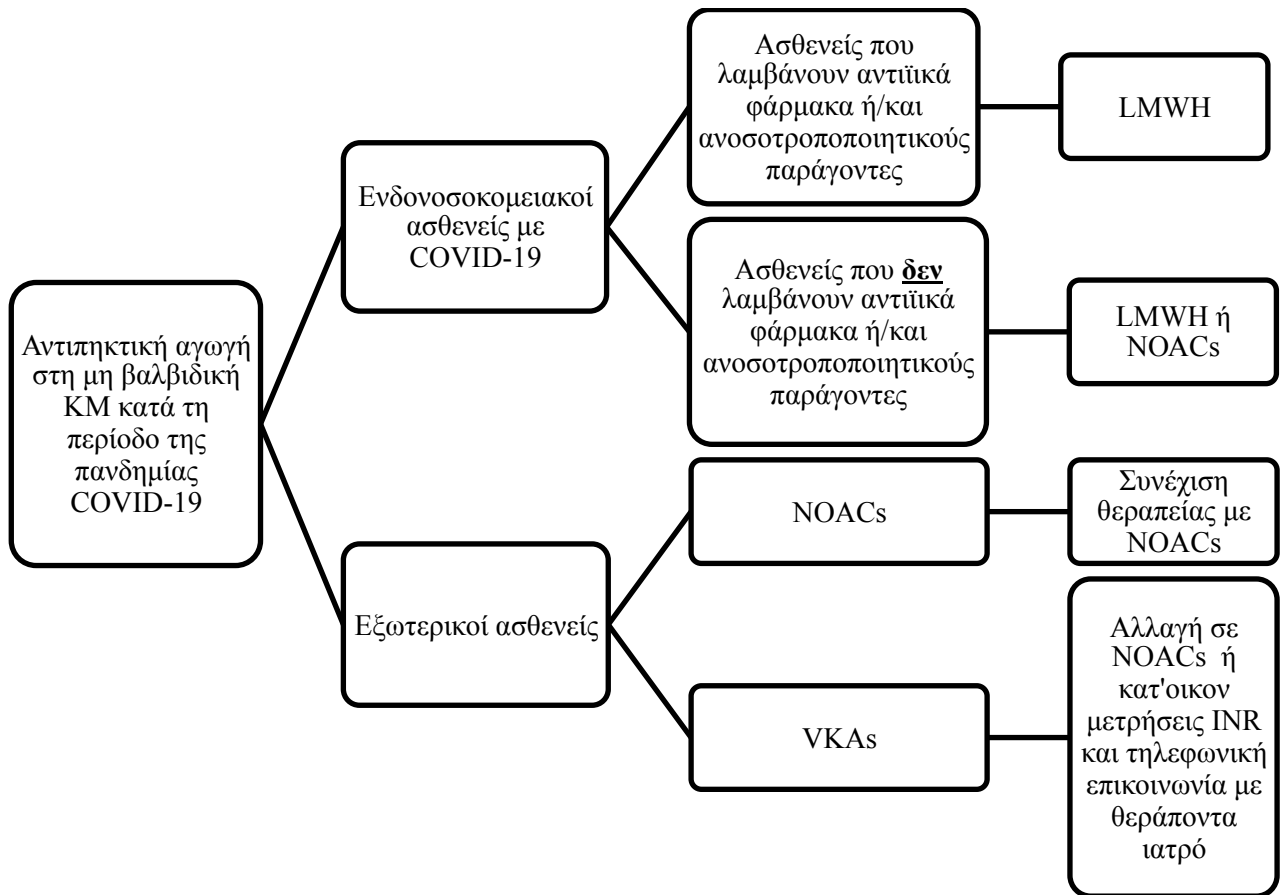
Είναι εφικτή η αντιπηκτική θεραπεία με VKAs σε ασθενείς με ΚΜ στην εποχή της πανδημίας COVID-19; Πρέπει να αντικαταστήσουμε τα VKA με NOAC στους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19; Τα VKA είναι αποτελεσματικά και φθηνά από του στόματος αντιπηκτικά, αλλά απαιτούν συχνή παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δράσης και έχουν, επίσης, στενό θεραπευτικό εύρος. Επιπλέον, το TTR του INR που καταγράφεται είναι σχετικά χαμηλό σε μελέτες (<60-70%), ιδιαίτερα σε αγροτικές και απομακρυσμένες περιοχές, εκθέτοντας έτσι τους ασθενείς σε σοβαρά θρομβοεμβολικά (INR<2) ή αιμορραγικά επεισόδια (INR>3). Κατά συνέπεια, η συχνή παρακολούθηση των VKA είναι υποχρεωτική για την αποφυγή θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβάντων, ειδικά σε ασθενείς με ασταθή INR. Χρήζει ιδιαίτερης κλινικής προσοχής το γεγονός ότι το αρχικό γράμμα «L» στη βαθμολογία HAS-BLED³⁷ (η κλίμακα HAS-BLED είναι η καλύτερα τεκμηριωμένη για την πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας) αντιπροσωπεύει ασταθή INR, που αντιστοιχεί σε ασθενή με TTR <60%. Αυτή η συνιστώσα της κλίμακας HAS-BLED αφορά μόνον ασθενείς που λαμβάνουν VKAs και, κατά συνέπεια, δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν NOACs. Αυτό είναι επίσης σημαντικό για ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα ή ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα που

υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, στους οποίους συνιστάται στενότερο θεραπευτικό εύρος INR σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (INR 2-2,5)³⁷. Η συχνή παρακολούθηση INR ισοδυναμεί με συχνές επισκέψεις σε κέντρα υγειονομικής περίθαλψης, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί στην έκθεση των ασθενών στον SARS-CoV-2, και σε ενδεχόμενη εξάπλωση της νόσου. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΚΜ είναι, ως επί το πλείστον, ηλικιωμένοι με συννοσηρότητες, που πάσχουν από υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις, οι οποίες τους καθιστούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο και επιπλοκές της COVID-19³⁹. Τέλος, οι διαταραχές πήξης που προκαλεί η νόσος COVID-19 μπορεί να μεταβάλει τα επίπεδα INR σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία με VKA.

Αν και τα NOACs φαίνονται ελκυστική επιλογή θεραπείας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, πρέπει να έχουμε πάντα κατά νου την πιθανή φαρμακολογική αλληλεπίδραση των NOAC με αντιϊικά φάρμακα και ορισμένους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες^{39, 45} που μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) μπορεί να είναι προτιμότερη⁴⁵ παρουσιάζοντας όχι μόνο λιγότερες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, αλλά και πιθανή αντιθρομβωτική, αντιφλεγμονώδη και αντική δράση επί νόσου COVID-19⁴⁶. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις σημαντικών ενδονοσοκομειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που να συνδέονται με τη συνέχιση των NOACs σε ασθενείς με COVID-19 οι οποίοι υποβάλλονται σε αντικές/ανοσοτροποποιητικές θεραπείες.

Συμπερασματικά, με βάση τα παραπάνω δεδομένα, στην εποχή της COVID-19, η αντιπηκτική θεραπεία, επί μη βαλβιδικής ΚΜ, με NOACs φαίνεται να είναι η ασφαλέστερη προσέγγιση. Τα NOACs αντενδείκνυνται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προσθετική μηχανική βαλβίδα ή μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς³⁷, περιπτώσεις στις οποίες η μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία με VKAs αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Σε αυτούς τους

ασθενείς με «βαλβιδική ΚΜ», οι κατ'οίκον μετρήσεις INR και η τηλεφωνική ενημέρωση των αποτελεσμάτων στο θεράποντα ιατρό μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για την ελαχιστοποίηση των επισκέψεων των ασθενών σε υγειονομικές μονάδες. Σε ασθενείς με «βαλβιδική ΚΜ» στους οποίους η θεραπεία με VKAs θα πρέπει να διακοπεί, συνιστάται η γεφύρωση της αντιπηκτικής αγωγής με τη χρήση θεραπευτικών δόσεων LMWH. Για ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ που λαμβάνουν VKAs και είναι κατάλληλοι για NOACs, η δυνατότητα αντικατάστασης των VKAs με NOACs θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη **(Εικόνα 4)**.



Εικόνα 4. Αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή κατά την περίοδο της πανδημίας COVID-19. ΚΜ: Κολπική μαρμαρυγή; NOACs: Από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά (μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K); VKAs: Ανταγωνιστές της βιταμίνης K; LMWH: Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους; COVID-19: Νόσος του κορωνοϊού COVID-19.

5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

1. Δημοσίευση του παρεμβατικού σκέλους του πρωτοκόλλου στο ClinicalTrials.gov
Effect of Renal Denervation on Atrial Fibrillation (ERDAF) Identifier: NCT04055285
2. Έπαινος Ερευνητικής Εργασίας/Πρωτοκόλλου στο 40^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την εργασία με τίτλο «Η επίδραση της συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού στη κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση».

Π. Παπακωνσταντίνου, Π. Ηλιάκης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης

3. Παρουσίαση διπλωματικής εργασίας στα πλαίσια του ΠΜΣ «Αρτηριακή Υπέρταση και τα συνοδά καρδιαγγειακά-νεφρικά νοσήματα»

Θέμα «Νεφρική απονεύρωση και κολπική μαρμαρυγή (ανασκόπηση)». Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Τσιούφης, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ. Βαθμός: 10/10 (Άριστα)

<https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/el/browse/2920882>

4. **Papakonstantinou PE****, Borovac JA, Gąsecka A, Bongiovanni D, Ehrlinder H, Giustozzi M, Parker WAE, Guerreiro RA. Anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation in the COVID-19 era: is it time to reconsider our therapeutic strategy? Eur J Prev Cardiol. 2021 Feb 10:zwab021. doi: 10.1093/eurjpc/zwab021. Epub ahead of print. PMID: 33564838. **[IF: 7.804]**

****corresponding author**

5. **Panteleimon Papakonstantinou**, Christina Christersson. Expanding the use of Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic mitral valve: Rivaroxaban for Valvular Heart diseases and Atrial Fibrillation Trial- RIVER trial. **A comment by the ESC Working Group on Thrombosis**. 01 Jun 2021.
Link: <https://www.escardio.org/Working-groups/Working-Group-on-Thrombosis/Publications/Paper-of-the-Month/expanding-the-use-of-rivaroxaban-in-patients-with-atrial-fibrillation-and-biopro>

6. **Papakonstantinou P**, Konstantinidis D, Iliakis P, Dimitriadis K, Tousoulis D, Tsioufis K. THE EFFECT OF SYMPATHETIC RENAL DENERVATION ON ARRHYTHMIAS BURDEN IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED HYPERTENSION, Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e292. doi: 10.1097/01.hjh.0000747820.92725.95 [IF: 4.844]

7. **Papakonstantinou P**, Konstantinidis D, Leontsinis I, Iliakis P, Tsioufis K. EFFECT OF RENAL DENERVATION ON ATRIAL FIBRILLATION (ERDAF), Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e80. doi: 10.1097/01.hjh.0000745196.29073.da [IF: 4.844]

8. **Papakonstantinou P**, Simantirakis E, Kanoupakis E, Parthenakis F, Vardas P. IS TAILORED ANTICOAGULATION MANAGEMENT FEASIBLE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFTER THEIR FIRST CLINICAL ECG-DOCUMENTED PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION EPISODE?, Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e98. doi: 10.1097/01.hjh.0000745380.69302.9a [IF: 4.844]

9. Andrikou I, Tsioufis K, Dimitriadis K, Konstantinidis D, **Papakonstantinou P**, Tatakis F, Anastasiou A, Andrikou E, Dimitriadou M, Tousoulis D. ARTERIAL STIFFNESS PREDICTS ATRIAL FIBRILLATION INCIDENCE IN HYPERTENSIVE SUBJECTS, Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e97. doi: 10.1097/01.hjh.0000745368.89453.10 [IF: 4.844]
10. Konstantinidis D, Tsioufis K, Liatakis I, Koutra E, Leontsinis I, Kouremeti M, Iliakis P, Karaminas N, Tatakis, F, **Papakonstantinou P**, Anastasiou A, Mourtzoukou D, Siafi E, Kakouri N, Dimitriadi M, Tousoulis D. ISOLATED SYSTOLIC HYPERTENSION VERSUS COMBINED SYSTOLIC-DIASTOLIC HYPERTENSION AS PREDICTOR OF ATRIAL FIBRILLATION: DATA FROM AN 8-YEAR-FOLLOW-UP STUDY, Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e47. doi: 10.1097/01.hjh.0000744848.19802.45 [IF: 4.844]

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962. PubMed PMID: 27567408. Epub 2016/08/28. eng.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. PubMed PMID: 30165516. Epub 2018/08/31. eng.
3. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circulation research*. 2018 Jan 19;122(2):352-68. PubMed PMID: 29348255. Epub 2018/01/20. eng.
4. Papanikolaou PE, Asimakopoulou NI, Papadakis JA, Leventis D, Panousieris M, Mentzantonakis G, et al. Frailty Status Affects the Decision for Long-Term Anticoagulation Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Drugs & aging*. 2018 Oct;35(10):897-905. PubMed PMID: 30203312. Epub 2018/09/12. eng.
5. Chen Y, Lei L, Wang JG. Atrial fibrillation screening during automated blood pressure measurement-Comment on "Diagnostic accuracy of new algorithm to detect atrial fibrillation in a home blood pressure monitor". 2017 Nov;19(11):1148-51. PubMed PMID: 28942614.
6. Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, Davlouros P, Marketou M, Kasiakogias A, et al. Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry. *Clinical research in*

cardiology : official journal of the German Cardiac Society. 2017 May;106(5):322-30. PubMed PMID: 27957627. Epub 2016/12/14. eng.

7. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circulation research*. 2015 Mar 13;116(6):976-90. PubMed PMID: 25767284. Pubmed Central PMCID: Pmc4367954. Epub 2015/03/15. eng.

8. Qiu M, Yin Y, Shan Q. Renal sympathetic denervation versus antiarrhythmic drugs for drug-resistant hypertension and symptomatic atrial fibrillation (RSDforAF) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:168. PubMed PMID: 23759000. Pubmed Central PMCID: Pmc3703452. Epub 2013/06/14. eng.

9. Simantirakis EN, Papakonstantinou PE, Chlouverakis GI, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kallergis EM, et al. Asymptomatic versus symptomatic episodes in patients with paroxysmal atrial fibrillation via long-term monitoring with implantable loop recorders. *International journal of cardiology*. 2017 Mar 15;231:125-30. PubMed PMID: 28041713. Epub 2017/01/04. eng.

10. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2753-9. PubMed PMID: 12057990. Epub 2002/06/12. eng.

11. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kalos T, Liatakis I, Koutra E, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *Journal of hypertension*. 2017 May;35(5):1100-8. PubMed PMID: 28106665. Epub 2017/01/21. eng.

12. Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis K. Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Difficult-to-Control or Resistant Hypertension. *International journal of hypertension*. 2011;2011:196518. PubMed PMID: 21629864. Pubmed Central PMCID: Pmc3095896. Epub 2011/06/02. eng.

13. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* (London, England). 2017 Nov 11;390(10108):2160-70. PubMed PMID: 28859944. Epub 2017/09/02. eng.
14. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* (London, England). 2018 Jun 9;391(10137):2346-55. PubMed PMID: 29803589. Epub 2018/05/29. eng.
15. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2018 Jun 9;391(10137):2335-45. PubMed PMID: 29803590. Epub 2018/05/29. eng.
16. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *Journal of hypertension*. 2018 Oct;36(10):2042-8. PubMed PMID: 30015759. Epub 2018/07/18. eng.
17. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Hartung P, von Roeder M, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients with Resistant Hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation*. 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30586691. Epub 2018/12/28. eng.
18. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ML, Pisano A, et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant*

Association - European Renal Association. 2017 Sep 1;32(9):1440-7. PubMed PMID: 29059396. Epub 2017/10/24. eng.

19. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Sep 25;60(13):1163-70. PubMed PMID: 22958958. Epub 2012/09/11. eng.

20. Vollmann D, Sossalla S, Schroeter MR, Zabel M. Renal artery ablation instead of pulmonary vein ablation in a hypertensive patient with symptomatic, drug-resistant, persistent atrial fibrillation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013 Apr;102(4):315-8. PubMed PMID: 23239408. Pubmed Central PMCID: Pmc3601273. Epub 2012/12/15. eng.

21. Feyz L, Theuns DA, Bhagwandien R, Strachinaru M, Kardys I, Van Mieghem NM, et al. Atrial fibrillation reduction by renal sympathetic denervation: 12 months' results of the AFFORD study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018 Nov 10. PubMed PMID: 30413869. Epub 2018/11/11. eng.

22. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018 Feb 1;378(5):417-27. PubMed PMID: 29385358. Epub 2018/02/01. eng.

23. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *American heart journal*. 2018 May;199:192-9. PubMed PMID: 29754661. Epub 2018/05/15. eng.

24. De Vecchis R. CABANA trial: disappointing results? *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2019 Jan 1;5(1):57. PubMed PMID: 30496381. Epub 2018/11/30. eng.
25. Charitos EI, Ziegler PD, Stierle U, Robinson DR, Graf B, Sievers HH, et al. Atrial fibrillation burden estimates derived from intermittent rhythm monitoring are unreliable estimates of the true atrial fibrillation burden. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2014 Sep;37(9):1210-8. PubMed PMID: 24665972. Epub 2014/03/29. eng.
26. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):224-7. PubMed PMID: 8281651. Epub 1994/01/01. eng.
27. Papakonstantinou PE, Simantirakis EN. Long-term rhythm monitoring with an implantable loop recorder in patients after the first clinical atrial fibrillation episode. Towards an individualized management. *Minerva cardioangiologica*. 2019 Apr;67(2):121-30. PubMed PMID: 30724269. Epub 2019/02/07. eng.
28. Giancaterino S, Lupercio F, Nishimura M, Hsu JC. Current and Future Use of Insertable Cardiac Monitors. *JACC Clinical electrophysiology*. 2018 Nov;4(11):1383-96. PubMed PMID: 30466842. Epub 2018/11/24. eng.
29. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010 Apr;3(2):141-7. PubMed PMID: 20160169. Epub 2010/02/18. eng.
30. Ciconte G, Saviano M, Giannelli L, Calovic Z, Baldi M, Ciaccio C, et al. Atrial fibrillation detection using a novel three-vector cardiac implantable monitor: the atrial fibrillation detect study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac*

electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2017 Jul 1;19(7):1101-8. PubMed PMID: 27702865. Epub 2016/10/06. eng.

31. Simantirakis EN, Papakonstantinou PE, Kanoupakis E, Chlouverakis GI, Tzeis S, Vardas PE. Recurrence rate of atrial fibrillation after the first clinical episode: A prospective evaluation using continuous cardiac rhythm monitoring. *Clinical cardiology*. 2018 May;41(5):594-600. PubMed PMID: 29761516. Epub 2018/05/16. eng.

32. Ciconte G, Giacopelli D, Pappone C. The Role of Implantable Cardiac Monitors in Atrial Fibrillation Management. *Journal of atrial fibrillation*. 2017 Aug-Sep;10(2):1590. PubMed PMID: 29250232. Pubmed Central PMCID: Pmc5673291. Epub 2017/12/19. eng.

33. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, Strelnikov A, Shabanov V, Losik D, et al. Pulmonary vein isolation with concomitant renal artery denervation is associated with reduction in both arterial blood pressure and atrial fibrillation burden: Data from implantable cardiac monitor. *Cardiovascular therapeutics*. 2017 Aug;35(4). PubMed PMID: 28423234. Epub 2017/04/20. eng.

34. Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, Doehner W, Widimsky P, Gremmel T, et al. Oral Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *European heart journal*. 2019 Sep 21;40(36):3010-2. PubMed PMID: 31541549. Epub 2019/09/22. eng.

35. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009 Oct;20(10):1089-94. PubMed PMID: 19549038. Epub 2009/06/25. eng.

36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009 May 5;150(9):604-12. PubMed PMID: 19414839. Pubmed Central PMCID: Pmc2763564. Epub 2009/05/06. eng.
37. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2020 Aug 29. PubMed PMID: 32860505. Epub 2020/08/30. eng.
38. Papakonstantinou PE, Asimakopoulou NI, Gargeraki A, Gaitanis KS, Mintzaridis E. Anticoagulation management in non-valvular atrial fibrillation in rural and remote Crete. A single-center study from the region of Sitia. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2016 Aug 26. PubMed PMID: 27666753. Epub 2016/09/27. eng.
39. Rauch B. Cost-effectiveness of rivaroxaban plus aspirin (dual pathway inhibition) for prevention of ischaemic events in patients with cardiovascular disease: on top optimisation of secondary prevention medication in the context of COVID-19 pandemic. *European journal of preventive cardiology*. 2020 Sep;27(13):1351-3. PubMed PMID: 32301349. Pubmed Central PMCID: Pmc7717238. Epub 2020/04/18. eng.
40. Elias P, Poterucha TJ, Jain SS, Sayer G, Raikhelkar J, Fried J, et al. The Prognostic Value of Electrocardiogram at Presentation to Emergency Department in Patients With COVID-19. *Mayo Clinic proceedings*. 2020 Oct;95(10):2099-109. PubMed PMID: 33012341. Pubmed Central PMCID: Pmc7428764. Epub 2020/10/06. eng.
41. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC Clinical electrophysiology*. 2020 Sep;6(9):1189-90. PubMed PMID: 32972558. Pubmed Central PMCID: Pmc7253953. Epub 2020/09/26. eng.

42. Patel R, Czuprynska J, Roberts LN, Vadher B, Rea C, Patel R, et al. Switching warfarin patients to a direct oral anticoagulant during the Coronavirus Disease-19 pandemic. *Thrombosis research*. 2020 Nov 7;197:192-4. PubMed PMID: 33227656. Pubmed Central PMCID: PMC7648504 personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper. Epub 2020/11/24. eng.
43. Li X, Zuo C, Lu W, Zou Y, Xu Q, Li X, et al. Evaluation of Remote Pharmacist-Led Outpatient Service for Geriatric Patients on Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation During the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:1275. PubMed PMID: 32973511. Pubmed Central PMCID: Pmc7472570. Epub 2020/09/26. eng.
44. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2020 Sep;73(9):749-57. PubMed PMID: 32694078. Pubmed Central PMCID: Pmc7303617. Epub 2020/07/23. eng spa.
45. Canonico ME, Siciliano R, Scudiero F, Sanna GD, Parodi G. The tug-of-war between coagulopathy and anticoagulant agents in patients with COVID-19. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2020 Jul 1;6(4):262-4. PubMed PMID: 32383737. Pubmed Central PMCID: Pmc7239225. Epub 2020/05/10. eng.
46. Paolisso P, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Donati F, Giannella M, Tedeschi S, et al. Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:1124. PubMed PMID: 32848743. Pubmed Central PMCID: Pmc7424043. Epub 2020/08/28. eng.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: «**Διαχείριση της κοιλιακής μαρμαρυγής σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση**»

Υπεύθυνος Συντονισμού-Επιβλέπων καθηγητής:

Τσιούφης Κωνσταντίνος, MD, PhD, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Διεύθυνση: Λεωφ. Βασ. Σοφίας 108, ΤΚ 11527, Αθήνα

Αριθμός τηλεφώνου : 2132088386

Αριθμός fax: 2132089522

email: ktsioufis@hippocratio.gr

Τόπος διεξαγωγής της μελέτης :

Μονάδα Υπέρτασης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Παράρτημα του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών

Βασ. Σοφίας 108, 2ος όροφος

Τηλ. Επικοινωνίας για θέματα σχετιζόμενα με τη μελέτη:

Καθημερινές (Δευτέρα-Παρασκευή εκτός αργιών 8.00πμ-2μμ): +30 2132088386

Σε περίπτωση ανάγκης (εκτός ωρών λειτουργίας της μονάδας): +30 6948050600

Καλείστε να συμμετάσχετε σε μία ερευνητική μελέτη που σκοπό έχει τη καλύτερη αξιολόγηση της αρρυθμίας σας και της αρτηριακής πίεσης και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που βασίζονται σε ακριβή δεδομένα μέσα από ένα πρόγραμμα τακτικής παρακολούθησης της πάθησής σας.

Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή της διαχείρισης ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και κοιλιακή μαρμαρυγή, καθώς και η προοπτική παρακολούθηση αυτών για διάστημα τουλάχιστον δύο ετών από τη στιγμή της ένταξής τους.

Η μελέτη αυτή, είναι μια προοπτική μονοκεντρική μελέτη, η οποία θα γίνει στη Μονάδα Υπέρτασης “ESH Excellence Centre” της 1^{ης} Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο». Πληθυσμό της μελέτης θα αποτελέσει το σύνολο των ασθενών με διαγνωσμένη κολπική μαρμαρυγή και αρτηριακή υπέρταση, που παρακολουθούνται στα ιατρεία της Μονάδας Υπέρτασης. Η θεραπεία των ασθενών θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς θα παρακολουθηθούν για διάστημα τουλάχιστον δύο ετών από τη στιγμή της ένταξής τους στη μελέτη. Οι επισκέψεις παρακολούθησης (follow-up) θα προγραμματιστούν το πρώτο μήνα, τον τέταρτο μήνα, και ανά τέσσερις μήνες στη συνέχεια, καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (1^{ος}, 4^{ος}, 8^{ος}, 12^{ος}, 16^{ος}, 20^{ος}, 24^{ος} μήνας). Σε κάθε επίσκεψη των ασθενών θα πραγματοποιείται κλινική εξέταση καθώς και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Η παρακολούθηση θα γίνεται από τους συμμετέχοντες στη μελέτη ερευνητές. Οι συμμετέχοντες ερευνητές θα είναι οι μόνοι που θα έχουν πρόσβαση στα δεδομένα των ασθενών. Οι ασθενείς θα υποβληθούν επίσης σε Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο κατά την ένταξή τους, τον πρώτο χρόνο, και στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης (δύο έτη). Πιθανές επιπλοκές σχετιζόμενες με την αρτηριακή πίεση, τη θεραπεία ή τη ΚΜ θα καταγράφονται σε κάθε επίσκεψη. **Ο ασθενής θα είναι ελεύθερος να αποχωρήσει από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή εκφράσει επιθυμία, χωρίς αυτό να επιφέρει κάποια μεταβολή στη θεραπευτική του προσέγγιση.**

Παρεμβατικό σκέλος μελέτης

Εάν κριθείτε κατάλληλος για το παρεμβατικό σκέλος της μελέτης και με την προϋπόθεση ότι συμφωνείτε, θα σας εμφυτευθεί μία μικρή συσκευή κάτω από το δέρμα (υποδόριος καταγραφέας καρδιακού ρυθμού) που έχει τη δυνατότητα να παρακολουθεί τον καρδιακό ρυθμό συνεχώς έως και τρία χρόνια μετά την εμφύτευση.

Σκοπός της κλινικής μελέτης «**Η επίδραση της Συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και παραξυσμική κολπική μαρμαρυγή**», [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04055285](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04055285) είναι να αξιολογηθεί η διαδερμική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού (χωρίς συνοδό κατάλυση των πνευμονικών φλεβών) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και συνοδό συμπτωματική παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, με στόχο να δειχθεί εάν υπάρχει όφελος ως προς τη συχνότητα υποτροπών της αρρυθμίας, το συμπτωματικό, το ασυμπτωματικό και το συνολικό φορτίο της κολπικής μαρμαρυγής, καθώς και ως προς τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Η μελέτη ERDAF (Effect of Renal Denervation on Atrial Fibrillation) είναι μια τυχαιοποιημένη μονοκεντρική μελέτη, η οποία θα γίνει στη Μονάδα Υπέρτασης “ESH Excellence Centre” της 1^{ης} Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», που αποτελεί το κέντρο αναφοράς για τη συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών στην χώρα μας.

«Τυχαιοποιημένη» μελέτη σημαίνει ότι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της μελέτης θα τοποθετηθούν τυχαία σε μία από τις δύο ομάδες της μελέτης. Κάθε ασθενής έχει πιθανότητα 50% να τοποθετηθεί στην ομάδα της νεφρικής απονεύρωσης ή στην ομάδα ελέγχου που θα λάβει μόνο τη συμβατική αγωγή για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και κολπικής μαρμαρυγής σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Αυτή η μελέτη είναι μία «Ελεγχόμενη» μελέτη. Αυτό σημαίνει ότι οι μισοί ασθενείς θα υποβληθούν σε θεραπεία με νεφρική απονεύρωση («Ομάδα Παρέμβασης») και οι άλλοι μισοί δεν θα υποβληθούν σε νεφρική απονεύρωση («Ομάδα Ελέγχου»). Τα αποτελέσματα των δύο αυτών ομάδων θα συγκριθούν.

Εάν παρουσιάσετε νέα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, τα οποία υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μη γίνουν αντιληπτά από εσάς, αυτά θα καταγραφούν από τη συσκευή (υποδόριος καταγραφέας καρδιακού ρυθμού) και θα αποθηκευθούν στη μνήμη της. Έτσι

στον επανέλεγχο που θα γίνεται κάθε τρεις μήνες θα γνωρίζουμε με ακρίβεια τον αριθμό και τη διάρκεια των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής που μπορεί να παρουσιάσετε. Κατά την επίσκεψη σας στο νοσοκομείο για επανέλεγχο θα γίνεται ταυτόχρονα και αιμοληψία με σκοπό την ανίχνευση στο αίμα παραγόντων που πιθανά σχετίζονται με το ρυθμό υποτροπών της αρρυθμίας.

Όσον αφορά την επέμβαση πρέπει να γνωρίζετε ότι:

Η εμφύτευση του υποδόριου καταγραφέα καρδιακού ρυθμού γίνεται με τοπική αναισθησία, διαρκεί γύρω στα δεκαπέντε λεπτά ενώ μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί επιπλοκές από την εμφύτευση της συσκευής, που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για άλλους λόγους (πχ. Συγκοπτικά επεισόδια), εκτός από την πιθανότητα μόλυνσης της συσκευής η οποία έχει αναφερθεί σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών (περίπου 1 %). Στη περίπτωση μόλυνσης η συσκευή θα πρέπει να αφαιρεθεί.

Η διαδερμική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού ή απλούστερα η απονεύρωση του νεφρού είναι μια εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης της μη ελεγχόμενης ΑΠ (ανθεκτικής υπέρτασης). Πρόκειται για ελάχιστα επεμβατική μέθοδο που συνίσταται σε ενδοαυλική κατάλυση των νεφρικών συμπαθητικών νευρών που πορεύονται στο τοίχωμα των νεφρικών αρτηριών, με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων, υπερήχων ή με περιαγγειακή ένεση νευροτοξικών παραγόντων, όπως το αλκοόλ.

Πιθανοί Κίνδυνοι από τη νεφρική απονεύρωση:

Οι κύριοι κίνδυνοι της διαδικασίας είναι παρόμοιοι με τους κινδύνους όλων των διαγνωστικών διαδικασιών για τις οποίες απαιτείται καθετηριασμός των αρτηριών στο σώμα σας. Τα ακόλουθα αποτελούν πιθανούς κινδύνους της διαδικασίας καθετηριασμού, που περιλαμβάνει την αγγειογραφία νεφρών (απεικόνιση)(με ή χωρίς επέμβαση απονεύρωσης):

• Όχι συχνοί <10% (πιθανότητα μικρότερη από 1 στις 10), προσωρινοί και μη σοβαροί εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά

- Ναυτία ή έμετος
- Επιπλοκές που σχετίζονται με τη χρήση φαρμάκων για τον πόνο ή το άγχος κατά τη διάρκεια της επέμβασης ή έπειτα από αυτήν
- Επιπλοκές στο σημείο εισαγωγής καθετήρα στη βουβωνική χώρα:
 - ο Πόνος
 - ο Μωλωπισμός (μελανιές)
 - ο Αιμάτωμα (συλλογή αίματος έξω από ένα αιμοφόρο αγγείο)

• Σπάνιοι <1% (πιθανότητα μικρότερη από 1 στις 100), προσωρινοί και μη σοβαροί εκτός εάν υποδεικνύεται διαφορετικά

- Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας
- Εμβολή – Ένας θρόμβος του αίματος ή μετακίνηση άλλης ουσίας από το τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων σας, που μετακινείται καθοδικά στο εσωτερικό μικρών αγγείων, φράσσοντας τη ροή αίματος και προκαλώντας προσωρινή ή μόνιμη βλάβη σε όργανα του σώματος. Οι θρόμβοι είναι γνωστό ότι προκαλούν καρδιακά συμβάματα, εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική βλάβη ή ότι αποτελούν απειλή για την κυκλοφορία στα χέρια ή στα πόδια και μπορεί τελικά να επιφέρουν σωματική ανικανότητα ή θάνατο.
- Επιπλοκές στο σημείο εισαγωγής καθετήρα στη βουβωνική χώρα

- Ψευδοανεύρυσμα (τραυματισμός του αρτηριακού τοιχώματος που οδηγεί στη συσσώρευση αίματος κάτω από το δέρμα).
- Αρτηριοφλεβικό συρίγγιο (μια μη φυσιολογική σύνδεση ή δίοδος ανάμεσα σε μια αρτηρία και μια φλέβα)
- Αγγειακές επιπλοκές για τις οποίες απαιτείται χειρουργική επέμβαση
- Διάτρηση ή διατομή ενός αιμοφόρου αγγείου (μια οπή ή σχισμή στο αιμοφόρο αγγείο), όπως της νεφρικής αρτηρίας
- Επιπλοκές που σχετίζονται με τον σκιαγραφικό παράγοντα που χρησιμοποιείται στην επέμβαση, π.χ. σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή οξεία νεφρική βλάβη

Πολύ σπάνιοι <0,1% (πιθανότητα μικρότερη από 1 στις 1.000)

- Επιπλοκές στο σημείο εισαγωγής καθετήρα στη βουβωνική χώρα
- Λοίμωξη
- Σημαντική αιμορραγία
- Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (αιμορραγία στη κοιλιακή χώρα)
- Καρδιοαναπνευστική ανακοπή
- Θάνατος

Αυτή η μελέτη περιλαμβάνει έκθεση σε μικρή ποσότητα ακτινοβολίας. Στο πλαίσιο της καθημερινής μας ζωής, όλοι εκτιθέμεθα φυσικά σε μία μικρή ποσότητα ακτινοβολίας κάθε χρόνο περίπου 3 millisievert (mSv, μονάδα που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ακτινοβολίας). Η δόση από την επέμβαση νεφρικής απονεύρωσης είναι μικρότερη από 5,5 mSv, η οποία είναι συγκρίσιμη με τη ποσότητα που λαμβάνετε σε μία ακτινογραφία. Σε αυτό το επίπεδο δόσης, δεν έχουν καταδειχθεί επιβλαβείς επιπτώσεις από την ακτινοβολία, καθώς κάθε επίπτωση είναι πολύ μικρή για να μετρηθεί.

- Υπάρχουν κίνδυνοι όταν υποβάλλεστε σε απεικόνιση αγγειογραφίας μαγνητικού συντονισμού (MRA). Αυτοί οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν τα εξής: ορισμένα φαρμακευτικά επιθέματα μπορούν να προκαλέσουν δερματικό έγκαυμα, μπορεί να αισθανθείτε κλειστοφοβία κατά τη διεξαγωγή της εξέτασης, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί αλλεργική αντίδραση στο σκιαγραφικό διάλυμα (εάν χρησιμοποιείται σκιαγραφικό διάλυμα). Εμφυτευμένες ιατρικές συσκευές που περιέχουν μέταλλο μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα κατά τη διάρκεια της εξέτασης MRA. Υπάρχει κίνδυνος βλάβης στους νεφρούς από το σκιαγραφικό διάλυμα που ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί.

- Υπάρχουν κίνδυνοι όταν υποβάλλεστε σε σάρωση υπολογιστικής τομογραφίας (CT). Αυτοί περιλαμβάνουν τα εξής: αλλεργική αντίδραση στο σκιαγραφικό υλικό (εάν χρησιμοποιείται) και έκθεση σε ακτινοβολία.

- Η μελέτη μπορεί να περιλαμβάνει μη γνωστές ή μη προβλέψιμες παρενέργειες ή επιπλοκές εκτός των όσων αναφέρονται παραπάνω. Εάν παρουσιαστούν επιπλοκές, μπορεί να οδηγήσουν σε επανειλημμένη ή παρατεταμένη νοσηλεία, επαναληπτικές διαδικασίες, επείγουσα χειρουργική επέμβαση, άλλες επείγουσες διαδικασίες ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, θάνατο.

Ποια είναι τα πιθανά οφέλη της μελέτης;

Δυνητικά οφέλη από τη συμμετοχή σας στη μελέτη είναι:

- ✓ η καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- ✓ η ύφεση των συμπτωμάτων της αρρυθμίας (κολπική μαρμαρυγή)
- ✓ η μείωση των επεισοδίων της αρρυθμίας

- ✓ η μείωση της διάρκειας επεισοδίων της αρρυθμίας
- ✓ η πιο βάσιμη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που αφορούν την αντιπηκτική αγωγή και το αποτέλεσμα της ενδεχόμενης αντιαρρυθμικής θεραπείας.
- ✓ Η ενδεχόμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης και η συνεχής παρακολούθηση της αρρυθμίας ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο άλλων σχετικών προβλημάτων υγείας που συσχετίζονται με την υψηλή αρτηριακή πίεση, όπως η καρδιακά συμβάματα, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, είναι πιθανό να μην έχετε κανένα όφελος από τη λήψη αυτής της θεραπείας ή τη συμμετοχή στη μελέτη.
- ✓ Οι πληροφορίες από αυτήν τη κλινική μελέτη μπορούν να βοηθήσουν τους ιατρούς να κατανοήσουν με ποιον τρόπο να βελτιώσουν τη διαχείριση και τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της κοιλιακής μαρμαρυγής μέσω της νεφρικής απονεύρωσης, τόσο στη δική σας περίπτωση όσο και σε μελλοντικούς ασθενείς. Οι πληροφορίες που συλλέγονται σε αυτήν τη μελέτη μπορούν να υποστηρίξουν την ανάπτυξη νέων συσκευών και θεραπειών.

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική και είστε ελεύθερος να αρνηθείτε τη συμμετοχή σας ή και να διακόψετε οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμείτε, χωρίς το φόβο κυρώσεων ή απώλειας ιατρικής φροντίδας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δε θα λάβετε κάποια οικονομική αμοιβή για τη συμμετοχή σας.

Αφού ενημερώθηκα λεπτομερώς συγκατατίθεμαι εθελοντικά να συμμετέχω.

Ονοματεπώνυμο ασθενούς:

Υπογραφή του ασθενούς

Ημερομηνία

Υπογραφή του γιατρού που διεξήγε τη συζήτηση για τη λήψη της συγκατάθεσης

Ημερομηνία

Υπογραφή του συντονιστή της μελέτης-Επιβλέποντα καθηγητή

Ημερομηνία

ΑΝΑΤΥΠΑ
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ