

Οξεία Μυοκαρδίτιδα: Καθιερωμένες και Νεότερες Θεραπευτικές Επιλογές

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Λέξεις Ευρετηρίου:

Οξεία μυοκαρδίτιδα, Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια,
Καρδιακή ανεπάρκεια, Θεραπεία

Γεώργιος Λάζαρος

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α'

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 114, Αθήνα 115 27
E-mail: glaz35@hotmail.com

Μυοκαρδίτιδα ορίζεται η φλεγμονώδης προσβολή του μυοκαρδίου που οφείλεται σε διάφορους λοιμώδεις και μη λοιμώδεις παράγοντες και διαγιγνώσκεται με καθορισμένα ιστολογικά, ανοσοϊστοχημικά και ανοσολογικά κριτήρια.¹ Όταν η μυοκαρδίτιδα συνοδεύεται από δυσλειτουργία του μυοκαρδίου τότε περιγράφεται ως 'φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια'.¹

Η κλινική εικόνα της μυοκαρδίτιδας περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων με τα δύο άκρα να αντιστοιχούν στην ασυμπτωματική προσβολή αφενός και την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο αφετέρου.^{2,3} Στην πορεία της νόσου και την τελική έκβαση κεντρικό ρόλο εκτός από την τοξικότητα-καρδιοτροπισμό του παθογόνου μικροοργανισμού και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, έχει και το γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή.⁴

Η πρόγνωση της μυοκαρδίτιδας εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους συμπεριλαμβανομένων της κλινική εικόνας, των εργαστηριακών-απεικονιστικών ευρημάτων καθώς και των ευρημάτων της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας.^{5,6} Επισημαίνεται ότι η οξεία μυοκαρδίτιδα είναι νόσος αυτοπεριοριζόμενη στο 50-57% των περιπτώσεων εντός 2-4 εβδομάδων από την αρχική προσβολή και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.^{1,7-9} Ωστόσο, ποσοστό 25% εμφανίζει επιμένουσα καρδιακή δυσλειτουργία ενώ το 12-25% παρουσιάζει συνεχή επιδείνωση και είτε καταλήγει, είτε εξελίσσεται σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια τελικού σταδίου με ανάγκη για καρδιακή μεταμόσχευση.¹ Η περίοδος παρακολούθησης ακόμα και σε αρχική μερική ή πλήρη αποκατάσταση της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας φαίνεται ότι θα πρέπει να εκτείνεται σε βάθος χρόνου περίπου 3 ετών προκειμένου να ανιχνευθούν περιπτώσεις όψιμης εμφάνισης διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας.^{7,10} Τέλος, η μακροχρόνια πρόγνωση της μυοκαρδίτιδας είναι κατά τεκμήριο καλή με αναφερόμενη 3ετή επιβίωση στο 83% των περιπτώσεων και 5ετή επιβίωση στο 56%.⁷

Καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή οξείας μυοκαρδίτιδας

Η θεραπεία της μυοκαρδίτιδας είναι κατά βάση υποστηρικτική και εξαρτάται κυρίως από την κλινική εικόνα.⁸ Σε όλες τις περιπτώσεις επιβάλλεται ανάπαυση στην οξεία φάση και για όσο χρονικό διάστημα διαρκούν τα συμπτώματα, ενώ ο ανταγωνιστικός αθλητισμός εφόσον δεν υπάρξουν επιπλοκές στην πορεία της νόσου απαγορεύεται για 6 τουλάχιστον μήνες.¹ Φαίνεται ότι η σωματική καταπόνηση στην οξεία φάση της λοίμωξης σε πειραματικά τουλάχιστον μοντέλα ευοδώνει τον πολλαπλασιασμό του ιού και βραχύνει την επιβίωση.^{1,11}

Σύμφωνα με συναινετικό κείμενο (position statement) που εκδόθηκε πρόσφατα από την ομάδα εργασίας της Ευ-

ρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας επί των νόσων του περικαρδίου και μυοκαρδίου, οι αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένες μονάδες με δυνατότητα αιμοδυναμικής παρακολούθησης, καρδιακού καθετηριασμού και εμπειρία στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία.¹ Σε αιμοδυναμική αστάθεια μπορεί να απαιτηθεί συσκευή καρδιακής ή καρδιοπνευμονικής υποστήριξης σαν γέφυρα είτε προς ανάρρωση είτε προς μεταμόσχευση. Γενικά η καρδιακή μεταμόσχευση θα πρέπει να αποφεύγεται στην οξεία φάση λόγω του ενδεχόμενου ανάκαμψης. Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μεμονωμένες περιπτώσεις, όπως π.χ. σε κεραυνοβόλο και σε γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα στις οποίες μπορεί να μην επιτευχθεί σταθεροποίηση με φαρμακευτικά ή μηχανικά μέσα.^{1,12,13} Επισημαίνεται ότι τα κλινικά σενάρια που αντιστοιχούν ουσιαστικά στην κεραυνοβόλο και τη γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα είναι τα μόνα τα οποία έχουν λάβει ένδειξη κατηγορίας I για πραγματοποίηση ενδομυοκαρδιακής βιοψίας στις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2007.¹⁴ Αντίθετα, στο σχετικό συναινετικό κείμενο τοποθέτησης της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας που προαναφέρθηκε η ένδειξη για πραγματοποίηση ενδομυοκαρδιακής βιοψίας είναι πολύ πιο 'χαλαρή', με την πραγματοποίηση της να θεωρείται βήμα του διαγνωστικού αλγόριθμου της μυοκαρδίτιδας.¹

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής σε περιπτώσεις οξείας μυοκαρδίτιδας κατέχει η συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές σε περιπτώσεις οξείας μυοκαρδίτιδας σε συνάρτηση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Σε περιπτώσεις οξείας μυοκαρδίτιδας όπου το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι διατηρημένο, δεν υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση ως προς το όφελος από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.^{8,15,16} Η βραχυπρόθεσμη πρόγνωση στις παραπάνω περιπτώσεις είναι καλή, αν και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αντίστοιχη μακροπρόθεσμη.¹⁵ Προκαταρκτικά δεδομένα αναδεικνύουν πιθανό όφελος από τη χορήγηση β-αποκλειστών στην υποομάδα αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών με αρχικά διατηρημένο κλάσμα, σε ότι αφορά στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μετά από 6 μήνες.¹⁷ Στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχο όφελος από τη χορήγηση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ).

Στις περιπτώσεις εκείνες που η πάθηση εκδηλώνεται είτε με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αρι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Φαρμακευτική θεραπεία οξείας μυοκαρδίτιδας ανάλογα σε συνάρτηση με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Τροποποιημένος από Γ. Λάζαρος, Μυοκαρδίτιδες. Στο Τούσουλης Δ, ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2016: 889-909.

ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ >45%

Δεν υπάρχει τεκμηριωμένο όφελος από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Αρχικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χορήγηση β αποκλειστών (ειδικά επί αρρυθμιών και πιθανά επί παρουσίας ίνωσης στη μαγνητική καρδιάς)

ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ <45%

Καθιερωμένες θεραπείες (απόλυτη ένδειξη)

Διουρητικά σε δύσπνοια με ενδείξεις συμφόρησης

Β αποκλειστές

Αναταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης

Ανταγωνιστές αλδοστερόνης

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες: ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, ανοσοσπαρρόφηση

Αντιικές (στοχευμένες ή μη)-αντιμικροβιακές θεραπείες

Πειραματικές θεραπείες (Πίνακας 2)

στερής κοιλίας (ΚΕ<40-45%) η θεραπεία θα πρέπει να εναρμονίζεται με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Κατά συνέπεια, η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει τους β-αναστολείς, τους αΜΕΑ ή τους αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (ARBs) όταν υπάρχει δυσανεξία στους αΜΕΑ και τους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Τα διουρητικά επιφυλάσσονται στους ασθενείς με συμφόρηση για συμπτωματική ανακούφιση. (Πίνακας 1)

Ειδικότερα για το κάθε φάρμακο, οι β αποκλειστές βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία, μειώνουν την επανεισαγωγή στο νοσοκομείο και αυξάνουν την επιβίωση.^{1,6,8} Προσοχή στη χορήγηση τους απαιτείται πολύ πρώιμα στάδια της νόσου ειδικά σε ασθενείς με ενδείξεις αρχόμενης μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας στους οποίους ενδέχεται να ευοδώσουν την εμφάνιση καταπληξίας.⁶ Από πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι κατεξοχήν προστατευτική δράση μεταξύ των β-αποκλειστών έχει η καρβεδιλόλη, με την οποία επιτυγχάνεται μείωση των φλεγμονωδών κυττοκινών και του οξειδωτικού stress κάτι που δεν παρατηρήθηκε με τη μετοπρολόλη και την προπρανολόλη.^{6,8} Οι β αναστολείς είναι επίσης χρήσιμοι μεταξύ άλλων και λόγω της αντιαρρυθμικής τους δράσης που είναι ιδιαίτερα επιθυμητή σε μια πάθηση η οποία στην οξεία φάση συνοδεύεται δυναμικά από άλλότε άλλης βαρύτητας διαταραχές ρυθμού.⁸

Οι αΜΕΑ και οι ARBs εφόσον χορηγούνται πρώιμα, έχουν ευνοϊκή δράση στην αναδιαμόρφωση

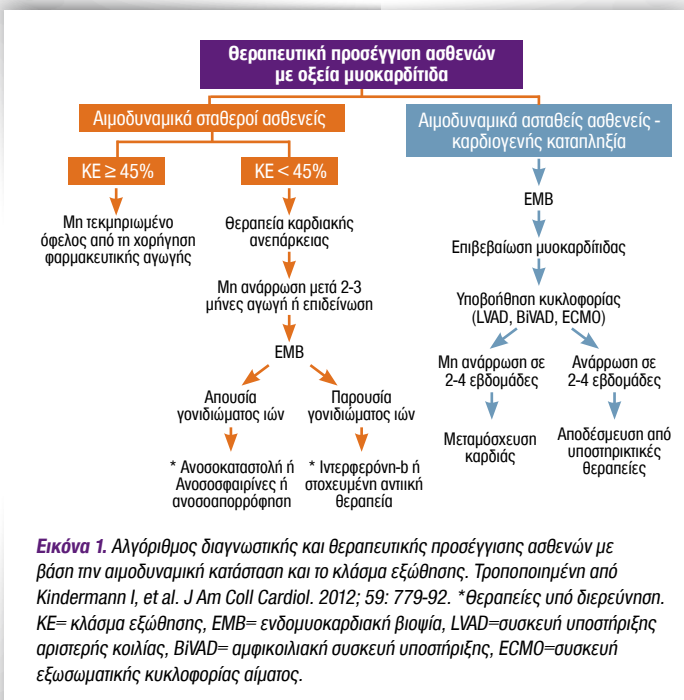
της αριστερής κοιλίας και φαίνεται ότι μειώνουν τα ποσοστά μετάπτωσης σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.⁸ Σε πειραματικά πάντα μοντέλα η καπτοπρίλη η λοσαρτάνη η καντεσαρτάνη και η ολμεσαρτάνη προκάλεσαν κατά περίπτωση μείωση της φλεγμονής, νέκρωσης, οξειδωτικού stress. Επιπρόσθετα, η χορήγηση τους συνοδεύτηκε αγγειοδιαστολή στις στεφανιαίες αρτηρίες, βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, αλλά και το κυριότερο από βελτίωση της επιβίωσης.^{6,8}

Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης επίσης φαίνεται βελτιώνουν την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μέσω αναστολής της ινωτικής διεργασίας.^{1,6} Σχετικά με τα υπόλοιπα φάρμακα, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου γενικά δεν έχουν ένδειξη σε καρδιακή ανεπάρκεια από μυοκαρδίτιδα (αν και σε επίμυες η αμλοδιπίνη βελτίωσε την καρδιακή αναδιαμόρφωση και την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης).^{6,8} Η δακτυλίτιδα επίσης θα πρέπει να αποφεύγεται, διότι σύμφωνα πάντα με πειραματικά δεδομένα μπορεί να αυξήσει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών και να αυξήσει τη θνητότητα.¹ Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη που έχουν ένδειξη σε περιπτώσεις περιμυοκαρδίτιδας χορηγούνται με επιφύλαξη λόγω δεδομένων από πειραματικές μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η ινδομεθακίνη και η ιβουπροφαίνη μπορεί να επιδεινώσουν τη φλεγμονή και τη νέκρωση και να αυξήσουν τη θνητότητα.^{1,6} Οστόσο είναι άγνωστο αν τα ίδια αποτελέσματα ισχύουν και στο άνθρωπο. Σε περιπτώσεις περιμυο-

οκαρδίτιδας 'συμβιβαστικά' προτείνεται βάσει γνώμης ειδικών η χορήγηση των χαμηλότερων δόσεων ασπιρίνης (1000–1500mg ημερησίως) ή ιβουπροφαίνης 1200 mg ημερησίως για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα (π.χ. 7-10 ημέρες).¹⁸ Επίσης, δεν υπάρχουν δεδομένα που να στοιχειοθετούν τη χορήγηση κολχικίνης όπως επίσης δεν υπάρχουν δεδομένα για τον τρόπο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι στην πορεία αποκατέστησαν τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.¹⁸

Σχετικά με τις αρρυθμίες σε έδαφος οξείας μυοκαρδίτιδας δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις για το χειρισμό τους στους συγκεκριμένους ασθενείς. Συνεπώς, ισχύουν οι γενικότερες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας που αναφέρονται στην αντιμετώπιση των αρρυθμιών! Ένδειξη για εμφύτεσιμο απινιδωτή σύμφωνα με τις πρόσφατες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ασθενείς με διατακτικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια, σε λειτουργικό στάδιο τουλάχιστον κατηγορίας II κατά NYHA, με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$, μετά από 3 μήνες βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής με προσδόκιμο επιβίωσης σε καλή λειτουργική κατάσταση τουλάχιστον 1 έτους.¹⁹ Κατά κανόνα η τοποθέτηση ICD θα πρέπει να αποφεύγεται στην οξεία φάση. Οι φορητοί απινιδωτές (lifestest) μπορεί να χρησιμοποιηθούν αναμένοντας βελτίωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, ενώ πρόσφατα οι υποδόριοι απινιδωτές αποτελούν επίσης ελκυστική εναλλακτική λύση, με σχετικό περιορισμό στη χρήση τους τις απρόσφορες εκφορτίσεις και την αδυναμία βηματοδότησης. Το Holter καρδιακού ρυθμού και τα όψιμα δυναμικά μπορεί να καθοδηγήσουν τις κλινικές αποφάσεις σε υψηλού αρρυθμιολογικού κινδύνου ασθενείς. Χαμηλότερος ουδός στην πρώτη εμφύτευση συσκευών θα πρέπει πιθανότατα να υπάρχει σε περιπτώσεις καρδιακής σαρκοειδωσης ή γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας, παθήσεις με κατά τεκμήριο επιβαρυνμένη πρόγνωση.^{1,6}

Στην Εικόνα 1 παρατίθεται ένας συνοπτικός αλγόριθμος διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με κύρια κριτήρια βάση την αιμοδυναμική επιβάρυνση και το κλάσμα εξώθησης.



Εικόνα 1. Αλγόριθμος διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με βάση την αιμοδυναμική κατάσταση και το κλάσμα εξώθησης. Τροποποιημένη από Kindermann I, et al. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 779-92. *Θεραπείες υπό διερεύνηση. KE= κλάσμα εξώθησης, EMB= ενδομυοκαρδιακή βιοψία, LVAD=συσκευή υποστήριξης αριστερής κοιλίας, BiVAD= αμφικοιλιακή συσκευή υποστήριξης, ECMO=συσκευή εξωσωματικής κυκλοφορίας αίματος.

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

1. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μεγαλύτερη κλινική μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι η Myocarditis Treatment Trial στην οποία συμπερι-

λήφθηκαν 111 ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένη μυοκαρδίτιδα, κλάσμα εξώθησης <45% και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας για χρονικό διάστημα μικρότερο των 2 ετών. Η μελέτη απέτυχε να δείξει κλινικά ανιχνεύσιμο όφελος από την ανοσοκαταστολή σε σχέση με την κλασική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας και στο σκέλος της θνητότητας και στο κλάσμα εξώθησης.²⁰ Η ανοσοκατασταλτική αγωγή περιελάμβανε συνδυασμένη με χορήγηση πρεδνιζόνης με αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη για 24 εβδομάδες.

Μεταγενέστερα στη μελέτη TIMIC (Immunosuppressive Therapy in Patients with Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy) συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μυοκαρδίτιδα και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια διαρκείας τουλάχιστον 6 μ-

νών του μείζονος σύμπλεγματος ιστοσυμβατότητας (HLA) στη μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων σε υλικό ενδομυοκαρδιακής βιοψίας και η παρουσία κυκλοφορούντων αντικαρδιακών αντισωμάτων στον ορό υποδηλώνουν ανοσολογική διέγερση και συνηγορούν ακόμη περισσότερο στη χορήγηση ανοσοκαταστολής.^{1,23}

Επιπρόσθετα, η ανοσοκαταστολή κατέχει σημαντικό ρόλο σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα οφειλόμενη σε συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, σε σαρκοειδωση (σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή) και σε ιδιοπαθή γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα.¹ Η ωφέλεια χορήγησης ανοσοκαταστολής στη κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, τουλάχιστον στους ενήλικες δεν είναι τεκμηριωμένη.^{1,8,12}

Η οξεία μυοκαρδίτιδα στις μισές περίπου περιπτώσεις αποτελεί αυτοπεριοριζόμενη νόσο. Στις υπόλοιπες παρατηρείται είτε επιμένουσα καρδιακή δυσλειτουργία είτε συνεχής επιδείνωση (12-25%) με εμφάνιση διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας χορηγείται θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ανοσοτροποποιητικές-στοχευμένες αντιμικροβιακές θεραπείες χορηγούνται εξατομικευμένα με γνώμονα τα αποτελέσματα της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας.

νών χωρίς ανταπόκριση στη συνήθη αγωγή.²¹ Στους ασθενείς αυτούς, αφού πρώτα αποκλείστηκε με μεθόδους μοριακής βιολογίας (PCR) η παρουσία ιϊκού γονιδιώματος στο μυοκάρδιο (κάτι που δεν έγινε στην προηγούμενη μελέτη), χορηγήθηκαν για 6 μήνες πρεδνιζόνη και αζαθειοπρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου. Στη συγκεκριμένη μελέτη, σε αντίθεση με την προηγούμενη, στο σκέλος των ασθενών που χορηγήθηκε ανοσοκαταστολή παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως καθώς και σημαντική βελτίωση των όγκων της αριστερής κοιλίας.

Συνοπτικά, με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν ενδείκνυται ως θεραπεία ρουτίνας σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Το ενδεχόμενο χορήγησης τους θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με ιστολογική επιβεβαίωση μυοκαρδίτιδας και παρατεινόμενη ή επιδεινούμενη συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας για τουλάχιστον 3 μήνες παρά τη χορήγηση της βέλτιστης αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας.^{1,19} Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο αποκλεισμός παρουσίας ιϊκού γονιδιώματος σε υλικό ενδομυοκαρδιακής βιοψίας.^{1,22} Η έκφραση πρωτεϊ-

2. ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

2Α. Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών

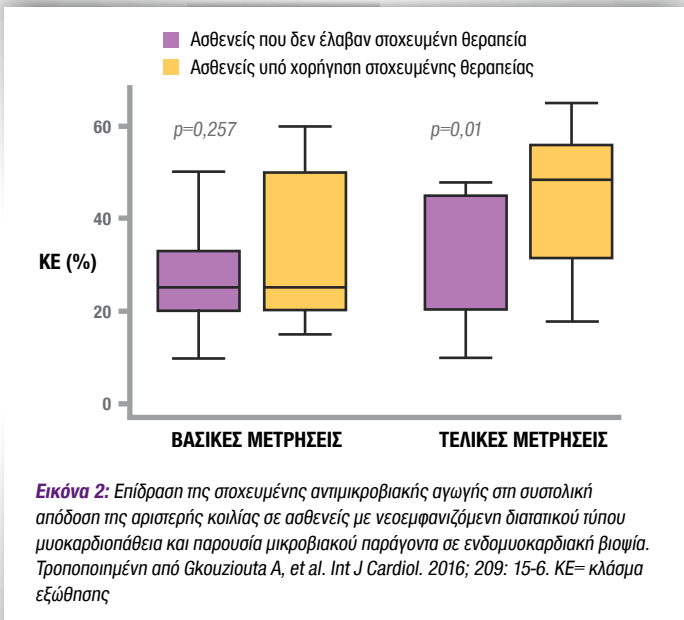
Οι ανοσοσφαιρίνες χορηγούμενες ενδοφλέβια σε υψηλές δόσεις έχουν ανοσοτροποποιητική δράση και κατέχουν ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση περιορίζοντας τη φλεγμονώδη διεργασία.^{6,24} Στην κλινική πράξη, όταν χορηγήθηκαν σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια προσφάτου ενάρξεως, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση του κλάσματος εξώθησης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μελέτη IMAC).^{6,24} Ωστόσο, σε παιδιατρικό πληθυσμό με οξεία μυοκαρδίτιδα, η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης βελτίωσε τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και την επιβίωση στο έτος.⁸ Η αίσθηση είναι ότι η χορήγηση της θα πρέπει ενδεχομένως να επιφυλάσσεται στην οξεία φάση, σε έντονα συμπτωματικούς ασθενείς.⁸

2Β. Ανοσοαπορρόφηση

Ο στόχος της ανοσοαπορρόφησης είναι η απομάκρυνση κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι ποικίλων καρδιακών πρωτεϊνών σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα ή διατακτική καρδιομυοπάθεια.⁸ Η τεχνική

είναι αρκετά σύνθετη και οι σχετικές συνεδρίες επαναλαμβάνονται για 5 ή περισσότερες ημέρες, χωρίς ωστόσο να έχει καθιερωθεί κάποιο συγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο.²⁵ Υπάρχουν ενδείξεις ότι

σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια μειώνεται η φλεγμονή και βελτιώνονται το κλάσμα εξώθησης, η ικανότητα προς άσκηση και διάφορες αιμοδυναμικές παράμετροι (όπως καρδιακή παροχή), ενώ παράλληλα μειώνονται και τα επίπεδα του NTpro-BNP.⁸ Η μέθοδος είναι υπό διερεύνηση και αναμένονται περισσότερα στοιχεία από σχετικές μελέτες.



3. ΑΝΤΙΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3Α. Χορήγηση ιντερφερόνης

Η χορήγηση των αντιϊκών παραγόντων βασίζεται στο γεγονός ότι η παραμονή του καρδιοτρόπου ιού στο μυοκάρδιο έχει συνδεθεί με δυσμενή μακροχρόνια έκβαση.^{1,5} Σε μικρή σειρά σταθεροποιημένων ασθενών με χρόνια διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η χορήγηση βήτα ιντερφερόνης για 6 μήνες προκάλεσε κάθαρση του ιϊκού γονιδιώματος (που στη συγκεκριμένη περίπτωση αφορούσε εντεροϊούς και αδενοϊούς), καθώς και βελτίωση των διαστάσεων και της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας.²⁶ Σε ορισμένους ασθενείς ωστόσο, τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μια επιδείνωση και των συμπτωμάτων αλλά και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.²⁵ Για τον παραπάνω λόγο ορισμένοι ασθενείς με πολύ επηρεασμένα κλάσματα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τουλάχιστον στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο.

Σε μεταγενέστερη τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή Ευρωπαϊκή μελέτη (BICC trial) σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη μυοκαρδιοπάθεια, η βήτα ιντερφερόνη ενώ μείωσε σημαντικά το ιϊκό φορτίο σε ότι αφορά στους εντεροϊούς, δεν ήταν εξίσου αποτελεσματική στον παρβοϊό Β19, ενώ παρόμοια μη ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και για τον ερπητοϊό-6.^{25,27} Στην παραπάνω μελέτη από τις μελετηθείσες παραμέτρους βελτιώθηκε μόνο η λειτουργική ικανότητα κατά NYHA. Ίσως στις συγκεκριμένες ιογενείς λοιμώξεις (από παρβοϊό Β19 και ερπητοϊό-6) για την πλήρη κάθαρση του ιού είναι πιθανό να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις ιντερφερόνης για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους, ή εναλλακτικές θεραπείες.

3Β. Χορήγηση στοχευμένης αντιϊκής (αντιμικροβιακής) αγωγής

Η 'στοχευμένη' αντιμικροβιακή θεραπεία, εκτός των αντιβιοτικών που χορηγούνται αναλόγως ενδείξεων, σήμερα περιλαμβάνει ειδικές θεραπείες για ιογενείς λοιμώξεις όπως ερπητοϊοί [herpes simplex virus (HSV) 1 και 2, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), varicella virus, human herpesvirus (HHV) 6 and 7] καθώς και για λοιμώξεις

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Σύνοψη πειραματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων σε περιπτώσεις οξείας μυοκαρδίτιδας. Τροποποιημένος από Matsumori A. Future Cardiol. 2005; 1: 683-92.	
I. Αντιϊκές θεραπείες	
	<ul style="list-style-type: none"> Ιντερφερόνη Ιντερφερόνη και ριβαμπρίνη Ampligen (επαγωγέας ιντερφερόνης-interferon inducer) Ενδορινική χορήγηση εμβολίου Chitosan-DNA έναντι ιού Coxsackie Ενοφθαλμικός ανασυνδυσσμένου Coxsackie B3 Χορήγηση αντινοσηπικών ολιγονουκλεοτιδίων (antisense oligonucleotides) Χορήγηση ανασυνδυσσμένου διαλυτού υποδοχέα CAR (coxsackievirus-adenovirus receptor) Χορήγηση του αντιϊκού παράγοντα WIN 54954 Χορήγηση δοσίων μονοξειδίου του αζώτου
II. Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες	
α. Ανοσοκαταστολή	<ul style="list-style-type: none"> Χορήγηση παράγοντα FTY720 Mycophenolate mofetil
β. Αντί-κυταροκίνες	<ul style="list-style-type: none"> Αντί-TNF αντισώματα Ιντερλευκίνη-10 (IL-10)
γ. Γονιδιακή θεραπεία	Μεταφορά γονιδίων που επάγουν τη σύνθεση IL-1ra (interleukin-1 receptor antagonist) και IL-10
III. Παράγοντες με αντιφλεγμονώδη δράση	
	<ul style="list-style-type: none"> Pimobendan (αναστολέας φωσφοδιεστεράσης) SUN-C8079 (αναστολέας NF-κΒ – Nuclear factor kappa B) Αναστολέας κασιόσης
IV. Κυτταρική θεραπεία	
	Εμβρυικά πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα

από respiratory syncytial virus, hepatitis-C virus και HIV. Οι στοχευμένες αυτές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη χορήγηση Val-/Ganciclovir, Acyclovir, Foscanet και αντιρετροϊκών κατά περίπτωση για μακρό συνήθως χρονικό διάστημα.²⁵ Σε πρόσφατη Ελληνική προοπτική μη τυχαίοποιημένη μελέτη από ένα κέντρο σε ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη διατακτικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια και τεκμηριωμένο λοιμογόνο παράγοντα σε ιστοτεμάχιο ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά σε τριετή παρακολούθηση ότι μία τέτοια προσέγγιση είχε ευεργετικά αποτελέσματα σε ότι αφορά στη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας καθώς και την εμφάνιση μη θανατηφόρων επιπλοκών όπως ανάγκη για τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης κοιλίας-κοιλίων (LVAD ή BIVAD) και ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς (Εικόνα 2).²⁸

Νεότερες πειραματικές θεραπείες

Σε ότι αφορά στις πειραματικές (προκλινικές) προσεγγίσεις στη θεραπεία της οξείας μυοκαρδίτιδας, το πεδίο έρευνας είναι ευρύ και ιδιαίτερα ελκυστικό. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται σύνοψη των πειραματικών δεδομένων, για αρκετά από τα οποία αναμένεται σύντομα η αρχική τους εκτίμηση ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στην κλινική πράξη.²⁹

Στους δυνητικούς θεραπευτικούς στόχους σε οξεία μυοκαρδίτιδα επισημαίνεται ότι πρόσφατα έχουν συμπεριληφθεί και τα micro RNAs για τα οποία έχει περιγραφεί διαταραχή στη ρύθμιση τους σε περιπτώσεις οξείας μυοκαρδίτιδας.³⁰ Συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί μεταξύ άλλων υπερέκφραση των φλεγμονωδών micro RNA-155, -146b και -21 και σε ανθρώπους και σε επιρρεπείς σε μυοκαρδίτιδα επίμους.³⁰ Στο εγγύς μέλλον ο έλεγχος της έκφρασης των φλεγμονωδών micro RNAs ενδέχεται να αποτελέσει ένα ακόμη δυνητικό στόχο στην προσπάθεια ενός αποτελεσματικότερου ελέγχου της φλεγμονής σε ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα.

Βιβλιογραφία

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636-48.
2. Cooper L. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1526-38.
3. Magnani J, Dec W. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment *Circulation*. 2006; 113: 876-90.
4. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1388-98.
5. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi C, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 2006; 114: 1581-90.
6. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 779-92.
7. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2073-82.
8. Λάζαρος Γ, Τεντολούρης Κ, Τούτουζας Κ, Στεφανάδης Χ. Καρδιά και Αγγεία, Μαΐος-Ιούνιος 2013: 183-95.
9. Φαρμάκης Δ. Η μυοκαρδίτιδα σήμερα. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2012; 53: 333-41.
10. Karavidas A, Lazaros G, Noutsias M, et al. Recurrent coxsackie B viral myocarditis leading to progressive impairment of left ventricular function over 8 years. *Int J Cardiol*. 2011; 151: e65-7.
11. Liu P, Mason J. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation*. 2001; 104: 1076-82.
12. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non fulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 690-5.
13. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1860-6.
14. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007; 116: 2216-33.
15. Γ. Λάζαρος. Μυοκαρδίτιδα. Στο: Τούσουλης Δ. 'ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ'. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 2016: 889-909.
16. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012; 379: 738-47.
17. Monti L, Moro C, Occhi L, et al. Beta blockers for haemodynamically stable acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014; 16 (Suppl 1): P277.
18. Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013; 11: 193-201.
19. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2793-867.
20. Mason JW, O Connell JB, Herskowitz A, et al., for the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 269-75.
21. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C, et al. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009; 30:1 995-2002.
22. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for

- immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001; 104: 39-45.
23. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1326-33.
24. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 103: 2254-9.
25. Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2616-25.
26. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003; 107: 2793-8.
27. Schultheiss HP, Piper C, Sowade K, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy (abstr). *Circulation*. 2008; 118: 3322.
28. Gkouziouta A, Lazaros G, Karavidas A, et al. Pathogen-driven treatment strategy in new onset dilated cardiomyopathy. Impact on ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2016; 209: 15-6.
29. Matsumori A. Emerging treatments for viral myocarditis. *Future Cardiol* 2005; 1: 683-692.
30. Corsten N, Papageorgiou A, Verhesen W, et al. MicroRNA profiling identifies microRNA-155 as an adverse mediator of cardiac injury and dysfunction during acute viral myocarditis. *Circ Res* 2012;111:415-25.

Acute myocarditis: Established and new treatments

George Lazaros

First Department of Cardiology, Hippokration General Hospital of Athens

Abstract

Acute myocarditis encompasses a wide spectrum of clinical manifestations ranging from subclinical forms to sudden cardiac death. Although most myocarditis cases (namely 50-57%) resolve within 2-4 weeks, it should be taken into consideration that in some unfortunate instances acute heart failure (12-25%) or gradual progression to dilated cardiomyopathy (~25%) may occur. Concerning treatment, patients with hemodynamic instability should be referred to specialized centers where cardiac catheterization, endomyocardial biopsy and mechanical cardio-pulmonary support facilities are available. Patients with either symptomatic or asymptomatic cardiac dysfunction should be managed according to the current guidelines for heart failure. In contrast, data on the benefit of medical treatment in patients without left ventricular dysfunction are lacking. Apart from the established treatments, emerging therapies appear promising in experimental grounds, and some of them are about to be tested in clinical trials.

KEYWORDS: Acute Myocarditis, Dilated Cardiomyopathy, Heart Failure, Treatment