

# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

# ΕΚΕ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2023 | ΤΟΜΟΣ 64 | ΤΕΥΧΟΣ 4

## Η ΣΕΛΙΔΑ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Περί τεχνητής νοημοσύνης

## ΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Συμμόρφωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στις ιατρικές οδηγίες

## ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αναστολείς παράγοντα XI. Ένα υποσχόμενο ασφαλές όπλο στην αντιπηκτική αγωγή, είναι όμως αποτελεσματικό; Δεδομένα από μελέτες φάσης II και III

Δήλωση Θέσης (Position Statement) της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Καρδιολογίας για την διάγνωση της Καρδιακής Αμυλοείδωσης από Τρανσθυρετίνη

Επιστροφή των αθλητών στην άσκηση έπειτα από οξεία μυοκαρδίτιδα: κλινική προσέγγιση

## ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

Πολλαπλά εμβολικά επεισόδια μετά από αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας: παρουσίαση σπάνιου περιστατικού

Καρδιακή Ανακοπή μετά από χρήση Κοκαΐνης και Ηλεκτροκαρδιογράφημα Brugada

## ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΚΑΙΡΑ

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για τους ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

## ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ: ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

## ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

Η συμμόρφωση των ασθενών με τις οδηγίες που λαμβάνουν από τους ιατρούς του καρδιολογικού ΤΕΠ

Μπορούν η Τεχνητή Νοημοσύνη και το ChatGPT να υποκαταστήσουν τον κλινικό ιατρό;

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

ISSN 1011-79-70

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





# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

# ΕΚΕ

ΤΟΜΟΣ 64 | ΤΕΥΧΟΣ 4 | ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2023

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ - ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Ποταμιάνου 6, 11528 Αθήνα

Τηλ.: 210 7258006 | Fax: 210 7226139

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

www.hcs.gr

## Συντακτική Επιτροπή

### ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ηλίας Σανίδας

### ΕΠΙΚΟΥΡΟΙ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αλεξόπουλος Νικόλαος

Γεωργιόπουλος Γεώργιος

Γκατζούλης Κωνσταντίνος

Γκουμάς Γεώργιος

Δεμερούτη Ευτυχία

Κάπελλα Μαρία

Καραμπίνος Ηλίας

Λάζαρος Γεώργιος

Λαζόπουλος Γεώργιος

### ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ιωάννης Κανακάκης

Λαμπρόπουλος Κωνσταντίνος

Μαρκέτου Μαρία

Μαστροκωστόπουλος Αντώνιος

Νίκας Ν. Δημήτριος

Νταλιάνης Αργύριος

Σιάνος Γεώργιος

Σιάσος Γεράσιμος

Πατσουράκος Φώτης

Τριάντης Γεώργιος

Φαρμάκης Δημήτριος

### ΒΟΗΘΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Δωροθέα Τσεκούρα

### ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γιώργος Λιγνός

### ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

Δ. Παναγιωτάκος, MSc

Γ. Χλουβεράκης, MSc

## Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Χ. Γαβράς

Βοστώνη, ΗΠΑ

Γ. Γεροτζιάφας

Παρίσι, Γαλλία

Μ. Γκατζούλης

Λονδίνο, Αγγλία

Ι. Ελευθεριάδης

Κοννέκτικατ, ΗΠΑ

Σ. Λεράκης

Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

Χ. Μπουντούλας

Οχάιο, ΗΠΑ

Ε. Μπριλάκης

Μινεάπολη, ΗΠΑ

Π. Νιχογιαννόπουλος

Λονδίνο, Αγγλία

Γ. Ντάγγας

Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

Β. Παπαδημητρίου

Ουάσιγκτον, ΗΠΑ

Γ. Παυλίδης

Μίσιγκαν, ΗΠΑ

Σ. Τσιμίκας

Σαν Ντιέγκο, ΗΠΑ

### ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ & ΕΚΤΥΠΩΤΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ

#### CREATIVE POINT

Ερμού 56, Αθήνα, 10563 Αθήνα

Τηλ.: 210 3835200, -203

E-mail: info@creativepoint.gr

www.creativepoint.gr

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



## Μέλη Συντακτικής Επιτροπής

---

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



## Επόμενης γενιάς Παράγοντας Φαρμακολογικού στρες για καρδιακή απεικόνιση σε ενήλικες

- ▶ **Απλοποιημένη δοσολογία**
  - Ένεση διάρκειας 10 δευτερολέπτων
  - Εφάπαξ δόση
  - Δεν απαιτείται προσδιορισμός του σωματικού βάρους και υπολογισμός της δόσης, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος εσφαλμένης δόσης
  - Μειώνει την ανάγκη περαιτέρω εφοδίων καθώς και τα απόβλητα
- ▶ **Βελτιωμένη ανεκτικότητα έναντι της αδενοσίνης<sup>1</sup>**
- ▶ **Εναλλακτική λύση στη δοκιμασία κόπωσης με δοβουταμίνη για ασθενείς επιρρεπείς σε βρογχοσυστολή λόγω άσκησης<sup>2-4</sup>**

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

**Βιβλιογραφικές αναφορές:**

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

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

GE HEALTHCARE A.E, Σωρού 8-10. 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, [www.gehealthcare.gr](http://www.gehealthcare.gr)

© 2023 GE HealthCare

Rapiscan is a trademark of GE HealthCare.

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

02-2023 JB00341GR/OS GREECE



Σχεδιασμός που απλοποιεί  
το φαρμακολογικό στρες

**Rapiscan™**  
ρεγαδενοσίνη

# ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

## ΠΡΟΕΔΡΟΣ

### Γεώργιος Κοχιαδάκης

Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Καρδιολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Ηρακλείου

## ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

### Κωνσταντίνος Τούτουζας

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

## τ. ΠΡΟΕΔΡΟΣ

### Ιωάννης Κανακάκης

Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής  
Κλινικής, ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ

## ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

### Σκεύος Σιδηρής

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

## ΤΑΜΙΑΣ

### Νικόλαος Καυκάς

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

## ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

### Αγγελική-Δέσποινα Μαυρογιάννη

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

## ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

### Νικόλαος Πατσουράκος

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

## ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

### Κων/νος Παπαδόπουλος

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

## ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ

### Αλέξανδρος Στεφανίδης

Διευθυντής Α' Καρδιολογικού  
Τμήματος,  
Γ.Ν. Νίκαιας

## ΕΚΠΡΟΣΩΠΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ

### Ιωάννης Καχριμανίδης

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

ΝΕΟ  
ΠΡΟΪΟΝ

# Rosuvastatin+Ezetimibe/Velka

Rosuvastatin+Ezetimibe

Δυναμικός  
Συνδυασμός<sup>1,2</sup>



ADV/ROSU+EZE/01/VELKA/1.2024

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Ανοφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

<sup>1</sup> Chibert MR et al. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia; Current Insights. Drug Design, Development and Therapy 2022; 16: 2177–2186

<sup>2</sup> Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Λ.Τ. Rosuvastatin+Ezetimibe/Velka (5+10)mg tab x 30: 23,26 €  
Λ.Τ. Rosuvastatin+Ezetimibe/Velka (10+10)mg tab x 56: 23,62 €

Λ.Τ. Rosuvastatin+Ezetimibe/Velka (20+10)mg tab x 56: 27,70 €  
Λ.Τ. Rosuvastatin+Ezetimibe/Velka (40+10)mg tab x 56: 31,05 €



ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Για συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε  
την Π.Χ.Π. σκανάροντας το QR code

VELKA HELLAS Βιομηχανία Φαρμάκων  
Καρίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451  
Τ.: 211 176 1000 [www.velka.gr](http://www.velka.gr)

**velka**  
a Rafarm company



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- 226 ● **Η ΣΕΛΙΔΑ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**  
Περί τεχνητής νοημοσύνης  
*Ηλίας Α. Σανίδας*
- 227 ● **ΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΕΚΕ**  
Συμμόρφωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στις ιατρικές οδηγίες  
*Γεώργιος Κοχιαδάκης*
- ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**
- 228 ● **Αναστολείς παράγοντα XI. Ένα υποσχόμενο ασφαλές όπλο στην αντιπηκτική αγωγή, είναι όμως αποτελεσματικό; Δεδομένα από μελέτες φάσης II και III**  
*Βασιλική Καλογερά, Παντελεήμων Ε. Παπακωνσταντίνου, Αθηνά Μπατσούλη, Σωτήριος Ξυδώνας*
- 236 ● **Δήλωση Θέσης (Position Statement) της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Καρδιολογίας για την διάγνωση της Καρδιακής Αμυλοείδωσης από Τρανσθυρετίνη**  
*Μαρία Κουτελού, Βασίλειος Πρασσόπουλος, Λουκάς Λαμπράκος, Αθανάσιος Ζησιμόπουλος, Θεόδωρος Χατζηπαναγιώτου, Άννα Μαστοράκου, Αργύριος Δούμας*
- 242 ● **Επιστροφή των αθλητών στην άσκηση έπειτα από οξεία μυοκαρδίτιδα: κλινική προσέγγιση**  
*Γεώργιος Ζορμπάς, Αρίστη Μπούλμπου, Ιωάννης Γουδέβενος*
- ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ**
- 246 ● **Πολλαπλά εμβολικά επεισόδια μετά από αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας: παρουσίαση σπάνιου περιστατικού**  
*Νικήτας Κασιλλής, Νικόλαος Παπακωνσταντίνου, Γεράσιμος Γαβριελάτος, Έλενα Μπούσουλα, Αντώνιος Δημόπουλος, Σαράντος Λιναρδάκης, Νέαρχος Κάσινος, Αναστάσιος Θεοδόσης-Γεωργιάδης, Νικόλαος Πατσουράκος*
- 250 ● **Καρδιακή Ανακοπή μετά από χρήση Κοκαΐνης και Ηλεκτροκαρδιογράφημα Brugada**  
*Πολύδωρος Λαζαρίδης, Κωνσταντίνος Πολυμερόπουλος, Μαρία Φώτη, Αλεξία Σταυράτη, Ιωάννης Ζαρίφης*
- ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΚΑΙΡΑ**
- 254 ● **Νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για τους ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο**  
*Παναγιώτης Βλαχάκης, Κωνσταντίνος Αζναουρίδης, Κωνσταντίνος Τσιούφης*
- ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ**
- 258 ● **ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ: ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ**  
*Ηλίας Σανίδας, Γιώργος Λιγνός*
- ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ**
- 264 ● **Η συμμόρφωση των ασθενών με τις οδηγίες που λαμβάνουν από τους ιατρούς του καρδιολογικού ΤΕΠ**  
*Νάντια Λαζίλι, Κωνσταντίνος Βασιλειάδης, Νικόλαος Καυκάς*
- 268 ● **Μπορούν η Τεχνητή Νοημοσύνη και το ChatGPT να υποκαταστήσουν τον κλινικό ιατρό;**  
*Δημήτριος Χρυσός*
- ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΠΟΙΗΣΗ**
- 277 ● **Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Θεσσαλονίκη**
- 278 ● **2<sup>ο</sup> Διεθνές Επεμβατικό Συνέδριο (ICE) στο Ηράκλειο Κρήτης**  
*Μιχάλης Χαμπλός*
- 279 ● **Κοινωνική δράση της ΕΚΕ στο Νεστόριο Καστοριάς**  
**Προσφορά δώρων από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία σε Δημοτικό Σχολείο της Θήβας**  
**Εκπαιδευτικό Κέντρο για σεμινάρια ΚΑΡΓΙΑ**
- 280 ● **Κοπή Πρωτοχρονιάτικης Πίτας**





# zateven

ezetimibe+atorvastatin



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ΑΘΗΝΑ: Οιδίποδος 1-3 και Παράδρομος Αττικής οδού 33-35, 15238 Χαλάνδρι  
Τηλ.: 210 7488821, Φαξ: 210 7488827, E-mail: info@winmedica.gr

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

 **WinMedica**  
Serving Health for Life

## Περί τεχνητής νοημοσύνης

ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ

Διευθυντής Σύνταξης

**Η** τεχνητή νοημοσύνη αποτελεί κλάδο της επιστήμης των υπολογιστών που τείνει να προσομοιάσει κατά κάποιο τρόπο στον ανθρώπινο εγκέφαλο, καθώς μιμείται ανθρώπινες δεξιότητες, όπως η σύνθεση, η οργάνωση και ο σχεδιασμός.

Είναι ήδη μέρος της ζωής μας χάρη σε ευρύτατα διαδεδομένες εφαρμογές της όπως τα κινητά τηλέφωνα, τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, οι ηλεκτρονικές συναλλαγές, η πλοήγηση και τα συστήματα οικιακής ασφάλειας. Θεωρείται ως η λύση σε πληθώρα κοινωνικών προβλημάτων, μειώνοντας το κόστος αλλά και τη σπατάλη ανθρώπινων πόρων και δυναμικού. Εύλογα λοιπόν η εφαρμογή της στον τομέα της υγείας και δη της καρδιολογίας κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος.

Δεν είναι τυχαίο ότι πλέον οικονομικοί κολοσσοί ενώνουν τις δυνάμεις τους επενδύοντας σε καρδιολογικές εταιρείες τεχνητής νοημοσύνης.

Πρόσφατα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι δύναται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο και στον τομέα της ιατρικής επιστήμης μέσω της χρήσης εφαρμογών και πρωτοκόλλων εκμάθησης, κυρίως στον εντοπισμό, την επεξεργασία και την ανάλυση δεδομένων που σχετίζονται με κλινικές πληροφορίες, απεικονιστικές εξετάσεις, φαρμακευτική αγωγή και πειραματικά ευρήματα.

Η καρδιολογία είναι ο κατεξοχήν χώρος που μπορούν να βρουν έδαφος οι εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης.

Στον τομέα της πρόληψης υπολογίζεται ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε συνδυασμό με την απεικόνιση καθίσταται εφικτή η ακριβής ποσοτικοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ με τις φορητές συσκευές (wearables) η καταγραφή των αρρυθμιών και κυρίως της κολπικής μαρμαρυγής. Διαφαίνεται επίσης σημαντική η συμβολή της στην ανίχνευση ευάλωτων αθηρωμα-

τικών πλακών και στην εντοπισμένη θεραπεία του εμφράγματος με χρήση νανοσωματιδίων.

Ωστόσο, παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα από την εφαρμογή των προγραμμάτων τεχνητής νοημοσύνης στην καρδιολογία, υπάρχει μια σειρά από προϋποθέσεις. Καταρχάς, απαιτείται να ελεγχθούν πριν την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη, προκειμένου να διαπιστωθεί η αξιοπιστία τους και να μειωθεί η πιθανότητα σφάλματος. Εξίσου απαραίτητη είναι η ανάπτυξη μεθόδων για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ποικιλίας και της ασφάλειας των προσωπικών δεδομένων που επεξεργάζονται οι εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης. Λόγω των ραγδαίων επιστημονικών εξελίξεων χρειάζονται σαφείς και επικαιροποιημένες οδηγίες για τον τρόπο εφαρμογής της με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Τέλος, ένα κρίσιμο ερώτημα που προκαλεί ανησυχία είναι η απόδοση ευθυνών σε περίπτωση λάθους.

Επειδή ο τρόπος λειτουργίας της τεχνητής νοημοσύνης είναι πολύπλοκος, προκύπτουν ερωτηματικά και αμφιβολίες για την αξιοπιστία της. Είναι συζητήσιμο κατά πόσον υπάρχει διαφάνεια στα εργαλεία τεχνητής νοημοσύνης, ενώ το ζήτημα των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και αξιών παραμένει πάντοτε στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος, καθώς οι αποφάσεις που λαμβάνονται μέσω τεχνητής νοημοσύνης δεν είναι ευρέως εφαρμόσιμες και πρέπει να εξατομικεύονται. Φαίνεται ότι στο μέλλον οι εξελίξεις της τεχνητής νοημοσύνης θα οδηγήσουν σε σημαντικές καινοτομίες στον τομέα της καρδιαγγειακής έρευνας, επομένως κρίνεται επιτακτική η εφαρμογή κανονισμών για την ασφαλή χρήση τους. Οι κλινικοί ιατροί θα έχουν πλέον όλο και πιο άμεσα διαθέσιμο αυτό το πολύτιμο εργαλείο με τις ασύλληπτες δυνατότητες, το οποίο οφείλουν να διαχειριστούν με γνώση και σύνεση, με απώτερο όφελος την υγεία και έκβαση των καρδιολογικών ασθενών.

## Συμμόρφωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στις ιατρικές οδηγίες

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ

Πρόεδρος ΕΚΕ

**Τ**ο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηλείας ασθενών στις καρδιολογικές κλινικές μετά από μια γενική εφημερία. Οι ασθενείς με παλαιότερο ΟΣΣ έχουν υψηλό ποσοστό επανεμφάνισης του, ιδιαίτερα αν δεν τηρούν πιστά τις οδηγίες που έλαβαν μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μακροχρόνια χρήση 5 κατηγοριών φαρμάκων για δευτερογενή πρόληψη μετά από ΟΣΣ: ασπιρίνη, στατίνες, β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI) ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) και επιπλέον αναστολείς P2Y12 για 1 έτος για τη μείωση των μελλοντικών ΟΣΣ και επιπλοκών τους. Τα άτομα με ΟΣΣ μπορεί επίσης να χρειάζονται φάρμακα επιπρόσθετα της σταθερής φαρμακευτικής αγωγής όπως φάρμακα για τη διαχείριση συμπτωμάτων ισχαιμίας ή για την πρόληψη επιπλοκών, όπως οι θρόμβωσις καρδιακές κοιλότητες, με αποτέλεσμα τη συνολική αύξηση της συνταγογραφούμενης φαρμακευτικής αγωγής.

Η συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή ορίζεται ως «Η διαδικασία με την οποία οι ασθενείς λαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή που υποδείχθηκε από το θεράποντα και τηρούν όσα αυτός έχει υποδείξει για την έναρξη, την συνέχιση και τη διακοπή της».<sup>1</sup> Παρά την έλλειψη ομοφωνίας για το τι θεωρείται επαρκές επίπεδο συμμόρφωσης στα φάρμακα, τα στοιχεία δείχνουν ότι η μη βέλτιστη συμμόρφωση στη χρόνια φαρμακευτική αγωγή είναι μια ευρέως αναγνωρισμένη κλινική πρόκληση που επιβαρύνει σημαντικά τις δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης.<sup>2</sup> Η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή είναι ένα εξαιρετικά διαδεδομένο κλινικό πρόβλημα, το οποίο ποικίλλει ανάλογα με την κατάσταση της νόσου, την ηλικία, το περιβάλλον της μελέτης αλλά και τον ορισμό της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή. Στοιχεία από μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δείχνουν ότι η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή για δευτερογενή πρόληψη κυμαίνεται μεταξύ 54% και 86% εντός 1 έτους από την έξοδο από το νοσοκομείο μετά από ΟΣΣ, χωρίς να έχουν εντοπιστεί σταθεροί προγνωστικοί παράγοντες μη συμμόρφωσης σε όλες τις κατηγορίες καρδιαγγειακών φαρμάκων.<sup>3,4</sup>

Ενώ η κακή τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής θα μπορούσε να είναι μια συνειδητή απόφαση σε ορισμένες περιπτώσεις, η ακούσια μη συμμόρφωση, λόγω γνωστικών προβλημάτων και προβλημάτων μνήμης, παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη της κακής συμμόρφωσης των ασθενών. Παρεμβάσεις που βασίζονται στην ηλεκτρονική υγεία αναδεικνύονται ως αναπόσπαστο

στοιχείο της παροχής υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης και συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας. Τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία τεχνολογίες ηλεκτρονικής υγείας που βασίζονται στο διαδίκτυο, όπως μηνύματα κειμένου SMS ή διαδραστικές φωνητικές οδηγίες, εφαρμογές για κινητά και κλήσεις ως τρόποι αύξησης της συμμόρφωσης σε μια σειρά ιατρικών εφαρμογών, οδηγώντας σε βελτιωμένη τήρηση των ιατρικών οδηγιών και της φαρμακευτικής αγωγής.<sup>5</sup>

Καθώς υπάρχουν ακόμη περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων ηλεκτρονικής υγείας που εστιάζουν στη συμμόρφωση των ασθενών μετά από ΟΣΣ, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη κατανόηση του ρόλου των διαφορετικών προσεγγίσεων ηλεκτρονικής υγείας για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στη φαρμακοθεραπεία μετά το ΟΣΣ αλλά και των πιθανών καρδιαγγειακών επιπλοκών.

- 1 Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x. <https://hdl.handle.net/2268/305261>.
- 2 Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016982. <https://bmjopen.bmj.com/lookup/pmidlookup?view=long&pmid=29358417>. *bmjopen-2017-016982*
- 3 Chen HY, Saczynski JS, Lapane KL, Kiefe CI, Goldberg RJ. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: a systematic review. *Heart Lung*. 2015;44(4):299–308. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.02.004. <https://europepmc.org/abstract/MED/25766041>. S0147-9563(15)00019-9.
- 4 Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882–887.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013. [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(12\)00018-6/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(12)00018-6/fulltext). S0002-9343(12)00018-6
- 5 Pouls BPH, Vriezekolk JE, Bekker CL, Linn AJ, van Onzenoort HAW, Vervloet M, van Dulmen S, van den Bemt B. Effect of interactive eHealth interventions on improving medication adherence in adults with long-term medication: systematic review. *J Med Internet Res*. 2021;23(1):e18901. doi: 10.2196/18901. <https://www.jmir.org/2021/1/e18901/v23i1e18901>.

## Αναστολείς παράγοντα XI. Ένα υποσχόμενο ασφαλές όπλο στην αντιπηκτική αγωγή, είναι όμως αποτελεσματικό; Δεδομένα από μελέτες φάσης II και III

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΑΛΟΓΕΡΑ<sup>1</sup>,  
ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ Ε. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ<sup>2</sup>,  
ΑΘΗΝΑ ΜΠΑΤΣΟΥΛΗ<sup>2</sup>, ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΞΥΔΩΝΑΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα

<sup>2</sup> Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, Ελλάδα

### Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων:

Οι συγγραφείς Παντελεήμων Ε. Παπακωνσταντίνου, Αθηνά Μπατσούλη και Σωτήριος Ξυδώνας συμμετέχουν ως ερευνητές στη μελέτη OCEANIC-AF που χρηματοδοτείται από την εταιρεία Bayer.

### Λέξεις ευρετηρίου

κολπική μαρμαρυγή, αντιπηκτική αγωγή, αναστολείς παράγοντα XI, μελέτες φάσης III, OCEANIC-AF, Asundexian

### Επικοινωνία

Παντελεήμων Παπακωνσταντίνου, MD, MSc, PhD  
Β' Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»  
Υψηλάντου 45-47, ΤΚ 10676, Αθήνα  
Τηλ: +30 6948050600  
E-mail: pantelispapakon@gmail.com

**Η** αρτηριακή και φλεβική θρομβοεμβολή αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη, όπως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ασθενείς με παρατεταμένη κατάκλιση ύστερα από μια χειρουργική επέμβαση. Η χρήση των αντιπηκτικών, με προσθήκη τα τελευταία χρόνια και των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών [Direct Oral Anticoagulants (DOACs)], στοχεύει κυρίως στην αναστολή της θρομβίνης και του παράγοντα Χα, προστατεύοντας σε μεγάλο βαθμό από τη συστηματική εμβολή και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΑΕΕ). Ωστόσο, οι αιμορραγικές επιπλοκές, τόσο οι ελάσσονες όσο και οι μείζονες, δεν είναι σπάνιες ακόμη και με τη χορήγηση μειωμένων δόσεων αντιπηκτικής αγωγής, και οδήγησαν στην ανάγκη αναζήτησης αντιπηκτικών παραγόντων με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγιών. Το πεδίο της έρευνας τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί στη μελέτη φαρμάκων που αναστέλλουν τον παράγοντα XI (Factor XI, FXI), ύστερα από παρατηρήσεις ατόμων με γενετικές μεταλλάξεις, που οδηγούν σε ελαττωμένα επίπεδα του παράγοντα XI. Τα άτομα αυτά φάνηκε πως παρουσίαζαν χαμηλό κίνδυνο για ΙΑΕΕ, αλλά όχι αυξημένο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία. Αντίθετα υψηλά επίπεδα του FXI αποτελούσαν παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.<sup>1</sup>

Τα πρώτα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες των παραγόντων αυτών ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αναδεικνύοντας ένα καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Μεγάλες μελέτες φάσεις III βρίσκονται σε εξέλιξη, με τη χρήση των νέων αυτών παραγόντων να βρίσκεται στο επίκεντρο των μελετών αντιπηκτικής αγωγής. Παρόλα αυτά, η πρώιμη διακοπή της μελέτης OCEANIC-AF έθεσε ερωτηματικά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων για τη πρόληψη του ΙΑΕΕ σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζουμε τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια καθώς και τις εν εξελίξει κλινικές μελέτες των αναστολέων του FXI.



## Παράγοντας XI

Ο FXI ανήκει στο ενδογενές μονοπάτι του κατarrάκτη της πήξης και σε περίπτωση βλάβης αυτού, το εξωγενές και το κοινό μονοπάτι παραμένουν ανεπηρέαστα. Συνεπώς, ο FXI παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη σταθεροποίηση του θρόμβου, αλλά δευτερεύοντα ρόλο στην αιμόσταση. Έτσι, η αναστολή αυτού πιθανά μειώνει τις θρομβώσεις, χωρίς να επάγει την αιμορραγία. Ακόμη και στην περίπτωση της πλήρους ανεπάρκειας του FXI (αιμορροφιλία C), οι ασθενείς βιώνουν ηπιότερες αιμορραγίες συγκριτικά με την αιμορροφιλία A και B, που οφείλεται σε έλλειψη των παραγόντων VIII και IX, αντίστοιχα.<sup>2</sup>

Η αντιπηκτική δράση μπορεί να ασκηθεί είτε μέσω σύνδεσης και αναστολής του πρόδρομου FXI ή του ενεργοποιημένου FXI (FXI-activated, FXIa), είτε μέσω αναστολής της σύνθεσης του μεταγραφικού mRNA που προκύπτει με τη μεσολάβηση του ενεργοποιημένου παράγοντα XII (FXIIa).<sup>2,3</sup> Οι κατηγορίες φαρμάκων που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα αντινοσηματικά νουκλεοσιδία και οι μικρομοριακοί αναστολείς FXIa από του στόματος.

## Μονοκλωνικά αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα ασκούν την αντιπηκτική τους δράση αναστέλλοντας την ενεργοποίηση είτε του FXI, είτε του FXIa, είτε και των δύο. Δεδομένα από μελέτες παρέχονται κυρίως για το Abelacimab, το Osocimab και το Xisomab. Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το MK-2060 και το REGN9933, βρίσκονται σε πρωιμότερα στάδια μελέτης.<sup>3</sup>

**Abelacimab.** Το Abelacimab συνδέεται στον FXI, προλαμβάνοντας την ενεργοποίησή του και μειώνοντας άμεσα τα λειτουργικά επίπεδά του. Επιπλέον, σύντομα μετά τη χορήγηση αυξάνει τα επίπεδα της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και παρουσιάζει χρόνο ημίσειας ζωής μεταξύ 25 και 30 ημερών, που επιτρέπει τη χορήγηση άπαξ δόσης για μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη. Η μελέτη φάσης II ANT-005 TKA που δημοσιεύθηκε το 2021 μελέτησε το Abelacimab συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική γόνατος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν Abelacimab άπαξ

ενδοφλεβίως σε δόση 30 mg ή 75 mg ή 150 mg ή ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως την ημέρα. Τα πρωτογενή σημεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αφορούσαν την εκδήλωση φλεβοθρόμβωσης και αιμορραγιών, αντίστοιχα, στις 30 ημέρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν τη συμμετοχή του FXI στη μετεγχειρητική ανάπτυξη φλεβοθρόμβωσης και επιπλέον τη μη κατωτερότητα του Abelacimab στη δόση των 30 mg και την ανωτερότητα στις δόσεις των 75 mg και 150 mg έναντι της ενοξαπαρίνης 40 mg, καθιστώντας το ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης μετεγχειρητικά της αρθροπλαστικής γόνατος.<sup>4</sup> Σε ασθενείς 55 ετών και άνω με κοιλιακή μαρμαρυγή και μέτριο προς υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο διεξήχθη η AZALEA-TIMI 71 (NCT04755283), μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II που συνέκρινε τη μηνιαία χορήγηση Abelacimab σε δόσεις 150 mg και 90 mg υποδορίως με τη ριβαροξαμπάνη. Στις 14 Σεπτεμβρίου 2023 ανακοινώθηκε η πρώτη διακοπή της μελέτης λόγω μεγαλύτερης εκ της αναμενόμενης μείωσης των αιμορραγικών επεισοδίων στην ομάδα του Abelacimab, που αφορούσε και στις δύο δόσεις. Το Abelacimab έχει λάβει ένδειξη για συμμετοχή σε μελέτες φάσης III και αναμένονται τα αποτελέσματα αυτών.

**Osocimab.** Το Osocimab συνδέεται με τον FXIa και αποτρέπει την ενεργοποίηση του παράγοντα IX (FIX), που φυσιολογικά ακολουθεί. Παρουσιάζει ταχέως θεραπευτικά επίπεδα που ελέγχονται μέσω aPTT και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, 30 με 44 ημέρες. Συνεπώς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άπαξ δόση μετεγχειρητικά, όπως και το Abelacimab. Το 2020 δημοσιεύθηκε η μελέτη FOXTROT φάσης II, που συνέκρινε διαφορετικές δόσεις Osocimab προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά με ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως ανά ημέρα και απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με αρθροπλαστική γόνατος. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν όμοια με τα αντίστοιχα της μελέτης ANT-005 TKA, αλλά με σχετικά μικρότερο διάστημα παρακολούθησης (~10-13 ημέρες). Η μελέτη έδειξε ότι οι μετεγχειρητικές δόσεις των 0,6 mg/kg, 1,2 mg/kg και 1,8 mg/kg παρουσίασαν μη κατωτερότητα, ενώ η προεγχειρητική δόση των 1,8 mg/kg παρουσίασε ανωτερότητα συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη.<sup>5</sup>

Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι εν-

θαρρυντικά, ωστόσο απαιτούνται μελέτες με διπλό-τυφλό σχεδιασμό και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε να τεκμηριωθούν τα ανωτέρω. Επιπλέον η FOXTROX συμπεριέλαβε ασθενείς που έλαβαν μόνο γενική αναισθησία.<sup>4,5</sup>

**Xisomab 3G3 (AB023).** Το Xisomab ασκεί την αντιθρομβωτική του δράση μέσω σύνδεσης με τον FXIa, αποτρέποντας την ενεργοποίηση από τον FXIIa και έχει μελετηθεί λιγότερο συγκριτικά με τα άλλα μονοκλωνικά αντισώματα. Μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης φάσης I σε 21 υγιείς εθελοντές που δημοσιεύτηκε το 2019,<sup>6</sup> ακολούθησε μελέτη φάσης II σε 24 ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι έλαβαν διαφορετικές δόσεις του Xisomab κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης έναντι του placebo, χωρίς τη χρήση ηπαρίνης. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά για το μονοκλωνικό αντίσωμα, αφού αναδείχθηκαν λιγότερα θρομβωτικά επεισόδια, μείωση της CRP και μικρότερο ποσοστό απώλειας καλίου και σιδήρου, λόγω παγίδευσης αυτών στα φίλτρα του συστήματος αιμοκάθαρσης.<sup>7</sup> Μια ακόμη μελέτη φάσης II βρίσκεται σε εξέλιξη και πραγματεύεται την πρόληψη της θρόμβωσης σχετιζόμενης με καθετήρα σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και τα αποτελέσματα αναμένονται το 2024 (NCT04465760).

## Αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides, ASOs)

Το ISI 416858 είναι δεύτερης γενιάς αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο που συνδέεται στο mRNA του FXI στο ήπαρ, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την ηπατική σύνθεση και τα κυκλοφορούντα επίπεδα του FXI. Δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, αλλά αυξάνει το aPTT. Σε αντίθεση όμως με τα μονοκλωνικά αντισώματα που επιτυγχάνουν ταχέως θεραπευτικά επίπεδα, το ISI 416858 παρουσιάζει καθυστερημένη εμφάνιση αυτών. Για το λόγο αυτό πρέπει να ξεκινά η χορήγηση τέσσερις εβδομάδες πριν τη χρονική στιγμή που απαιτείται η θρομβοπροφύλαξη. Η μελέτη φάσης II FXO-ASOTKA συμπεριέλαβε 300 ασθενείς που υποβλήθηκαν προγραμματισμένα σε αρθροπλαστική γόνατος και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικές δόσεις ISI 416858 (200 και 300 mg) συγκριτικά με ενοξαπαρίνη 40 mg. Το

δοσολογικό σχήμα που ακολουθήθηκε για το ISI 416858 ήταν το εξής: τρεις δόσεις την πρώτη εβδομάδα (ημέρα 1, 3 και 5), εν συνεχεία τέσσερις δόσεις, μια ανά εβδομάδα (ημέρα 8, 15, 22 και 29), μια δόση την ημέρα του χειρουργείου (ημέρα 36) και μια τελευταία δόση μετεγχειρητικά (ημέρα 39) υποδορίως. Η ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε σε δόση 40 mg ανά ημέρα υποδορίως με έναρξη, είτε το βράδυ προ της επέμβασης είτε 6-8 ώρες μετεγχειρητικά για τουλάχιστον οκτώ ημέρες μετά. Στο σύνθετο καταληκτικό σημείο συμπεριλήφθηκε ως σημείο αποτελεσματικότητας η εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής και ως σημείο ασφαλείας οι αιμορραγικές επιπλοκές. Η μελέτη ανέδειξε τη μη κατωτερότητα του ISI 416858 στη δόση των 200 mg και την ανωτερότητα του σκευάσματος στη δόση των 300 mg έναντι της ενοξαπαρίνης.

Συνεπώς, το ISI 416858 αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης φλεβοθρόμβωσης, ωστόσο δεν έχει ελεγχθεί σε μεγαλύτερες, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες. Επιπλέον, η χρήση του περιορίζεται σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, ώστε να είναι εφικτή η έναρξη της αγωγής 36 ημέρες πριν το χειρουργείο.<sup>8</sup>

Ένα δεύτερο αντινοσηματικό νουκλεοτίδιο, το IONIS-FXIRX χορηγήθηκε στα πλαίσια τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης II σε 49 ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με στόχο πιθανή μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων σε δόσεις 200 mg και 300 mg συγκριτικά με το placebo για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ικανοποιητική μείωση της δραστηριότητας του FXI στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για την ανάδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.<sup>9</sup>

## Μικρομοριακοί αναστολείς FXIa από το στόμα

Οι αναστολείς FXIa από το στόμα δρουν μέσω σύνδεσης στον FXIa, η οποία οδηγεί σε αναστολή της δραστηριότητας του. Κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι το Milvexian και το Asundexian.

**Milvexian.** Το Milvexian παρουσιάζει γρήγορη απορρόφηση με μέγιστη δράση στις 2-4 ώρες και χρόνο ημίσειας ζωής στις 12 ώρες. Μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 με πολύ χαμηλή νεφρική απέκκριση (<20%), γεγονός που το καθιστά πιθανά ως ιδανική επιλογή και για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, αυξάνει τα επίπεδα του aPTT με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Η AXIOMATIC-TKR είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II που συνέκρινε διαφορετικές δόσεις Milvexian με ενοξαπαρίνη 40 mg ημερησίως σε 1242 ασθενείς που υποβλήθηκαν προγραμματισμένα σε αρθροπλαστική γόνατος με στόχο την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης μετεγχειρητικά. Στα κύρια καταληκτικά σημεία εντάχθηκαν η φλεβοθρόμβωση (σημείο αποτελεσματικότητας) και η αιμορραγία (σημείο ασφάλειας). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το Milvexian είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και μάλιστα σε μεγαλύτερες δόσεις παρατηρήθηκαν λιγότερες και μικρότερης έκτασης φλεβοθρομβώσεις συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη.<sup>10</sup> Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με αυτά των μελετών για το αντιπηκτικό νουκλεοσιδίο και τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το Abelacimab, τονίζοντας την αξία της αναστολής του FXI κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από αρθροπλαστική γόνατος.<sup>4,8,10</sup>

Το Milvexian μελετήθηκε επιπλέον και σε ασθενείς με ΙΑΕΕ με στόχο την αποφυγή της εκδήλωσης νέου ΙΑΕΕ, έχοντας ως δεδομένο πως ασθενείς με ανεπάρκεια FXIa εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ. Η μελέτη AXIOMATIC-SSP είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης II, η οποία συμπεριέλαβε 2366 ασθενείς με πρόσφατο (εντός 48ώρου) μη καρδιοεμβολικό ΙΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν διαφορετικές δόσεις Milvexian συγκριτικά με placebo αγωγή για 90 ημέρες. Παράλληλα, έλαβαν ασπιρίνη 100 mg για 90 ημέρες και κλοπιδογρέλη 75 mg για τις πρώτες 21 ημέρες. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αφορούσε στην εκδήλωση ΙΑΕΕ ή την εμφάνιση εμφράκτου στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στις 90 ημέρες. Το καταληκτικό σημείο ασφαλείας εξέτασε την εκδήλωση αιμορραγίας.<sup>1</sup> Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο Ευρωπαϊκό Καρδιολογικό Συνέδριο το 2022 και φάνηκε ότι η προσθήκη του Milvexian,

αν και δε μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, ελάττωσε αριθμητικά την εκδήλωση των ΙΑΕΕ, χωρίς να αυξήσει τα αιμορραγικά συμβάματα.<sup>11</sup>

**Asundexian.** Το Asundexian εμφανίζει παρόμοια φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική συμπεριφορά με το Milvexian και το 2022 δημοσιεύθηκαν τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II, η PACIFIC-AF, η PACIFIC-Stroke και η PACIFIC-AMI, που ανέδειξαν το Asundexian ως πιθανή επιλογή για πρόληψη νέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, πρόσφατο ΙΑΕΕ και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αντίστοιχα.

Πιο αναλυτικά, η PACIFIC-AF συνέκρινε δύο διαφορετικές δόσεις του Asundexian (20 mg και 50 mg ημερησίως) με την απιξαμπάνη 5 mg και 2,5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc score  $\geq 2$  σε άνδρες και  $\geq 3$  σε γυναίκες. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκαν οι αιμορραγικές επιπλοκές (μείζονες ή κλινικά σχετιζόμενες μη μείζονες). Η μελέτη έδειξε ότι η αναστολή του FXIa ήταν εξίσου αποτελεσματική και με τις δύο δόσεις του Asundexian και οδήγησε σε σημαντικά λιγότερες αιμορραγικές εκδηλώσεις.<sup>12</sup>

Η PACIFIC-Stroke συμπεριέλαβε 1808 ασθενείς με πρόσφατο μη-καρδιοεμβολικό ΙΑΕΕ, παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξύ εγκεφαλικό έμφρακτο απεικονισμένο σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και συγκρίθηκαν τρεις διαφορετικές δόσεις Asundexian (10 mg, 20 mg και 50 mg ημερησίως) μεταξύ τους και με το placebo ύστερα από χορήγηση διάρκειας 26-52 εβδομάδων συμπληρωματικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, που εξετάστηκε ήταν όμοιο με της μελέτης AXIOMATIC-SSP, η οποία αφορούσε πληθυσμό ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το Asundexian δεν κατάφερε να μειώσει τα ΙΑΕΕ και τα σιωπηρά εγκεφαλικά έμφρακτα. Ωστόσο, post hoc αναλύσεις ανέδειξαν την υπεροχή του Asundexian στη δόση των 50 mg έναντι του placebo, όσον αφορά τα υποτροπιάζοντα ΙΑΕΕ, χωρίς να σημειωθεί αύξηση στις αιμορραγίες.<sup>13</sup>

Η PACIFIC-AMI μελέτησε το Asundexian στις ίδιες δόσεις με την PACIFIC-Stroke συγκριτικά με placebo και σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπετα-

λιακή αγωγή (ασπιρίνη μαζί με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αφορούσε στην εκδήλωση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος, εγκεφαλικού επεισοδίου και θρόμβωσης stent, ενώ το καταληκτικό σημείο ασφάλειας στα αιμορραγικά επεισόδια. Η μελέτη ανέδειξε τη δοσοεξαρτώμενη αναστολή FXIa χωρίς σημαντική αύξηση στα αιμορραγικά και ισχαιμικά επεισόδια και η δόση των 50 mg έλαβε έγκριση για μελέτη φάσης III για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα.<sup>14</sup>

## Μελέτες φάσης III

Οι FXI που βρίσκονται σε στάδιο μελέτης III είναι το Asundexian, το από του στόματος αντιπηκτικό Milvexian και το υποδορίως χορηγούμενο Abelacimab (**Πίνακας 1**). Στις αρχές του 2023 εντάχθηκε ο πρώτος ασθενής στη μελέτη LILAC-TIMI 76 (NCT05712200). Η μελέτη αυτή είναι μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III και έχει ως στόχο τη σύγκριση του Abelacimab με placebo ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που θεωρούνται ακατάλληλοι να λάβουν τις τρέχουσες διαθέσιμες επιλογές όσον αφορά την αντιπηκτική θεραπεία. Η χορήγηση θα γίνεται σε μηνιαία βάση υποδορίως. Η μελέτη ASTER (NCT05171049) αφορά ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή και συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Abelacimab σε σχέση με την απιξαμπάνη. Ασθενείς με καρκίνο γαστρεντερικού ή ουροποιογεννητικού συστήματος περιλαμβάνει μία άλλη μελέτη φάσης III, η MAGNOLIA (NCT05171075). Στη μελέτη αυτή τίθεται σε σύγκριση το Abelacimab με τη δαλτεπαρίνη.

Οι μελέτες φάσης III Librexia-STROKE (NCT05702034), Librexia-ACS (NCT05754957) και Librexia-AF (NCT05757869) που αφορούν στη χορήγηση του Milvexian σε ασθενείς με ΑΕΕ συνδυαστικά με αντιαιμοπεταλιακά, σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αντίστοιχα, συγκριτικά με την απιξαμπάνη βρίσκονται σε αρχικό στάδιο. Για το Asundexian ξεκίνησαν οι μελέτες φάσης III OCEANIC-STROKE (NCT05686070) και OCEANIC-AF (NCT05643573). Η OCEANIC-AF

είναι μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, η οποία εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Asundexian συγκριτικά με την απιξαμπάνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς μεταλλική προσθετική βαλβίδα και χωρίς μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς. Η OCEANIC-STROKE είναι της μελέτη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που αφορά την πρόληψη νέου ΑΕΕ σε ασθενείς, οι οποίοι υπέστησαν μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 72 ωρών από την τυχαίοποίηση. Έχει ως στόχο τη μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Asundexian συγκριτικά με το placebo, επιπρόσθετα της κλασικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στις 19 Νοεμβρίου 2023, ωστόσο, ανακοινώθηκε η πρόωπη διακοπή της OCEANIC-AF λόγω κατωτερότητας του Asundexian αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) έκανε σύσταση για διακοπή της μελέτης και θα ακολουθήσει αναλυτικότερη ενημέρωση από τη φαρμακευτική εταιρεία και του ερευνητές, οπότε και αναμένεται να δοθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση του Asundexian στον πληθυσμό με την συχνότερη αρρυθμία. Επί του παρόντος, η μελέτη OCEANIC-STROKE συνεχίζεται κανονικά.

## Συμπεράσματα

Οι μικρομοριακοί αναστολείς FXIa από του στόματος παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένου του μικρού αριθμού αιμορραγικών συμβαμάτων και του πολύ χαμηλού ποσοστού νεφρικής απέκκρισης και οι μελέτες φάσεις II ανέδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη χρήση αυτών. Αναμένεται στα επόμενα χρόνια η ολοκλήρωση των μελετών φάσης III, που θα δώσουν πολύτιμα στοιχεία, τα οποία πιθανά να διευρύνουν ή και να μεταβάλλουν τις θεραπευτικές επιλογές στην αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, υπό το πρίσμα της πρόωμης διακοπής της OCEANIC-AF, φαίνεται πως ίσως δεν είναι πλήρως κατανοητή η λειτουργία των FXI στην κλινική πράξη και ειδικά για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο.



Πίνακας 1.

Μελέτες φάσης III των αναστολέων του παράγοντα XI (FXI)

Μελέτη	Αναστολέας FXI	Σκεύασμα σύγκρισης	Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς (εκτιμώμενος αριθμός)	Ηλικία	Κατάσταση
LILAC-TIMI 76	Abelacimab	Placebo	-AF/ Aflutter -Ακατάλληλοι για αντιπηκτικά από του στόματος -Τουλάχιστον ένας παράγοντας κινδύνου για αιμορραγία**	1.900	≥ 65 ετών	Συλλογή ασθενών
ASTER	Abelacimab	Απιξαμπάνη	-Ενεργός κακοήθεια -Υπό αντικαρκινική αγωγή -DVT / PE	1.655	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
MAGNOLIA	Abelacimab	Δαλτεπαρίνη	-Ενεργός κακοήθεια γαστρεντερικού / ουροοιογεννητικού συστήματος -DVT / PE	1.020	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
Librexia-STROKE	Milvexian	Placebo	-Οξύ μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου παροδικό ΑΕΕ εντός 48 ωρών από εκδήλωση -Υπό SAPT/DAPT	15.000	≥ 40 ετών	Συλλογή ασθενών
Librexia-ACS	Milvexian	Placebo	-ΟΣΣ με στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική ή συντηρητικά με ή χωρίς στεφανιογραφία εντός 7 ημερών από εκδήλωση -Υπό SAPT/DAPT	16.000	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
Librexia-AF	Milvexian	Απιξαμπάνη	-AF - Δύνανται να λάβουν αντιπηκτικά - Τουλάχιστον 1 (ηλικία ≥ 75 ετών ή ιστορικό συμπτωματικού ΑΕΕ) -Τουλάχιστον 2 ( ηλικία μεταξύ 65 και 74 ετών, ΑΥ, ΣΔ, αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος, ΚΑ)	15.500	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
OCEANIC-STROKE	Asundexian	Placebo	-Οξύ μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου ΤΙΑ εντός 72 ωρών από εκδήλωση	9.300	≥ 18 ετών	Συλλογή ασθενών
OCEANIC-AF	Asundexian	Απιξαμπάνη	-AF -CHA2DS2-VASc score ≥ 3 σε άνδρας ή ≥ 4 σε γυναίκα, -CHA2DS2-VASc score 2 σε άνδρας ή 3 σε γυναίκα με παράγοντες κινδύνου	18.000	≥ 18 ετών	Πρώιμη διακοπή

\*\*Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ιστορικό αιμορραγίας από υψίστης σημασίας όργανο, χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, συχνές πτώσεις, ευθραυστότητα  
AF: Atrial fibrillation – κοιλική μαρμαρυγή, Aflutter: Atrial flutter – κοιλικός πτερυγισμός, DAPT: dual antiplatelet therapy – διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, DVT: deep vein thrombosis – εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, PE: Pulmonary embolism – πνευμονική αμβολή, SAPT: single antiplatelet therapy - μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, TIA: transient ischemic attack – παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, CHA2DS2-VASc: congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes, stroke, vascular disease, age 65 to 74 and sex category (female), ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

## Βιβλιογραφία

1. Sharma M, Molina CA, Toyoda K, Bereczki D, Kasner SE, Lutsep HL, et al. Rationale and design of the AXIOMATIC-SSP phase II trial: Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022 Oct;31(10):106742.
2. Schumacher WA, Luetzgen JM, Quan ML, Seiffert DA. Inhibition of Factor XIa as a New Approach to Anticoagulation. *ATVB*. 2010 Mar;30(3):388–92.
3. Badimon JJ, Escolar G, Zafar MU. Factor XI/XIa Inhibition: The Arsenal in Development for a New Therapeutic Target in Cardio- and Cerebrovascular Disease. *JCDD*. 2022 Dec 6;9(12):437.
4. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, et al. Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):609–17.
5. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, Berkowitz SD, Freitas MCS, Lassen MR, et al. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):130.
6. Lorentz CU, Verbout NG, Wallisch M, Hagen MW, Shatzel JJ, Olson SR, et al. Contact Activation Inhibitor and Factor XI Antibody, AB023, Produces Safe, Dose-Dependent Anticoagulation in a Phase 1 First-In-Human Trial. *ATVB*. 2019 Apr;39(4):799–809.
7. Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, Shatzel JJ, Olson SR, Markway BD, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021 Dec 2;138(22):2173–84.
8. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, et al. Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):232–40.
9. Walsh M, Bethune C, Smyth A, Tyrwhitt J, Jung SW, Yu RZ, et al. Phase 2 Study of the Factor XI Antisense Inhibitor IONIS-FXIRx in Patients With ESRD. *Kidney International Reports*. 2022 Feb;7(2):200–9.
10. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2161–72.
11. Antithrombotic Treatment With Factor XIa Inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic Events for Secondary Stroke Prevention - AXIOMATIC-SSP. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2022/08/27/04/12/axiomatic-ssp>.
12. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*. 2022 Apr;399(10333):1383–90.
13. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, Masjuan J, Milanov I, Hirano T, et al. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*. 2022 Sep;400(10357):997–1007.
14. Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, Budaj A, Coppolecchia R, Eikelboom J, et al. A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2022 Oct 18;146(16):1196–206.

## FXI inhibitors. A promising safe factor in anticoagulation therapy, but is it efficient? Insights from phase II and III trials

Vasiliki Kalogera<sup>1</sup>, Panteleimon E. Papakonstantinou<sup>2</sup>, Athina Mpatsouli<sup>2</sup>, Sotirios Xydonas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 3<sup>rd</sup> Cardiology Department, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece

<sup>2</sup> 2<sup>nd</sup> Cardiology Department, Evangelismos Hospital, Athens, Greece, Athens

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulation therapy, Factor FI inhibitors, phase III trials, OCEANIC-AF, Asundexian

### Abstract

Over the past few years, Factor XI (FXI) inhibitors have been under investigation as an alternative anticoagulant treatment. FXI is a component of the intrinsic pathway of the coagulation cascade and is believed to cause fewer bleeding complications compared to classical anticoagulant therapy. Monoclonal antibodies, antisense oligonucleotides, and small molecule FXIa inhibitors have already been tested in positive phase II trials. Several phase III trials are currently in recruiting status to assess the efficacy and safety of Abelacimab, Asundexian, and Milvexian. The recent premature discontinuation of the phase III OCEANIC-AF trial, comparing Asundexian to Apixaban in high ischemic risk atrial fibrillation patients, due to efficacy has prompted new considerations. In this review, we summarize the data on the effectiveness and safety, as well as ongoing clinical studies of Factor XI inhibitors.

## Δήλωση Θέσης (Position Statement) της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Καρδιολογίας για την διάγνωση της Καρδιακής Αμυλοείδωσης από Τρανσθυρετίνη

ΜΑΡΙΑ ΚΟΥΤΕΛΟΥ<sup>1</sup>, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΡΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>,  
ΛΟΥΚΑΣ ΛΑΜΠΡΑΚΟΣ<sup>3</sup>, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ<sup>4</sup>,  
ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΧΑΤΖΗΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ<sup>5</sup>,  
ANNA ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΥ<sup>6</sup>, ΑΡΓΥΡΙΟΣ ΔΟΥΜΑΣ<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

<sup>2</sup> Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΙΑΣΩ

<sup>3</sup> Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΙΑΤΡΟΠΟΛΙΣ

<sup>4</sup> Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

<sup>5</sup> Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής METROPOLITAN GENERAL

<sup>6</sup> Πυρηνικός Ιατρός

<sup>7</sup> Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### Λέξεις ευρητηρίου

καρδιακή αμυλοείδωση, τρανσθυρετίνη, ATTR καρδιακή αμυλοείδωση, AL καρδιακή αμυλοείδωση

### Επικοινωνία

Μαρία Κουτελού, Πυρηνικός Ιατρός  
Διευθύντρια Πυρηνικής Ιατρικής, ΩΝΑΣΕΙΟ ΚΑΡΔΙΟ-  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ  
email: marinucl@hotmail.com

**Η** καρδιακή αμυλοείδωση είναι μια σπάνια νόσος που οφείλεται στην εναπόθεση παθολογικών πρωτεϊνών, που ονομάζονται αμυλοειδή, στην καρδιά<sup>1</sup> διαταράσσοντας με αυτόν τον τρόπο τη φυσιολογική λειτουργία της και προκαλώντας συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>2</sup>

### Τύποι καρδιακής αμυλοείδωσης

Έχουν ταυτοποιηθεί διάφοροι τύποι καρδιακής αμυλοείδωσης, αλλά οι δύο πιο συχνοί που αφορούν πάνω από το 95% των περιπτώσεων είναι η ελαφρών λύσεων (AL) αμυλοείδωση και η προκαλούμενη από τρανσθυρετίνη (ATTR) αμυλοείδωση.<sup>3</sup> Η AL αμυλοείδωση προκαλείται λόγω της παθολογικής παραγωγής ελαφρών αλύσεων ανοσοσφαιρίνης από τα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών και είναι επίσης γνωστή ως πρωτοπαθής αμυλοείδωση.<sup>4</sup> Η ATTR αμυλοείδωση οφείλεται στην εναπόθεση της τρανσθυρετίνης (TTR) στην καρδιά. Η τρανσθυρετίνη είναι μια πρωτεΐνη-μεταφορέας που ανευρίσκεται στο πλάσμα και τον εγκέφαλο και μεταφέρει τη θυρεοειδική ορμόνη θυροξίνη (T4) και τη ρετινόλη στο ήπαρ. Υπάρχουν δύο μορφές της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης, η κληρονομούμενη ATTR (ATTRh) αμυλοείδωση και η φυσικού τύπου ATTR (ATTRwt) αμυλοείδωση.<sup>5</sup> Η ATTRh αμυλοείδωση οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης με αποτέλεσμα την παραγωγή παθολογικής τρανσθυρετίνης και έχει οικογενή χαρακτήρα. Η ATTRwt αμυλοείδωση αποτελεί την πιο συνήθη παραλλαγή, εμφανίζεται σε ηλικιωμένα άτομα και οφείλεται στην εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς στην καρδιά κάτω από αδιευκρίνιστες συνθήκες.<sup>6,7</sup>

### Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα της καρδιακής αμυλοείδωσης μπορεί να ποικίλουν, αλλά συχνά περιλαμβάνουν:<sup>2</sup>

- Κόπωση
- Δύσπνοια



- Οιδήματα κάτω άκρων
- Αίσθημα παλμών
- Σπληθάγχη
- Απώλεια συνείδησης ή ζάλη.

## Διάγνωση

Η διάγνωση της ΑΤΤΡ καρδιακής αμυλοείδωσης αποτελεί συχνά πρόκληση, επειδή τα συμπτώματά της μπορεί να μιμούνται αντίστοιχα άλλων καρδιακών παθήσεων.<sup>8</sup> Η πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι καθοριστικής σημασίας για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την καλύτερη πρόγνωση αυτών των ασθενών.<sup>9</sup> Συνήθως, απαιτείται συνδυασμός πληροφοριών που προέρχονται από την εκτίμηση της κλινικής εικόνας, καθώς και τις εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις. Ενίοτε μπορεί να χρειαστεί και η διενέργεια βιοψίας καρδιακού μυός για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

**Κλινική εκτίμηση.** Οι ασθενείς με ΑΤΤΡ καρδιακή αμυλοείδωση εμφανίζουν συμπτώματα, όπως δύσπνοια, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, κόπωση, οιδήματα κάτω άκρων, ασκίτη, κολπική μαρμαρυγή και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.<sup>10,11</sup> Επίσης, ενδέχεται να εκδηλώνουν και μη καρδιακά συμπτώματα, όπως σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και στένωση οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης (γνωστά και ως «red flags»<sup>12</sup>

**Εργαστηριακές εξετάσεις.** Η ηλεκτροφόρηση / ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού και ούρων 24ώρου πρέπει πάντα να πραγματοποιούνται πάντοτε για τον αποκλεισμό άλλων αιτίων παθολογικής συσσώρευσης πρωτεϊνών.<sup>13</sup>

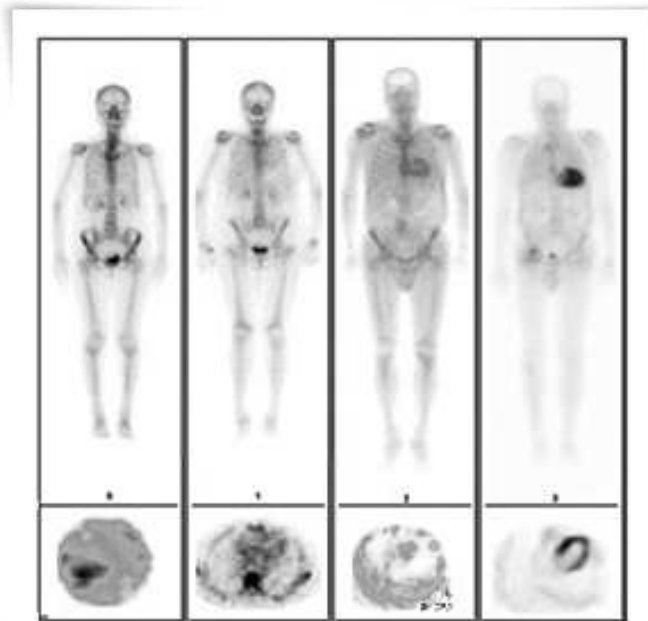
**Απεικονιστικές μελέτες.** Ο υπέρηχος καρδιάς θα αποκαλύψει πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, ενώ χρησιμοποιείται και για την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι πολύ ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση της καρδιακής αμυλοείδωσης, καθώς μπορεί να απεικονίσει τις εναποθέσεις αμυλοειδούς στον καρδιακό ιστό. Τέλος, οι ραδιοϊσοτοπικές μελέτες με τη χρήση διφωσφονικών διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αναίμακτη διάγνωση της ΑΤΤΡ καρδιακής αμυλοείδωσης και στη διαφορική διάγνωση της ΑΤΤΡ από την AL καρδιακή αμυλοείδωση.<sup>14</sup>

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρ-

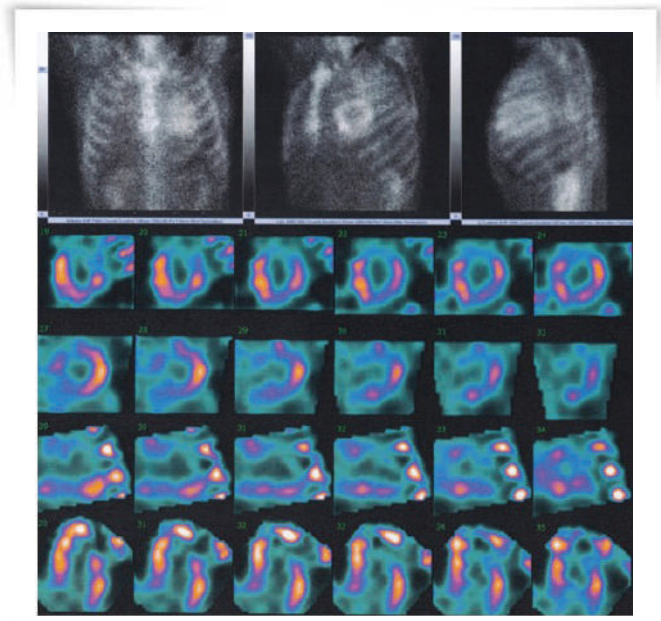
μακα στην πυρηνική ιατρική για τη διάγνωση της ΑΤΤΡ καρδιακής αμυλοείδωσης είναι το <sup>99m</sup>Tc-DPD (διφώσφονο-1,2 προπανοδικαρβοξυλικό οξύ) και το <sup>99m</sup>Tc-PYP (πυροφωσφορικό). Και οι δύο ουσίες χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη, ενώ μόνο το <sup>99m</sup>Tc-PYP έχει προς το παρόν λαβει έγκριση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ). Εναλλακτικά, λόγω έλλειψης του <sup>99m</sup>Tc-PYP στις ΗΠΑ, προτάθηκε και το <sup>99m</sup>Tc HMDP (υδροξυμεθυλο-διφωσφονικό οξύ) ως κατάλληλο ραδιοφάρμακο για την απεικόνιση της ΑΤΤΡ αμυλοείδωσης. Αυτά τα τρία ραδιοφάρμακα θεωρούνται επί του παρόντος ειδικά για τη διάγνωση της νόσου.<sup>13,15</sup>

Ο μηχανισμός πρόσληψης των ραδιοφαρμάκων από το μυοκάρδιο δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί και πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί. Πιθανότατα τα ραδιοφάρμακα συνδέονται με μικροεπασβετώσεις που υπάρχουν στα ινίδια του αμυλοειδούς στο διηθημένο μυοκάρδιο. Έχει παρατηρηθεί ότι οι μικροεπασβετώσεις είναι πυκνότερες στην ΑΤΤΡ από ότι στην AL αμυλοείδωση. Ωστόσο, φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο, εκτός από τις μικροεπασβετώσεις, παίζει και ο τύπος των ινιδίων του αμυλοειδούς, δεδομένου ότι σε ορισμένες περιπτώσεις δεν παρατηρείται καθόλου πρόσληψη ή η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο είναι ελάχιστη παρά τη βέβαια ύπαρξη αμυλοειδούς ΤΤΡ. Η δομή των αμυλοειδικών ινών μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο, καθώς σχεδόν οι εναποθέσεις αμυλοειδούς περιέχουν είτε μία μίξη από C-τελομερή (C-terminal) θραύσματα και ολόκληρα ινίδια ΤΤΡ (τύπος Α αμυλοειδούς) είτε μόνο ολόκληρα ινίδια ΤΤΡ (τύπος Β αμυλοειδούς). Πρόσφατες μελέτες, σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα, έδειξαν ότι ο τύπος Α αμυλοειδούς εκφράζει σημαντική καθήλωση του <sup>99m</sup>Tc-DPD, εύρημα που δεν ήταν εμφανές στις ίνες τύπου Β.<sup>16</sup>

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με χρήση των <sup>99m</sup>TcPYP, <sup>99m</sup>TcDPD ή <sup>99m</sup>Tc HMDP μπορεί να αξιολογηθεί με ημιποσοτικές και ποσοτικές μεθόδους. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ημιποσοτική μέθοδος είναι η κλίμακα αξιολόγησης Perugini, με τέσσερα επίπεδα εκτίμησης της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο (**Εικόνα 1**).<sup>17</sup>



**Εικόνα 1.** Σπινθηρογράφημα  $^{99m}\text{TcDPD}$ : Πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σύμφωνα με το Perugini score. Ολόσωμο σπινθηρογράφημα και SPECT απεικόνιση μυοκαρδίου για κάθε αντίστοιχο βαθμό (Πηγή: Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ελλάδα)



**Εικόνα 2.** Σπινθηρογράφημα  $^{99m}\text{Tc-DPD}$  (Πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σύμφωνα με την κλίμακα Perugini, Βαθμός 3) και τομογραφία μυοκαρδίου - SPECT. Η ανάλυση δείγματος ορού και ούρων στον ασθενή ανέδειξε ύπαρξη ελαφρών αλύσων, εύρημα συμβατό με AL αμυλοείδωση (Πηγή: Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο).

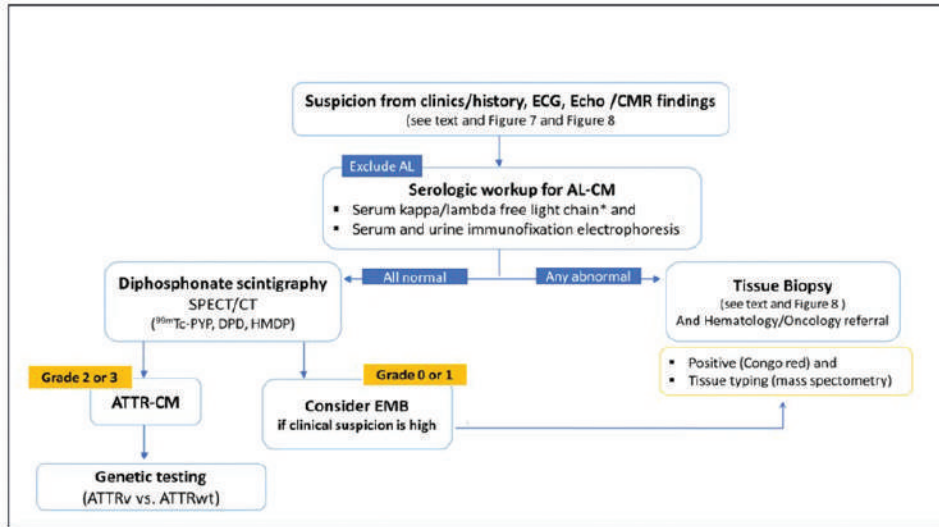
- Βαθμός 0 - δεν παρατηρείται πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο
- Βαθμός 1 - ήπια πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο, μικρότερη από την αντίστοιχη των παρακείμενων πλευρών
- Βαθμός 2 - μέτρια πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο, ίση με την αντίστοιχη των παρακείμενων πλευρών
- Βαθμός 3 - μεγάλου βαθμού πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο, μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των παρακείμενων πλευρών.

Οι βαθμοί 2 και 3 έχουν πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης. Σε όλους τους ασθενείς με υποψία ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης πρέπει να πραγματοποιείται SPECT ή προτιμότερο SPECT/CT για να αξιολογηθεί η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο και να αποκλειστεί η πιθανή πρόσληψη στην κοιλότητα της αριστερής κοιλίας (αιματική δεξαμενή - blood pool). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το τομογραφικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (SPECT) με  $^{99m}\text{Tc-PYP}$ ,  $^{99m}\text{Tc-DPD}$  και  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  έχει

ευαισθησία πάνω από 90% για τη διάγνωση της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης.<sup>18,19,20</sup> Ωστόσο, πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο που αντιστοιχεί στους βαθμούς 2 και 3 μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και στο 20% των ασθενών με AL καρδιακή αμυλοείδωση (**Εικόνα 2**).<sup>21</sup>

Συμπερασματικά, η Πυρηνική Ιατρική με το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου και τη χρήση διφωσφονικών ενώσεων παίζει καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης (**Εικόνα 3**),<sup>13</sup> περιορίζοντας την ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωση, εφόσον ο ασθενής πληροί τα παρακάτω κριτήρια:

- Έχει ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα ή/και ευρήματα από τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς ενδεικτικά για αμυλοείδωση
- Πρόσληψη των ραδιοφαρμάκων  $^{99m}\text{TcPYP/DPD/HMDP}$  από το μυοκάρδιο, που αντιστοιχεί σε βαθμό 2 ή 3 κατά την κλίμακα αξιολόγησης Perugini
- Απουσία παθολογικών ελαφρών αλύσων κατά την ηλεκτροφόρηση/ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού και ούρων 24ώρου.



Εικόνα 3. Διαγνωστικός αλγόριθμος ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης (Πηγή: Brito et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). Global Heart. 2023; 18(1): 59)

**Γονιδιακός έλεγχος.** Ο γονιδιακός έλεγχος συνιστάται για τον εντοπισμό πιθανών μεταλλάξεων στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης προκειμένου να επιβεβαιώσει την οικογενή μορφή της καρδιακής αμυλοείδωσης.<sup>27,28</sup> Προσυμπτωματικός έλεγχος ρουτίνας συνιστάται σε συγγενείς ασθενών με ATTR καρδιακή αμυλοείδωση.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές οδηγίες ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI, προτείνεται ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο ερμηνείας και διατύπωσης των σπινθηρογραφημάτων, συμβάλλοντας με επιστημονικά τεκμηριωμένο τρόπο στη διαγνωστική προσέγγιση (Πίνακας 1). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι στατικές λήψεις και η ποσοτική μέθοδος, όπως ο λόγος κρούσεων καρδιάς προς αντίθετο ημιθωράκιο (H/CL ratio), είναι ανεπαρκείς για τη διάγνωση της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης. Πρόσφατη βιβλιογραφία αποθαρρύνει τη χρήση του H/CL ratio,<sup>22</sup> τονίζοντας ότι η διάγνωση πρέπει να τίθεται μόνο με βάση την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου και την ημιποσοτική εκτίμηση από SPECT ή SPECT/CT.

Ερευνητικές μελέτες σε εξέλιξη υποδηλώνουν ότι η ημιποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση του αμυλοειδούς, καθώς και η αξιολόγηση του SUV<sup>23</sup> ή του βαθμού πρόσληψης<sup>24</sup> στο SPECT/CT μπορούν να προβλέψουν και να αξιολογήσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με ραδιοϊσότοπα εκπομπής ποζιτρονίων για τη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης, επί του παρόντος βρίσκεται σε ερευνητικό επίπεδο<sup>25</sup> και δεν συνιστάται ακόμη ως μέθοδος ρουτίνας στη διάγνωση της νόσου.<sup>26</sup>

**Βιοψία καρδιακού μυός.** Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί η διενέργεια βιοψίας για τη διάγνωση. Πρόκειται για μια επεμβατική μέθοδο και συνήθως πραγματοποιείται σε περιπτώσεις όπου οι άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι δεν επαρκούν για να τεθεί η διάγνωση.<sup>29</sup>

Σημειώνεται ότι η ATTR καρδιακή αμυλοείδωση μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωσθεί λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων της και της ανάγκης για εξειδικευμένες διαγνωστικές μεθόδους. Συνήθως, εμπλέκονται πολλές ιατρικές ειδικότητες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιολόγων, των γενετιστών, των παθολογοανατόμων και των πυρηνικών ιατρών. Η πρώιμη διάγνωση είναι κρίσιμη διότι υπάρχουν πλέον διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές και η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση.

## Θεραπεία - Πρόγνωση

Η θεραπεία της καρδιακής αμυλοείδωσης εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της νόσου<sup>14</sup> και περιλαμβάνει:

- Φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της παραγωγής του αμυλοειδούς ή/και τη διαχείριση των συμπτωμάτων. Προς το παρόν, μόνο το Tafamidis έχει λάβει έγκριση από

τον Παγκόσμιο Οργανισμό Φαρμάκων και είναι διαθέσιμο στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ

- Μεταμόσχευση καρδιάς σε σοβαρές μορφές της νόσου
- Νέες θεραπείες, όπως φάρμακα που αλληλοεπιδρούν με το RNA (RNAi), π.χ. το Patisiran και το Inotersen για την hATTR αμυλοείδωση, βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο.

Η πρόγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης ποικίλει.

Σημαντικό ρόλο παίζει η πρώιμη διάγνωση και η έγκαιρη έναρξη θεραπείας, γι' αυτό είναι σημαντικό οι ασθενείς να απευθύνονται σε εξειδικευμένα κέντρα καρδιακής αμυλοείδωσης.

## Συμπεράσματα

Η ATTR καρδιακή αμυλοείδωση είναι μια σοβαρή διηθητική νόσος, που οφείλεται στην εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς στην καρδιά. Χάρη στην Πυρηνική Ιατρική και τις προηγμένες μέθοδοι απεικόνισης η καρδιακή αμυλοείδωση δεν θεωρείται πλέον μια σπάνια νόσος. Η Πυρηνική Ιατρική διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην διάγνωση της νόσου, παρέχοντας μια μη επεμβατική, εύκολη, οικονομικά προσιτή και κυρίως πολύ ευαίσθητη μέθοδο, για τον καθορισμό των ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για θεραπεία. Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με χρήση <sup>99m</sup>TcPYP, <sup>99m</sup>TcDPD ή <sup>99m</sup>Tc HMDP είναι η μόνη μέθοδος σήμερα που «γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ των τελευταίων εξελίξεων στον τομέα της έρευνας και της κλινικής πρακτικής».<sup>30</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Shah, K. B., Inoue Y, et al. Amyloidosis and the heart: A comprehensive review. *Arc. Inter. Med.* 2006, 166, 1805-1813
2. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med.* 2019 Sep; 67:1-13
3. Ravichandran, S.; Lachmann, H. J.; Wechalekar, A. D. Epidemiology and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1567-1568
4. Sanchowala, V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment. *Clin. J Am. Sc. Nephrol.* 2006, 1, 1331-1341
5. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019 Dec; 6(6):1128-1139
6. Stakos DA, Stamatelopoulos K, Bampatsias D, et al. The Alzheimer's Disease Amyloid Beta Hypothesis in Cardiovascular Aging and Disease: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 3;75(8) :952-967
7. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther.* 2016 Jun; 5 (1):1-25

Πίνακας 1.

### Ερμηνεία σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου για τη διάγνωση της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης.

Παράμετροι	Στοιχεία
<b>Δημογραφικά δεδομένα</b>	Όνομα ασθενούς Ημερομηνία εξέτασης Ηλικία Φύλο Λόγος εξέτασης Ιατρικό ιστορικό Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο Φαρμακευτική αγωγή Προηγηθείσες απεικονίσεις Εξέταση αίματος για κυτταρική δυσκρασία
<b>Πρωτόκολλο λήψης</b>	Τεχνική απεικόνισης: Ολόσωμες, στατικές λήψεις (πρόσθιες, πλάγιες), τομογραφικές λήψεις SPECT ή SPECT/CT Όνομα και δόση του ραδιοφαρμάκου Χρόνος μεταξύ της χορήγησης του ραδιοφαρμάκου και της απεικόνισης
<b>Ευρήματα</b>	Ποιότητα εικόνας Ημιποσοτική ερμηνεία. Σύγκριση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο με την αντίστοιχη πρόσληψη στις παρακείμενες πλευρές (κλίμακα Perugini)
<b>Εξωκαρδιακά ευρήματα</b>	Πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στους ώμους και τα ισχία Πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στα μαλακά μόρια (ενδεικτικά συστηματικής ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης)
<b>Συμπεράσματα</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αποτελέσματα απεικονιστικών ευρημάτων Α) Αρνητικό για πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο Β) Θετικό για πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο</li> <li>• Εάν είναι θετικό, αναφέρατε τον βαθμό σύμφωνα με την κλίμακα Perugini.</li> <li>• Εάν η πρόσληψη είναι βαθμού 2 ή 3 θα αναφερθεί ότι «η μελέτη είναι θετική για ATTR καρδιακή αμυλοείδωση, εάν τα αποτελέσματα για τη νόσο ελαφρών αλύσεων είναι αρνητικά</li> <li>• Συστήσατε να αποκλειστεί η πιθανότητα αμυλοείδωσης ελαφρών αλύσεων με ηλεκτροφόρηση/ανοσοκαθίλωσης πρωτεϊνών στον ορό και στα ούρα, καθώς και ποσοτικοποίηση των ελαφρών αλυσίδων κ και λ στον ορό</li> </ul>



8. Brett W. Sperry, and Anuj Vadalia . Primer on the Differential Diagnosis and Workup for Transthyretin Cardiac Amyloidosis, *Am J Cardiol* 2022;185:S11-S16
9. Francesco Mattana, et al Clinical application of cardiac scintigraphy with bone tracers: controversies and pitfalls in cardiac amyloidosis, *Vessel Plus* 2022;6:13
10. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015, 66 (21):2451-2466
11. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol*. 2017;70 (11):991-1004
12. Donnelly JP, et al. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017 Dec; 84 (12 Suppl 3):12-26.
13. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065–123
14. Pablo Garcia-Pavia, Claudio Rapezzi, Yehuda Adler, Michael Arad et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* (2021) 42, 1554–1568
15. Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, et al. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014; 21(1): 175–184.
16. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016; 25(5): 413–417.
17. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1076–1084.
18. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412.
19. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low sensitivity of bone scintigraphy in detecting phe64leu mutation-related transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(6): 1314–1321.
20. Treglia G, Glaudemans AW, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(11): 1945–1955.
21. Yang JC, Fox J, Chen C, et al. Cardiac ATTR amyloid nuclear imaging-not all bone scintigraphy radionuclide tracers are created equal. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25(5): 1879–1884.
22. Regis C, Harel F, Martineau P, Gregoire J, et al. Tc-99m-pyrophosphate scintigraphy for the diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis, Comparison of quantitative and semi-quantitative approaches. *J Nucl Cardiol*. 2020;27 (5):1808-1815
23. Dickson JC, Armstrong IS, Gabiña PM et al. EANM Practice Guideline for Quantitative SPECT-CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2023, 50, 980–995.
24. Rettl, R, Wollenweber T, Duca F, et al . Monitoring tafamidis treatment with quantitative SPECT/CT in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*,2023;24(8):1019-1030.
25. Zhang LX, Martineau P, Finnerty V, et al. Comparison of 18F-sodium fluoride positron emission tomography imaging and 99mTc-pyrophosphate in cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2022; 29(3): 1132–1140.
26. Liu Q, Shi T, Gravel P, et al. “Dynamic Imaging and Tracer Kinetic Modeling of 18F-flutemetamol PET for ATTR Cardiac Amyloidosis Patients. 2023 SNMMI Annual Meeting abstracts, Abstract 270.
27. Obi A Chukwuemeka, Mostertz C William, Griffin M Jan, Judge P Daniel. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, doi: 10:14797/mdcvj.1066
28. Rabah Alresha, Frederick Ruberg. Clinical Approach to Genetic Testing in Amyloid Cardiomyopathy: From Mechanisms to Effective Therapies, *Curr Opin Cardiol*. 2021 May 1;36(3): 309-317
29. C Aguilera, J. F. O. D Oteo Dominguez, E.G.I.J Garcia Izquierdo Jean, et al. Patients with suspected cardiac amyloidosis. Role of endomyocardial biopsy. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue Supplement 1, October 2021.
30. Garcia-Pavia, Rapezzi C, Yehuda Adler Y et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* (2021) 42, 1554–1568

**Ευχαριστίες στον Ιωάννη Παναγιωτόπουλο, ειδικευόμενο Ιατρό Καρδιολογίας στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, για την συμμετοχή του στην επιμέλεια του κειμένου.**

## Επιστροφή των αθλητών στην άσκηση έπειτα από οξεία μυοκαρδίτιδα: κλινική προσέγγιση

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΖΟΡΜΠΑΣ<sup>1</sup>, ΑΡΙΣΤΗ ΜΠΟΥΛΜΠΟΥ<sup>2</sup>,  
ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Β' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ

<sup>2</sup> Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ

<sup>3</sup> Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής σχολής Ιωαννίνων

### Λέξεις ευρετηρίου

άσκηση, αθλητές, μυοκαρδίτιδα

### Επικοινωνία

Ιωάννης Γουδέβενος

Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων

Email: igoudev@gmail.com

**Η** οξεία μυοκαρδίτιδα έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου μεταξύ των αθλητών. Στο πλαίσιο αυτό, ο κατάλληλος χρόνος επιστροφής του αθλητή που έχει νοσήσει από οξεία μυοκαρδίτιδα στην άσκηση αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα, με πολλές προκλήσεις (**Εικόνα 1**).

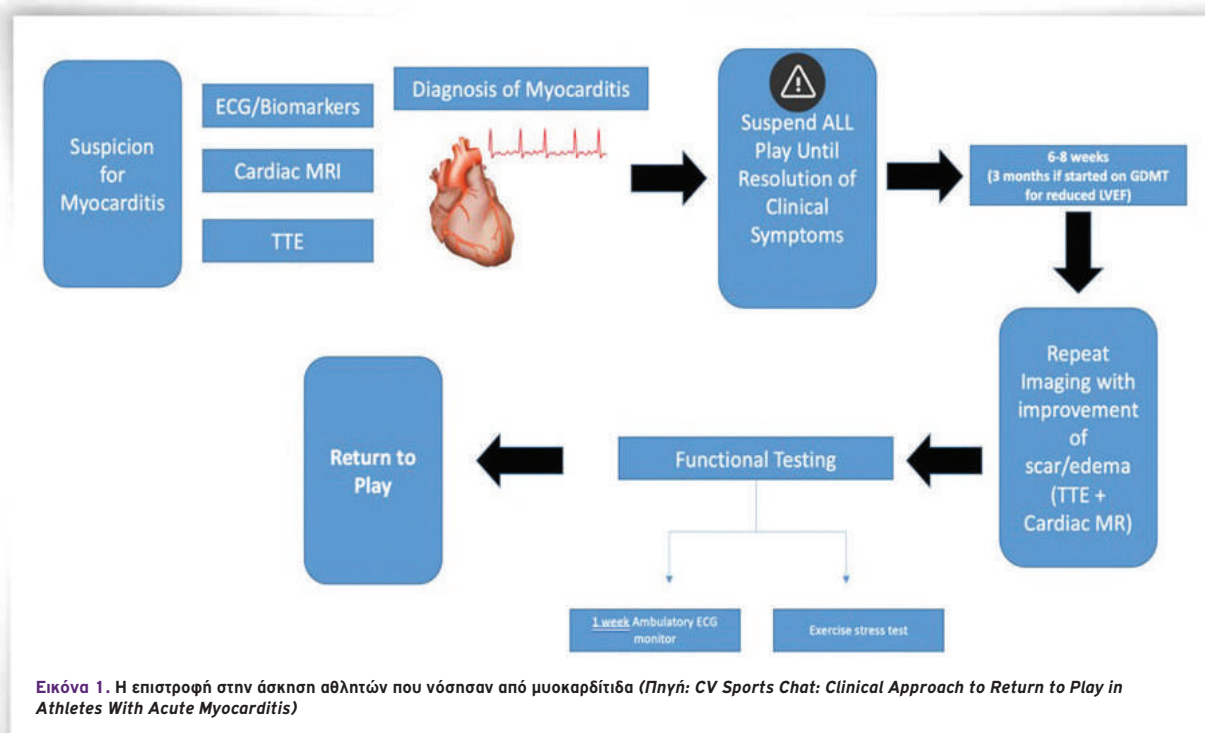
Στο παρόν άρθρο παρατίθεται η συνέντευξη του διεθνώς αναγνωρισμένου, ειδικού στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, Dr Matt Martinez, επικεφαλής του Atlantic Health System Sports Cardiology στο Morristown Medical Center.<sup>1</sup>

**• Πόσο διάστημα χρειάζεται να μεσολαβήσει μεταξύ της διάγνωσης της μυοκαρδίτιδας και της επιστροφής των αθλητών στην άσκηση;**

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας είναι πιθανή σε ασθενείς που συνδυάζουν σημεία και συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα με αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ενδεικτικές οξείας μυοκαρδιακής βλάβης, μια νεοεμφανιζόμενη αρρυθμία ή επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η διάγνωση της νόσου αποτελεί πρόκληση λόγω της μεγάλης κλινικής ετερογένειας.

Όσον αφορά την επιστροφή στις αθλητικές δραστηριότητες, χρησιμοποιώ ως σημείο μηδέν την αποδρομή της κλινικής συμπτωματολογίας. Το μεσοδιάστημα επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η δυσλειτουργία των κοιλιών, η εμμένουσα αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης στον ορό, οι εμμένουσες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, η εκδήλωση συμπτωμάτων κατά την άσκηση και η παρουσία οιδήματος στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων μόλις τα συμπτώματα αποδράμουν, επαναλαμβάνεται η αξιολόγηση των αθλητών, πριν την επιστροφή στην άσκηση. Στο σημείο αυτό διενεργείται εκ νέου εργαστηριακός έλεγ-



χος, ηλεκτροκαρδιογράφημα και μαγνητική τομογραφία καρδιάς για να εκτιμηθεί η λειτουργικότητα των κοιλιών και το οίδημα, καθώς και για να ελεγχθεί τυχόν αύξηση του μεγέθους της ουλής. Συνήθως, η ουλή παραμένει σταθερή στο διάστημα αυτό, αλλά αναμένουμε μείωση της έκτασης του οιδήματος.

Μετά την αποδρομή της συμπτωματολογίας και του οιδήματος, πραγματοποιείται μια λειτουργική δοκιμασία (π.χ. δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα) για τον έλεγχο κοιλιακών αρρυθμιών, μειωμένης αντοχής στην άσκηση και επανεμφάνισης της συμπτωματολογίας, ώστε να οδηγηθούμε στη σωστή διαστρωμάτωση κινδύνου. Εάν όλες οι εξετάσεις είναι φυσιολογικές, τότε ο αθλητής επιστρέφει σταδιακά στην άσκηση, αφού τοποθετηθεί ένα εβδομαδιαίο holter ρυθμού.

• **Ποιες λειτουργικές και απεικονιστικές εξετάσεις θεωρούνται πιο χρήσιμες για την αρχική διάγνωση, την παρακολούθηση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς;**

Η αρχική διάγνωση περιλαμβάνει το ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα μυοκαρδιακά ένζυμα, τις συνήθεις αιματολογικές εξετάσεις και την απεικόνιση. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς με υποψία μυοκαρδίτιδας για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας και του μεγέθους των κοιλιών και τον αποκλεισμό βαλβιδοπάθειας ή άλλων αιτιών δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος ενδείκνυται κατά περίπτωση σε ασθενείς που προσέρχονται με εικόνα οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και σε εκείνους που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς διενεργείται σε όλους τους αθλητές για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, αλλά και για τον εντοπισμό ευρημάτων ενδεικτικών μυοκαρδίτιδας ή/και περικαρδίτιδας, όπως οίδημα, υπεραϊμία και καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου. Ο συνδυασμός της κλινικής εικόνας και των μη επεμβατικών αυτών απεικονιστικών μεθόδων θέτει τη διάγνωση. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί το καλύτερο εργαλείο για τη διάγνωση

και την παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η θέση και η έκταση των ουλών που ανιχνεύονται με τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχει προγνωστική αξία, ενώ είναι αρκετά σύνηθες η ουλή να παραμένει για αρκετό χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό πάντα θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη και εναλλακτικές διαγνώσεις, όπως η σαρκοείδωση ή η αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας.

Παράλληλα, η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης μπορεί να εκτιμήσει την αντοχή των αθλητών στα διάφορα στάδια της άσκησης. Τυπικά εγώ πραγματοποιώ μια δοκιμασία κόπωσης για τον εντοπισμό τυχόν επαγόμενων από την άσκηση αρρυθμιών, ενώ χρησιμοποιώ και το εβδομαδιαίο holter ρυθμού, όσο ο ασθενής επιστρέφει σταδιακά στην άσκηση.

**• Όταν πρόκειται να επιστρέψει ο αθλητής στη δραστηριότητα έπειτα από μυοκαρδίτιδα, ποια είναι η στρατηγική επανένταξης στην άθληση;**

Ο βασικός στόχος είναι να επιτραπεί στον αθλητή να αναρρώσει πλήρως από τη φλεγμονή και τη μυοκαρδιακή βλάβη. Η κλινική βελτίωση και η πλήρης αποδρομή των συμπτωμάτων συνιστούν έναν αξιόπιστο δείκτη αποκατάστασης του μυοκαρδίου. Η αποχή από την άσκηση επιτρέπει στον αθλητή να αναρρώσει, καθώς η φυσική δραστηριότητα κατά την οξεία φάση της μυοκαρδίτιδας, ειδικά εάν συνυπάρχει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να οδηγήσουν σε αρνητική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου.

Όταν σε έναν αθλητή υπάρχει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η φαρμακευτική θεραπεία βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών συμβάλλει στη θετική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, όπως και σε οποιονδήποτε ασθενή με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. Στόχος είναι η μείωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, η μείωση της καρδιακής συχνότητας ώστε να δοθεί ο απαραίτητος χρόνος για την πλήρωση των κοιλιών κατά τη διαστολική φάση και η μείωση του προφορτίου, εφόσον χρειάζεται. Εγώ συνήθως περιμένω τρεις μήνες μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής για να

επαναλάβω την απεικόνιση, προκειμένου να ελέγξω για τυχόν βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας πριν επιτρέψω στον ασθενή να επιστρέψει στην άσκηση. Όταν αποκατασταθεί η λειτουργία της αριστερής κοιλίας και παρέλθουν τα συμπτώματα, τότε ξεκινά η συζήτηση για την επιστροφή στην άσκηση και δημιουργώ ένα εξατομικευμένο πλάνο για τη σταδιακή διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.

**• Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των αθλημάτων όσον αφορά την επιστροφή στην άσκηση αθλητών που νόσησαν από μυοκαρδίτιδα;**

Ακόμη και για το ίδιο άθλημα, η απόφαση εξαρτάται και από τη θέση του εκάστοτε αθλητή. Υπάρχουν π.χ. διαφορές μεταξύ του τερματοφύλακα και του επιθετικού. Για κάθε αθλητή εξατομικεύουμε αναλόγως με τις απαιτήσεις του αθλήματος, αλλά και με τη βαρύτητα της νόσησης. Παρόλο που δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα, στα αθλήματα αντοχής, όπως η ποδηλασία και το τρέξιμο, είναι μεγαλύτερο το χρονικό διάστημα που απαιτείται πριν την επιστροφή στην άσκηση. Αυτό σημαίνει ότι για κάθε αθλητή δημιουργείται ένα εξατομικευμένο πλάνο επιστροφής στη φυσική δραστηριότητα, που συνήθως περιλαμβάνει δοκιμασία κόπωσης για αξιολόγηση της αντοχής στην άσκηση.

**• Πώς χειρίζεστε την ουλή στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς που επιμένει, όσον αφορά την επιστροφή στην άσκηση;**

Η ουλή επιμένει στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά αυτό που είναι πιο σημαντικό είναι η αποδρομή του οιδήματος και η βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, εκτός από την ουλή και το οίδημα, μας ενδιαφέρει και η κατανομή της ουλής. Για παράδειγμα, η επικαρδιακή ουλή στο πρόσθιο τοίχωμα είναι ιδιαίτερα συχνή και θεωρείται χαμηλού κινδύνου. Εάν η ουλή βρίσκεται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα ή στην ενδιάμεση σπιβάδα, θεωρείται κακοήθης. Όταν εντοπίζεται ουλή χωρίς οίδημα, πραγματοποιώ δοκιμασία κόπωσης στον ασθενή αναζητώντας αρρυθμίες. Εάν δεν προκληθεί αρρυθμία, τοποθετώ holter ρυθμού για μία εβδο-



μάδα, αφού ο αθλητής ξεκινήσει να ασκείται. Εάν όλα είναι φυσιολογικά, ο αθλητής επιστρέφει στην άσκηση, εκτός εάν αναφέρει νέα συμπτωματολογία. Περιστασιακά και εξατομικευμένα, επαναλαμβάνουμε την απεικόνιση.

**• Ποιος είναι ο κίνδυνος υποτροπής στους αθλητές και ποιοι παράγοντες προσφέρουν τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία;**

Ευτυχώς, στην πλειοψηφία η οξεία μυοκαρδίτιδα έχει καλή πρόγνωση. Ο κίνδυνος υποτροπής σχετίζεται με εμμένουσα συμπτωματολογία, αρρυθμίες, εμμένουσα ή επιδεινούμενη φλεγμονή στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

## Βιβλιογραφία

1. **CV Sports Chat: Clinical Approach to Return to Play in Athletes With Acute Myocarditis** (<https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2023/11/06/11/30/CV-Sports-Chat-Clinical-Approach-to-Return-to-Play>)

## Πολλαπλά εμβολικά επεισόδια μετά από αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας: παρουσίαση σπάνιου περιστατικού

ΝΙΚΗΤΑΣ ΚΑΤΣΙΛΛΗΣ<sup>1</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ<sup>1</sup>, ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΓΑΒΡΙΕΛΑΤΟΣ<sup>1</sup>, ΕΛΕΝΑ ΜΠΟΥΣΟΥΛΑ<sup>1</sup>, ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>, ΣΑΡΑΝΤΟΣ ΛΙΝΑΡΔΑΚΗΣ<sup>1</sup>, ΝΕΑΡΧΟΣ ΚΑΣΙΝΟΣ<sup>2</sup>, ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΘΕΟΔΟΣΗΣ-ΓΕΩΡΓΙΛΑΣ<sup>2</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Τμήμα Επεμβατικής Καρδιολογίας, Καρδιολογική Κλινική, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>2</sup> Κέντρο Εκπαίδευσης Ηχοκαρδιογραφίας "Δ. Μπελντέκος", Καρδιολογική Κλινική, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

### Λέξεις ευρετηρίου

στεφανιαίος εμβολισμός, προσθετική βαλβίδα, αορτικός εμβολισμός

### Επικοινωνία

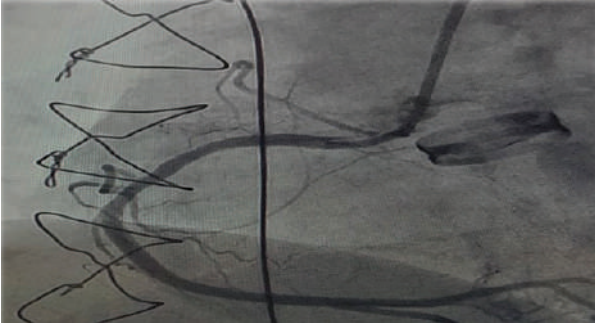
Νικήτας Κατσιλλης, MD, MSc  
Καρδιολόγος, Υπότροφος ΕΚΕ  
Τμήμα Επεμβατικής Καρδιολογίας, Καρδιολογική Κλινική,  
Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά  
Ζαννή & Λεωφ. Αφεντούλη, Πειραιάς, Αττική, 18536  
Email: nikitas\_katsillis@yahoo.gr  
Τηλέφωνο: +30 6942019345

**Ο** στεφανιαίος εμβολισμός αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου. Η διάκριση μεταξύ εμβολισμού και εμφράγματος αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας απαιτεί υψηλή κλινική υποψία, καθώς στον στεφανιογραφικό έλεγχο οι διαφορές δεν είναι πάντα διακριτές. Οι δυο κλινικές οντότητες ανήκουν σε διαφορετικούς τύπους εμφράγματος μυοκαρδίου (τύπος II και I, αντίστοιχα) και κατ' επέκταση τόσο η άμεση αντιμετώπιση όσο και η διαγνωστική διερεύνηση που απαιτείται διαφέρει. Παρουσιάζεται η περίπτωση ενός άνδρα με εμβολικά επεισόδια στην εγκεφαλική και στη στεφανιαία κυκλοφορία μετά από πρόσφατη αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με μεταλλική πρόθεση. Ως πιθανή πηγή προέλευσης των εμβόλων αναγνωρίστηκε ένας νηματοειδής σχηματισμός εντός της αορτής που πιθανόν αφορούσε αποκολλημένο αθήρωμα χωρίς ωστόσο να μπορεί να αγνοηθεί και η παρουσία της προσθετικής βαλβίδας ως μια δυνητική πηγή εμβόλων.

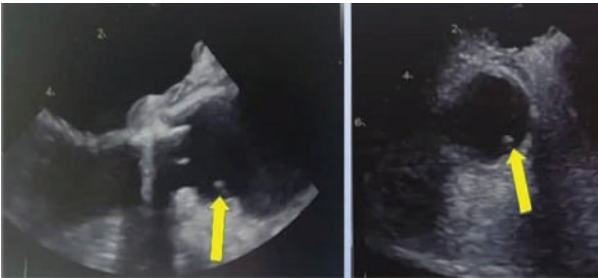
### Παρουσίαση περιστατικού

Άνδρας ασθενής 51 ετών εισήχθη στην νευρολογική κλινική λόγω παροδικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΤΙΑ). Προ 20 ημερών είχε υποβληθεί σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με μεταλλική (SORIN LIVA 23mm) λόγω σοβαρής στένωσης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. Ελάμβανε ασενοκουμαρόλη με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις INR εντός θεραπευτικών ορίων.

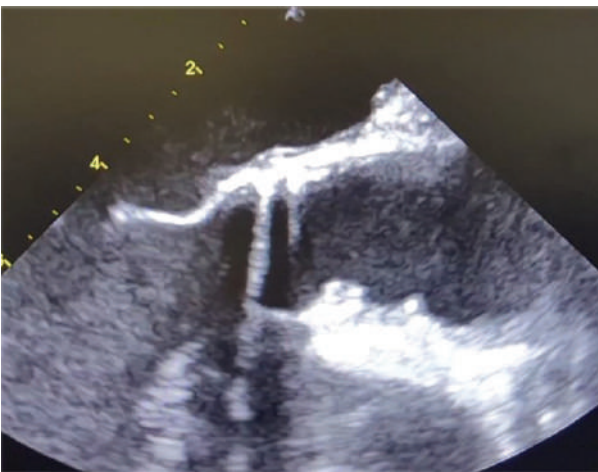
Τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας εκδήλωσε έντονο θωρακικό άλγος με ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα κατώτερου εμφράγματος με ανάσπαση του ST (STEMI). Έλαβε άμεσα φόρτιση με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και μεταφέρθηκε προς επείγουσα στεφανιογραφία. Διαπιστώθηκε πλήρης απόφραξη του άπω τμήματος της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας με παρουσία θρόμβου στομιακά (**Εικόνα 1**). Ακολούθησε επιτυχής πρωτογενής αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. Κατά τη μεταφορά στη Μονάδα Εμφραγμάτων ο ασθενής εκδήλωσε



Εικόνα 1. Αγγειογραφική απεικόνιση RCA: Υφολική απόφραξη παρουσία θρόμβου στομακά



Εικόνα 2. Διοισοφάνειος μελέτη εντός νοσπλείας: Εντός της ανιούσης αορτής, σε απόσταση περίπου 10-15mm από την προσθετική βαλβίδα, πλησίον του στομίου της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, αναγνωρίζεται ευκίνητος νηματοειδής σχηματισμός μήκους περίπου 6mm.



Εικόνα 3. Επανεκτίμηση με διοισοφάγιο 3 μήνες μετά: Εξάλειψη νηματοειδή σχηματισμού εντός της αορτής.

έντονη κεφαλαλγία με συνοδό ζάλη. Διενεργήθηκε αξονική τομογραφία εγκεφάλου με ευρήματα υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Η αντιμετώπιση ήταν συντηρητική χωρίς εκδήλωση περαιτέρω νευρολογικής σημειολογίας.

Λόγω της πρόσφατης προεγχειρητικής στεφανιογραφίας που είχε αναδείξει φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, του μεγάλου θρομβωτικού φορτίου στην παρούσα στεφανιογραφία και του ΤΙΑ κρίθηκε αναγκαία η διερεύνηση του ασθενούς για θρομβοεμβολική εστία.

Διενεργήθηκε ενδελεχής υπερηχογραφική μελέτη (διαθωρακική και διοισοφάγειος), που όμως δεν ανέδειξε δυσλειτουργία της προσθετικής βαλβίδας ή παρουσία θρόμβου. Ωστόσο, εντός της ανιούσης αορτής, σε απόσταση περίπου 10-15 mm από την προσθετική βαλβίδα, πλησίον του στομίου της δεξιάς στεφανιαίας απεικονίστηκε ένας ευκίνητος νηματοειδής σχηματισμός μήκους περίπου 6 mm (Εικόνα 2). Αν και η σαφής ταυτοποίηση του σχηματισμού δεν είναι εφικτή, θεωρήθηκε πιθανόν να πρόκειται για υλικό συρραφής από την πρόσφατη επέμβαση ή για αποκολλημένο αθήρωμα του αορτικού τοιχώματος. Επιπλέον διενεργήθηκε έλεγχος θρομβοφιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα. Σε επανέλεγχο τρεις μήνες μετά το εξιτήριο του ασθενούς από το νοσοκομείο ο σχηματισμός δεν απεικονίστηκε (Εικόνα 3).

## Συζήτηση

Ο στεφανιαίος εμβολισμός ενοχοποιείται για έως και 3% των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και αιτοποτελεί μια σπάνια αιτία που μπορεί να διαλάθει της προσοχής (τύπου II οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου).<sup>1</sup> Η διάκριση μεταξύ ρήξης αθηρωματικής πλάκας και εμβολισμού δεν είναι πάντα εφικτή κατά τη στεφανιογραφική απεικόνιση. Η υποψία στεφανιαίας εμβολής τίθεται παρουσία υψηλού φορτίου θρόμβου σε έδαφος ενός κατά τα άλλα φυσιολογικού αγγείου ή σε υποτροπιάζουσες περιπτώσεις θρομβωτικών επεισοδίων. Σε μελέτη 1776 ασθενών με στεφανιαία εμβολή το 2015 προτάθηκε ένας βοηθητικός διαγνωστικός αλγόριθμος με μείζονα και ελάσσονα κριτήρια με βάση τον οποίο μπορεί να χαρακτηριστεί η πιθανότητα εμβολισμού ως πιθανή ή σίγουρη.<sup>2</sup> Μεταξύ των μείζονων κριτηρίων συγκαταλέγεται η συνύπαρξη άλλης συστηματικής εμβολής, η απότομη από-

φραξη ενός μη αθηρωματικού αγγείου, η παρουσία πολλαπλών εμβόλων στα στεφανιαία αγγεία, ενώ τα ελάσσονα κριτήρια αφορούν κυρίως την ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων θρόμβωσης, όπως προσθετικές βαλβίδες, καταστάσεις υπερπηκτικότητας, ενδοκαρδίτιδα κ.α.<sup>2</sup>

Ανάλογα με την διαθεσιμότητα, η ενδοστεφανιαία απεικόνιση και ιδιαίτερα η οπτική συνεκτική τομογραφία μπορεί να συμβάλλει στην διάκριση του θρόμβου ή του εμβολικού υλικού από τα εμφράγματα αθηροσκληρωτικής αιτίας και να κατευθύνει τις θεραπευτικές αποφάσεις.<sup>3</sup>

Η αναγνώριση του στεφανιαίου εμβολισμού ενέχει σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές επεκτάσεις. Αφενός, κατά την οξεία φάση, οι ασθενείς μπορεί να ωφελούνται από την αναρρόφηση του υλικού, σε αντίθεση με την συνήθη πρακτική όπου η αναρρόφηση ρουτίνας αποφεύγεται (κλάση III ESC).<sup>4,5</sup> Η απομάκρυνση του υλικού διευκολύνει την εκτίμηση του αγγειακού τοιχώματος με ενδοστεφανιαία απεικόνιση για αναγνώριση της αιτιολογίας του εμφράγματος. Σε φυσιολογική απεικόνιση του αγγείου η τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης μπορεί να αποφευχθεί.<sup>6</sup> Αφετέρου, οι ασθενείς με υποψία στεφανιαίας εμβολής θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο σχετικά με την αναζήτηση της προέλευσης των εμβόλων. Τα στεφανιαία έμβολα μπορεί να προέρχονται από την καρδιά, την αορτή ή το φλεβικό δίκτυο στα πλαίσια παράδοξης εμβολής. Εφόσον έχει γίνει αναρρόφηση υλικού, αυτό θα πρέπει να αποστέλλεται για ιστολογική εκτίμηση που μπορεί να κατευθύνει την διάγνωση διακρίνοντας τόσο μεταξύ του τύπου του θρόμβου (η περιεκτικότητα σε ινική και αιμοπετάλια και ο βαθμός οργάνωσης του θρόμβου μπορεί να συνηγορεί υπέρ αρτηριακής ή φλεβικής προέλευσης) ή άλλου υλικού (σηπικά έμβολα ενδοκαρδίτιδας, νεόπλασμα, ξένο υλικό).<sup>6</sup> Σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες και θρομβοεμβολή, επιπλοκές της βαλβίδας θα πρέπει να αποκλείονται άμεσα καθώς αποτελούν τον κυρίαρχο μηχανισμό. Κεντρικό ρόλο στη διερεύνηση της προέλευσης των εμβόλων κατέχει η διεισδυτική υπερηχοκαρδιογραφία καθώς μπορεί να απεικονίσει λεπτομερώς τις συχνότερα ενοχοποιούμενες ενδοκαρδιακές δομές (εκφύλιση αορτικής βαλβίδας, επιπλοκές προσθετικών βαλβίδων, ανοιχτό ωοειδές τρήμα, θρόμβος ωτίου, ενδοκοιλιακός θρόμβος κ.α.).<sup>7</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Popovic B, Agrinier N, Bouchahda N, et al. Coronary Embolism Among ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients: Mechanisms and Management. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):e005587. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005587
2. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation.* 2015;132(4):241-250. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134
3. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J.* 2019;40(31):2566-2584. doi:10.1093/eurheartj/ehz332
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
5. Kavaliaskaite R, Otsuka T, Ueki Y, Räber L. Coronary embolism due to possible thrombosis of prosthetic aortic valve - the role of optical coherence tomography: case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(7):ytab115. Published 2021 Jul 30. doi:10.1093/ehjcr/ytab115
6. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, et al. Coronary Embolus: An Underappreciated Cause of Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):172-180. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.057
7. Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology.* 2016;87(10):988-995. doi:10.1212/WNL.0000000000003063



## Multiple systemic embolisms after surgical aortic valve replacement: an unusual case report

**Nikitas Katsillis<sup>1</sup>, Nikolaos Papakonstantinou<sup>1</sup>, Gerasimos Gavrielatos<sup>1</sup>, Elena Bousoula<sup>1</sup>, Antonios Dimopoulos<sup>1</sup>, Sarantos Linardakis<sup>1</sup>, Nearchos Kasinos<sup>2</sup>, Anastasios Theodosis-Georgilas<sup>2</sup>, Nikolaos Patsourakos<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Interventional Cardiology, Tzaneio General Hospital of Piraeus

<sup>2</sup> Echocardiography Training Center "D. Beldekos", Tzaneio General Hospital of Piraeus

**Keywords:** coronary embolism, prosthetic valve, aortic embolism

### Abstract

Coronary embolism is a rare cause of myocardial infarction. Diagnostic and therapeutic management of these patients differ from type I myocardial infarction and therefore they should be promptly diagnosed. We present a case report of a 51 years-old man who presented in the emergency department due to a transient ischemic attack twenty days after aortic valve replacement. His hospitalization was complicated with an inferior STEMI and a subsequent subarachnoid hemorrhage. A mobile filiform formation within the ascending aorta was identified as a possible source of the embolic events.

## Καρδιακή Ανακοπή μετά από χρήση Κοκαΐνης και Ηλεκτροκαρδιογράφημα Brugada

ΠΟΛΥΔΩΡΟΣ ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ,  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΟΛΥΜΕΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΜΑΡΙΑ ΦΩΤΗ,  
ΑΛΕΞΙΑ ΣΤΑΥΡΑΤΗ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΑΡΙΦΗΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
Γ. Παπανικολάου

### Λέξεις ευρετηρίου

καρδιακή ανακοπή, κοκαΐνη, σύνδρομο Brugada

### Επικοινωνία

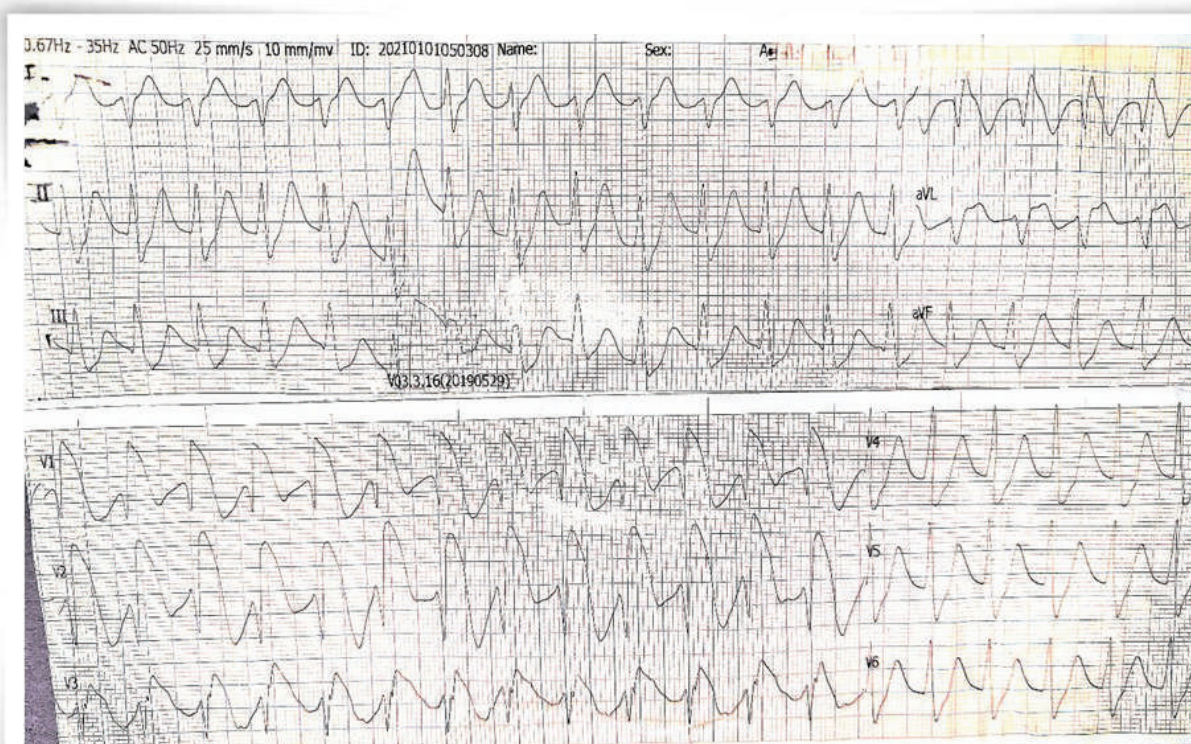
Κωνσταντίνος Πολυμερόπουλος  
Καρδιολογικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Γ. Παπανικολάου  
Λεωφ. Παπανικολάου, Πυλαία-Χορτιάτης 57010  
e-mail: cpolymer@hotmail.com  
Tel: +302313307625

**Η** επίδραση της κοκαΐνης στην καρδιά είναι πολλαπλή, καθώς μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία και έμφραγμα, αλλά επιπρόσθετα δύναται να λειτουργήσει ως αποκλειστής διαύλων νατρίου και να αυξήσει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, οδηγώντας σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Επιπλέον η δηλητηρίαση με κοκαΐνη μπορεί να προωθήσει ηλεκτρολυτικές διαταραχές και να λειτουργήσει προαρρυθμικά. Ο αποκλεισμός των διαύλων νατρίου σπάνια οδηγεί σε ηλεκτροκαρδιογραφικό φαινότυπο Brugada.

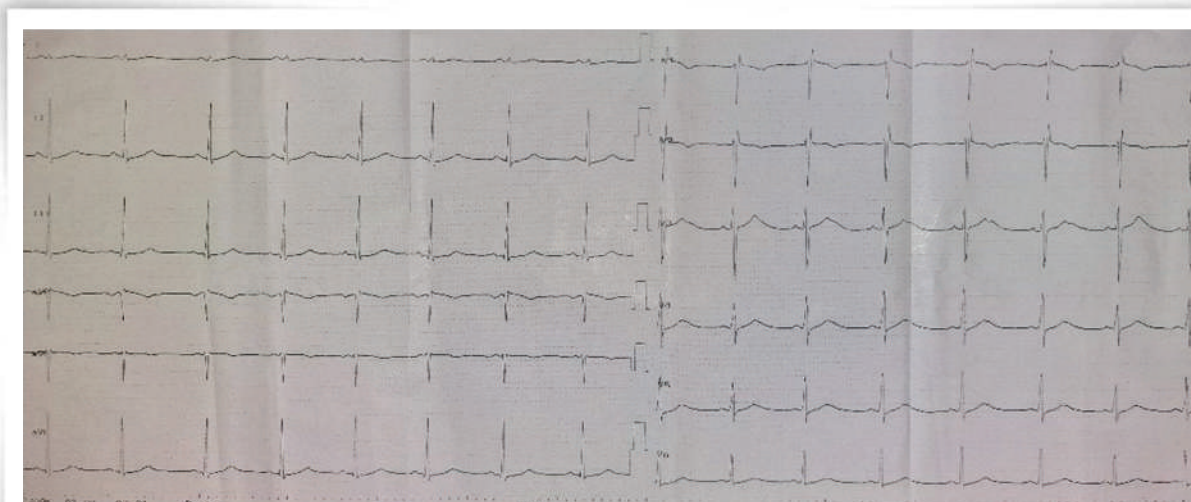
Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό ασθενούς 24 ετών, ο οποίος διακομίστηκε στο Τμήμα Επειγόντων ως αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓημα) εισαγωγής εμφάνιζε εικόνα Brugada τύπου I. Η σταδιακή υποχώρηση των ΗΚΓικών αλλαγών σε ένα φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, καθώς και η μετέπειτα αρνητική δοκιμασία προκαϊναμίδης, εδραίωσε την παρουσία του φαινοτύπου Brugada (Brugada rhenocopy), απουσία υποκείμενης καναλοπάθειας.

### Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για άνδρα 24 ετών που διεκομίστηκε διασωληνωμένος με ασθενοφόρο στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ως αναταχθείσα ανακοπή (μη απινιδώσιμος ρυθμός) με εφαρμογή ΚΑΡΠΑ και χορήγηση αδρεναλίνης με ROSC. Στα επείγοντα διαπιστώθηκε μικτή αναπνευστική και μεταβολική οξέωση, ενώ το ΗΚΓημα ανέδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό με ανασπάσεις διαστήματος ST (>2mm) και αρνητικά κύματα T στις απαγωγές V1-V3 (**Brugada τύπου I - Εικόνα 1a**). Οδηγήθηκε άμεσα για καρδιακό καθετηριασμό, όπου διαπιστώθηκαν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Μετά την εισαγωγή στη Στεφανιαία Μονάδα στάλθηκε δείγμα ούρων για τοξικολογικές εξετάσεις, με ανεύρεση πολύ αυξημένων επιπέδων κοκαΐνης στα ούρα (>1000 ng/ml με φυσιολογικές τιμές <300 ng/ml). Το συγγενικό περιβάλλον του ασθενή επιβεβαίωσε το ιστορικό χρήσης κοκαΐνης, χωρίς περιστατικά αιφνιδίου θανάτου από το οικογενειακό αναμνηστικό. Από



Εικόνα 1α. Ηλεκτροκαρδιογράφημα εισαγωγής



Εικόνα 1β. Ηλεκτροκαρδιογράφημα 4η ημέρα

τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας τα ΗΚΓικά ευρήματα άρχισαν να υποστρέφουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό και ατελή αποκλεισμό δεξιού σκέλους (**Εικόνα 1β**), χωρίς τη χορήγηση συγκεκριμένης

φαρμακευτικής αγωγής. Την 4η ημέρα νοσηλείας, με τον ασθενή αιμοδυναμικά σταθερό, απύρετο και ΗΚΓημα με φλεβοκομβικό ρυθμό και ατελή αποκλεισμό δεξιού σκέλους, διενερ-



γήθηκε τεστ προκαϊναμίδης για τη διαπίστωση υποκείμενης καναλοπάθειας, το οποίο ήταν αρνητικό. Παρά τα πολλαπλά πυρρετικά κύματα δεν επανεμφάνισε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές. Με βάση τα παραπάνω θεωρήθηκε πως το περιστατικό ήταν συμβατό με ηλεκτροκαρδιογραφικό φαινότυπο Brugada (Brugada Phenocopy) υπό την επίδραση κοκαΐνης. Η πορεία της νόσου επιπλέχθηκε από υποτροπιάζοντα εμπύρετα στο πλαίσιο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, ενώ λόγω παρατεταμένης εγκεφαλικής ισχαιμίας, ο ασθενής δεν ανέκαμψε νευρολογικά και κατέληξε μετά από περίπου 25 ημέρες νοσηλείας.

## Συζήτηση

Η κοκαΐνη αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα διεγερτικό ναρκωτικό παγκοσμίως με περίπου 21 εκατομμύρια ανθρώπους να εκτιμάται πως έκαναν χρήση το 2021.<sup>1</sup> Η δράση της στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα αποδίδεται στον μη εκλεκτικό αποκλεισμό της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης, με τις επιδράσεις στον υποδοχέα της ντοπαμίνης να θεωρούνται υπεύθυνες για τις διαταραχές συμπεριφοράς.<sup>2</sup>

Όσον αφορά την καρδιά, η χρήση της κοκαΐνης προκαλεί δομικές αλλαγές προάγοντας τον κυτταρικό θάνατο, την ίνωση, την υπερτροφία και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για Οξύ Στεφανιαίο και Οξύ Αορτικό Σύνδρομο.<sup>3</sup> Ωστόσο θεωρείται υπεύθυνη και για ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και αρρυθμολογικά συμβάντα. Πιο συγκεκριμένα,

### Αιτιολογική Ταξινόμηση φαινοτύπου Brugada<sup>7</sup>

#### Κατηγορίες

1. Μεταβολικά αίτια
2. Αύξηση μηχανικής τάσης
3. Ισχαιμία και Πνευμονική Εμβολή
4. Παθήσεις Μυοκαρδίου και Περικαρδίου
5. Διάφορα (χρήση ουσιών κα)

### Διαγνωστικά κριτήρια φαινοτύπου Brugada

1. Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα συμβατά με Brugada type 1 ή 2
2. Ταυτοποίηση υποκείμενου εκλυτικού παράγοντα
3. Υποτροπή ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών μετά την υποχώρηση εκλυτικού αιτίου
4. Χαμηλή κλινική υποψία για σύνδρομο Brugada με βάση την απουσία συμπτωμάτων, το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό.
5. Αρνητικό τεστ πρόκλησης με αναστολείς διαύλων νατρίου όπως η Αζμαλίνη, η Φλεκαϊνίδη και η Προκαϊναμίδη.
6. Το τεστ πρόκλησης δεν είναι απαραίτητο εφόσον έχει γίνει χειρουργικός χειρισμός στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας εντός 96 ωρών.
7. Αρνητικό γενετικό τεστ για τη μετάλλαξη SCN5A (επιθυμητό αλλά μη απαραίτητο με δεδομένη την παρουσία της μετάλλαξης σε 20-30% των ασθενών με σύνδρομο Brugada)

Πίνακας 1<sup>7</sup>

αναστέλλει τους τασσο-εξαρτώμενους διαύλους καλίου (ATP sensitive potassium channels και inward rectifying potassium channels) επιμηκύνοντας το διάστημα QT, ενώ παράλληλα αποκλείει τους ταχείς διαύλους νατρίου (fast inward sodium channels) με τρόπο που προσομοιάζει με αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης IC, οδηγώντας έτσι σε διεύρυνση του QRS διαστήματος.<sup>4</sup> Επιπρόσθετα, με τη δράση της ως έμμεσα συμπαθητικομιμητικού παράγοντα, προκαλεί αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο και αγγειοσύσπαση, επιτείνοντας με αυτόν τον τρόπο την μυοκαρδιακή ισχαιμία και την κοιλιακή εκτοπία και διέγερση.<sup>4</sup> Η χρήση κοκαΐνης έχει συνδεθεί ήδη από το 1994 με αιφνίδιο αρρυθμολογικό θάνατο σε νέους.<sup>5</sup>

Το σύνδρομο Brugada αποτελεί μία σπάνια καναλοπάθεια κληρονομούμενη με αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα. Εμφανίζεται περίπου στο 0,1% του πληθυσμού και προκαλεί δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες.<sup>6</sup> Ο υπεύθυνος μηχανισμός είναι γενετικές μεταλλάξεις κατά κανόνα στο γονίδιο SCN5A που κωδικοποιεί τους διαύλους νατρίου στο μυοκάρδιο, καθιστώντας έτσι την καρδιά ευάλωτη σε κοιλιακές αρρυθμίες. Ωστόσο, πολ-



λοί διαφορετικοί παράγοντες έχουν σποραδικά ενοχοποιηθεί για πρόκληση ηλεκτροκαρδιογραφικού φαινοτύπου Brugada, συμπεριλαμβανομένων ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ισχαιμίας, μυοκαρδίτιδας καθώς και χρήση ουσιών όπως στην περίπτωση μας (Πίνακας 1). Η αναγνώριση του φαινοτύπου και ο διαχωρισμός του από το γενετικό σύνδρομο αποτελούν κρίσιμο παράγοντα για την αντιμετώπιση και διαχείριση τέτοιων περιστατικών. Η διάγνωση του φαινοτύπου Brugada στηρίζεται στην παρουσία υπεύθυνου εκλυτικού παράγοντα, υποστροφή των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών μετά την απομάκρυνση του εν λόγω παράγοντα, απουσία οικογενειακού ιστορικού του συνδρόμου, καθώς και αρνητικού τεστ πρόκλησης.<sup>7</sup> Για το τεστ πρόκλησης χρησιμοποιούνται κατά κανόνα αναστολείς διαύλων νατρίου όπως αζμαλίνη, φλεκαινίδη, προκαϊναμίδη και πιλσικαϊνίδη. Σποραδικά στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά καρδιακής ανακοπής μετά από δηλητηρίαση με κοκαΐνη σχετιζόμενα με ΗΚΓικό φαινότυπο Brugada.

Η αντιμετώπιση των προκαλούμενων από κοκαΐνη αρρυθμιών αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Η έντονη αδρενεργική διέγερση που συνεπάγεται η χρήση του ναρκωτικού έθεσε τους β-αποκλειστές ως φάρμακο εκλογής. Αν και αρχικά θεωρήθηκε επικίνδυνη επιπλοκή η μη-αντιρροπούμενη διέγερση των α-υποδοχέων, νεότερα δεδομένα δεν επιβεβαίωσαν αυτές τις ανησυχίες, ενώ η χρήση της λαβηταλόλης και της καρβεδιλόλης που εμφανίζουν ταυτόχρονα και δράση α-αποκλειστή, θεωρείται ασφαλής.<sup>9</sup> Επιπλέον, με δεδομένο πως ο αποκλεισμός διαύλων νατρίου θεωρείται κύριος υπαίτιος για τις αρρυθμίες, συσπίνεται η χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου, που ευνοεί την αλκαλοποίηση του εξωκυττάριου υγρού και οδηγεί σε αποσύνδεση της κοκαΐνης από τους εν λόγω διαύλους.<sup>10</sup> Τέλος, άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα αντιαρρυθμικά φάρμακα όπως η αμιωδαρόνη και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς για χρήση σε τέτοιες συνθήκες.

## Συμπέρασμα

Η εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικού φαινοτύπου Brugada είναι σπάνια. Παρουσιάζουμε την περίπτωση νεαρού άνδρα, ο οποίος μετά από εξεσημασμένη χρήση κοκαΐνης εμφάνισε ΗΚΓική εικόνα Brugada τύπου I, απουσία άλλου πιθανού εκλυτικού παράγοντα. Με δεδομένη την υποχώρηση των αλλαγών, την ανεύρεση υψηλού επιπέ-

δων κοκαΐνης ούρων και το αρνητικό τεστ πρόκλησης, θεωρήθηκε ως μία σπάνια περίπτωση ηλεκτροκαρδιογραφικού φαινοτύπου Brugada στα πλαίσια δηλητηρίασης από κοκαΐνη.

## Βιβλιογραφία

1. World Drug Report 2020 [Internet]. United Nations: World Drug Report 2020.
2. Reith ME, Meisler BE, Sershen H, et al. Structural requirements for cocaine congeners to interact with dopamine and serotonin uptake sites in mouse brain and to induce stereotyped behavior. *Biochem Pharmacol*. 1986;35(7):1123-9.
3. Arenas DJ, Beltran S, Zhou S, et al. Cocaine, cardiomyopathy, and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):19795.
4. Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. 2014;19:815-824.
5. Bauman JL, Grawe JJ, Winecoff AP, et al. Cocaine-related sudden cardiac death: a hypothesis correlating basic science and clinical observations. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:902-911.
6. Brugada P, Brugada J. (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1992;6:1391-1396.
7. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(4):299-314.
8. El Mazlouma R, Snenghi R, Zorzi A, et al. Out-of-hospital cardiac arrest after acute cocaine intoxication associated with Brugada ECG patterns: Insights into physiopathologic mechanisms and implications for therapy. *Intern J Cardiol* 2015;195:245-249.
9. Lo KB, Virk HUH, Lakhter V, et al. Clinical outcomes after treatment of cocaine-induced chest pain with beta-blockers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2019;132:505-509.
10. McCord J, Jneid H, Hollander JE, et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008;117:1897-1907.

## Νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) για τους ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΒΛΑΧΑΚΗΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΖΝΑΟΥΡΙΔΗΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ  
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

### Λέξεις ευρετηρίου

οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, κατευθυντήριες οδηγίες, Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία

### Επικοινωνία

Κωνσταντίνος Αζναουρίδης MD, PhD  
Επεμβατικός Καρδιολόγος  
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα  
Τηλέφωνο: +306972024534, +302132088025  
Fax: +302132089676  
e-mail: conazna@yahoo.com

**Σ**το πρόσφατο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) που πραγματοποιήθηκε στο Άμστερνταμ της Ολλανδίας στις 25 με 28 Αυγούστου, παρουσιάστηκαν οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ). Στο κείμενο αυτό, το οποίο δημοσιεύθηκε ταυτόχρονα και στο επίσημο περιοδικό της εταιρίας (European Heart Journal), συνδυάζονται για πρώτη φορά σε ένα μόνο έγγραφο οι συστάσεις για τη διαχείριση τόσο των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) όσο και με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI), οι οποίες προηγουμένως είχαν δημοσιευθεί ως ξεχωριστές οδηγίες το 2017 και το 2020, αντίστοιχα.<sup>1</sup> Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά οι κυριότερες νέες συστάσεις των οδηγιών αυτών και οι σημαντικότερες διαφορές συγκριτικά με προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες.

### Στεφανιογραφικός έλεγχος και στρατηγική επαναιμάτωσης

Στους ασθενείς με STEMI, δεν σημειώνονται αλλαγές στις καινούργιες οδηγίες αναφορικά με τα χρονικά όρια με βάση τα οποία επιλέγεται είτε η πρωτογενής αγγειοπλαστική είτε η θρομβόλυση για την επαναιμάτωση.

Στις νέες οδηγίες υποστηρίζεται ότι οι ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου (very high-risk) NSTEMI, θα πρέπει να οδηγούνται άμεσα στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για στεφανιογραφικό έλεγχο (ένδειξη I - επίπεδο τεκμηρίωσης C), σε αντίθεση με τις προηγούμενες συστάσεις του 2020 που ίσχυε το χρονικό διάστημα των δύο ωρών. Ως ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου θεωρούνται εκείνοι με 1) αιμοδυναμική αστάθεια ή καρδιογενή καταπληξία, ή 2) υποτροπιάζον ή συνεχές θωρακικό άλγος που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή, ή 3) οξεία καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ισχαιμίας μυοκαρδίου, ή 4) απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες ή καρδιακή ανακοπή μετά την εισαγωγή, ή 5) μηχανικές επιπλοκές εμφράγματος, ή 6) υποτροπιάζουσες δυναμικές ΗΚΓικές μετα-

βολές (κυρίως διαλείπουσες ανασπάσεις του ST). Αντίθετα, υποβαθμίζεται η ένδειξη καρδιακού καθετηριασμού εντός 24 ωρών στις υπόλοιπες κατηγορίες των ασθενών με NSTEMI από ένδειξη I σε IIa (επίπεδο τεκμηρίωσης A). Η τροποποίηση αυτή στηρίχθηκε στην απουσία σημαντικού οφέλους όσον αφορά στην επιβίωση αυτών των ασθενών ακολουθώντας την προηγούμενη στρατηγική του καθετηριασμού εντός 24 ωρών.

Ένα άλλο σημαντικό σημείο των καινούργιων οδηγιών αφορά στους ασθενείς που ανανήπτουν μετά από εξωνοσοκομειακή ανακοπή. Στην περίπτωση που δεν διαπιστώνεται ανάσπαση του ST διαστήματος, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούνται άμεσα για καρδιακό καθετηριασμό (ένδειξη III – επίπεδο τεκμηρίωσης A). Η σύσταση αυτή έχει στηριχθεί στα αποτελέσματα των μελετών TOMAHAWK και COACT, στις οποίες η στρατηγική άμεσου καθετηριασμού των ασθενών αυτών δεν φάνηκε να συνδυάζεται με βελτίωση στην πρόγνυσή τους.<sup>2,3</sup> Οι οδηγίες επίσης συνιστούν εκτίμηση της νευρολογικής πρόγνωσης εντός 72 ωρών από την εισαγωγή σε όλους τους ασθενείς που έχουν ανακτήσει αυτόματη κυκλοφορία, αλλά δεν έχουν ανακτήσει τις αισθήσεις τους μετά από καρδιακή ανακοπή (ένδειξη I – επίπεδο τεκμηρίωσης C).

Όσον αφορά στην στρατηγική πλήρους επαναιμάτωσης (είτε κατά τη διάρκεια αντιμετώπισης της ένοχης βλάβης είτε εντός 45 ημερών) των ασθενών που υφίστανται ΟΣΣ και διαπιστώνεται πολυαγγειακή νόσος, για τους μεν ασθενείς με STEMI υπάρχει αναβάθμιση της σύστασης από IIa σε I (επίπεδο τεκμηρίωσης A), για τους δε ασθενείς με NSTEMI η σύσταση παραμένει IIa (επίπεδο τεκμηρίωσης C), δεδομένων των αντιφατικών αποτελεσμάτων στον πληθυσμό αυτό. Στις περιπτώσεις αυτές, η ανάγκη για επαναγγείωση μη ένοχων βλαβών πρέπει να βασίζεται στην αγγειογραφική εκτίμηση (ένδειξη I – επίπεδο τεκμηρίωσης B), ενώ ο επεμβατικός λειτουργικός έλεγχος ισχαιμίας (π.χ. με FFR) μη ένοχων ενδιάμεσων στενώσεων στην αρτηρία που εντοπίζεται η ένοχη βλάβη τη στιγμή της αρχικής επέμβασης δεν συνιστάται (ένδειξη III – επίπεδο τεκμηρίωσης C).

Αναφορικά με τους ασθενείς με ΟΣΣ και καρδιογενή καταπληξία, οι οδηγίες συνιστούν άμεση στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική της ένοχης αρτηρίας (ένδειξη I - επίπεδο τεκμηρίωσης B). Στους ασθενείς αυτούς, οι οδηγίες συνιστούν την

πιθανή αγγειοπλαστική σε σημαντικές μη ένοχες αρτηρίες σε δεύτερο χρόνο (ένδειξη IIb – επίπεδο τεκμηρίωσης B). Επίσης, στους ασθενείς αυτούς με σοβαρή/ανθεκτική καρδιογενή καταπληξία, μπορεί να τεθεί βραχυχρόνια μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας (ένδειξη IIb – επίπεδο τεκμηρίωσης C). Με άλλα λόγια, οι οδηγίες συνιστούν επείγουσα αγγειοπλαστική στην ένοχη αρτηρία με παράλληλη μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας και όχι αγγειοπλαστική πολλών αρτηριών (ένοχη και μη ένοχες) σε ασθενείς με ΟΣΣ και καταπληξία. Σε ασθενείς με ΟΣΣ και καταπληξία, η χρήση ενδοαορτικής αντλίας δεν συνιστάται (ένδειξη III – επίπεδο τεκμηρίωσης B), εκτός εάν υπάρχει μηχανική επιπλοκή.

## Αντιθρομβωτική αγωγή

Η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με συνδυασμό ασπιρίνης και αναστολέων του υποδοχέα P2Y12 για 12 μήνες ανεξάρτητα από την επιλογή της επεμβατικής ή συντηρητικής αντιμετώπισης, παραμένει η πρώτη επιλογή σε ότι αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από ΟΣΣ (ένδειξη I – επίπεδο τεκμηρίωσης A). Σε ασθενείς με ΟΣΣ που διακόπτουν τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προκειμένου να υποβληθούν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, οι οδηγίες τονίζουν την ανάγκη επανέναρξης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και τη χορήγησή της για 12 μήνες μετά το χειρουργείο (ένδειξη I – επίπεδο τεκμηρίωσης C). Ωστόσο, επισημαίνοντας την ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση, η συντακτική ομάδα των οδηγιών προτείνει έναν περιεκτικό αλγόριθμο εναλλακτικών στρατηγικών όσον αφορά τόσο στο είδος όσο και στη διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής με γνώμονα πάντα την κλινική συνεκτίμηση παραγόντων, όπως τον ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς (διαδικασία δυναμική, η οποία θα πρέπει να επανεκτιμάζεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα), την παρουσία συννοσηροτήτων, τις πιθανές παρενέργειες της αγωγής, καθώς και τη διαθεσιμότητα και το κόστος των φαρμάκων. Έτσι, σε ασθενείς που είναι ελεύθεροι συμβαμάτων μετά από 3-6 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και που δεν είναι υψηλού κινδύνου για ισχαιμικά συμβάματα, οι οδηγίες επιτρέπουν τη συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κατά προτίμηση με αναστολείς του υποδοχέα P2Y12) με ένδειξη IIa (επίπεδο τεκμηρίωσης A).

Παράλληλα, η συγγραφική ομάδα καθιστά σαφή την αποφυγή αποκλιμάκωσης (de-escalation) της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής τον πρώτο μήνα μετά το επεισόδιο με οδηγία σύστασης III (επίπεδο τεκμηρίωσης B). Όμως, σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, οι οδηγίες επιτρέπουν κατά περίπτωση τη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά τη συμπλήρωση ενός μήνα και τη συνέχιση με μονή αγωγή (ένδειξη IIb – επίπεδο τεκμηρίωσης B). Επίσης, σε ασθενείς που απαιτείται η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών (λόγω π.χ. κολπικής μαρμαρυγής) οι οδηγίες επιτρέπουν την πλήρη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών μετά τους έξι μήνες και τη συνέχιση μόνο με αντιπηκτικά (ένδειξη IIb - επίπεδο τεκμηρίωσης B).

Αναφορικά με τη χορήγηση των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων κατά τη διάγνωση του εμφράγματος και προτού ο ασθενής οδηγηθεί στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, η φόρτιση με δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο εκτός της ασπιρίνης υποβαθμίζεται σε ένδειξη IIb (επίπεδο τεκμηρίωσης B) στους ασθενείς με STEMI, με βάση τα ευρήματα της τυχαίοποιημένης μελέτης ATLANTIC και της μελέτης καταγραφής SWEDEHART.<sup>4,5</sup> Η φόρτιση με δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο εκτός της ασπιρίνης αντενδείκνυται στους ασθενείς με NSTEMI (ένδειξη III – επίπεδο τεκμηρίωσης A).

Όσον αφορά στην αντιπηκτική αγωγή, οι οδηγίες προτείνουν για όλους τους ασθενείς με ΟΣΣ τη χορήγηση αυτής κατά τη διάγνωση (ένδειξη I - επίπεδο τεκμηρίωσης A), ενώ κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής προτιμάται η κλασική ηπαρίνη (ένδειξη I - επίπεδο τεκμηρίωσης C) έναντι της ενοξαπαρίνης και της μπιβαλιρουδίνης (ένδειξη IIa – επίπεδο τεκμηρίωσης A). Στην περίπτωση ασθενών με NSTEMI, προτείνεται η κλασική ηπαρίνη για όσους πρόκειται να υποβληθούν σε στεφανιογραφία εντός 24 ωρών (ένδειξη I - επίπεδο τεκμηρίωσης B), με την ενοξαπαρίνη να αποτελεί εναλλακτική επιλογή (ένδειξη IIa - επίπεδο τεκμηρίωσης B).

Παράλληλα, στις καινούργιες οδηγίες γίνεται ιδιαίτερη μνεία στους ασθενείς με συννοσηρότητες, όπως νεοπλασματική νόσος και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τίθενται σαφώς τα κατώτερα όρια του αριθμού των αιμοπεταλίων στα οποία είναι ασφαλής η χορήγηση κάθε αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα. Συγκεκριμένα, για τους ογκολογικούς ασθενείς με προσδόκιμο επιβίω-

σης >6 μήνες που παρουσιάζονται με ΟΣΣ υψηλού κινδύνου, προτείνεται η πρώιμη επεμβατική στρατηγική (ένδειξη I – επίπεδο τεκμηρίωσης B). Αντίθετα, ασθενείς με καρκίνο και προσδόκιμο <6 μήνες ή πολύ υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, συνιστάται η συντηρητική θεραπεία του ΟΣΣ (ένδειξη IIa – επίπεδο τεκμηρίωσης C). Επίσης, σε ασθενείς με καρκίνο υπό χημειοθεραπεία και ΟΣΣ συστήνεται η προσωρινή διακοπή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων όταν θεωρείται ότι τα φάρμακα αυτά συμβάλλουν στην εκδήλωση του ΟΣΣ (ένδειξη I – επίπεδο τεκμηρίωσης C). Σε ογκολογικούς ασθενείς, δεν συστήνεται η χορήγηση ασπιρίνης όταν τα αιμοπετάλια είναι <10.000/μL (ένδειξη III – επίπεδο τεκμηρίωσης C), η χορήγηση κλοπιδογρέλης όταν τα αιμοπετάλια είναι <30.000/μL (ένδειξη III - επίπεδο τεκμηρίωσης C) και η χορήγηση ισχυρότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (πρασουγρέλη ή τικαγκρελόρη) όταν τα αιμοπετάλια είναι <50.000/μL (ένδειξη III - επίπεδο τεκμηρίωσης C).

## Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς απόφραξη στεφανιαίων αγγείων (MINOCA)

Στις καινούργιες οδηγίες εδραιώνεται περαιτέρω η οντότητα των MINOCA, ενσωματώνοντας τους ασθενείς που εμφανίζουν ΟΣΣ χωρίς ανάδειξη σημαντικών στενώσεων στον στεφανιογραφικό έλεγχο. Συγκεκριμένα, προτείνεται αλγόριθμος για τη διερεύνησή τους (ένδειξη I - επίπεδο τεκμηρίωσης C), όπου ενισχύεται ο ρόλος της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία καρδιάς (ένδειξη I - επίπεδο τεκμηρίωσης B), προκειμένου να τεκμηριωθεί αν οι ασθενείς με αρχική διάγνωση MINOCA έχουν ευρήματα συμβατά με ισχαιμικού τύπου νέκρωση (και άρα επιβεβαίωση της αρχικής διάγνωσης MINOCA) ή μη ισχαιμικού τύπου μυοκαρδιακή βλάβη.

## Επιπλοκές του εμφράγματος

Οι οδηγίες ενθαρρύνουν τη διενέργεια υπερηχογραφήματος αντίθεσης με έγχυση ηχοαντιθετικού παράγοντα για την ανίχνευση ενδοκαρδιακού θρόμβου σε περίπτωση εμφράγματος του προσθίου τοιχώματος όταν η κορυφή δεν απεικονίζεται ιδανικά με το απλό δισδιάστατο υπερηχογράφημα (ένδειξη IIa – επίπεδο τεκμηρίωσης



C). Παράλληλα, σε ασθενείς με θρόμβο στην κορυφή της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσθιο έμφραγμα, προτείνεται η χορήγηση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων (NOACs), εναλλακτικά των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, που έως σήμερα αποτελούσαν τη μοναδική ενδεδειγμένη θεραπεία, (ένδειξη IIa – επίπεδο τεκμηρίωσης C).

Σε ασθενείς με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό που δεν αποκαθίσταται εντός πέντε ημερών από το έμφραγμα, προτείνεται η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη (ένδειξη I – επίπεδο τεκμηρίωσης C). Επίσης, ορισμένοι ασθενείς με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και σοβαρή συστολική δυσλειτουργία μετά από έμφραγμα προσθίου τοιχώματος, μπορούν να θεωρηθούν υποψήφιοι για πρώιμη εμφύτευση συσκευής (αμφικοιλιακού βηματοδότη / απινιδωτή) (ένδειξη IIb – επίπεδο τεκμηρίωσης C).

## Δευτερογενής πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη αποτελεί ζήτημα προτεραιότητας στις νέες οδηγίες ESC 2023 για τη διαχείριση ασθενών μετά από ΟΣΣ. Οι οδηγίες υπογραμμίζουν τη σημασία της μακροπρόθεσμης διαχείρισης μετά τη διάγνωση του ΟΣΣ, με κεντρικό άξονα την πρόληψη ενός μελλοντικού επεισοδίου. Ως εκ τούτου, στις οδηγίες αυτές προτείνεται η έναρξη υψηλής έντασης στατίνης σε συνδυασμό με εξετιμίπη κατά τη νοσηλεία με στόχο τη LDL < 55 mg/dl (ένδειξη IIb - επίπεδο τεκμηρίωσης B). Επιπρόσθετα, οι νέες οδηγίες επισημαίνουν τη σημασία των υγιών επιλογών του τρόπου ζωής, της συνεχούς φαρμακευτικής αγωγής, της παρακολούθησης των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Hb1Ac) καθώς και των τιμών της αρτηριακής πίεσης, με στόχο επίπεδα κάτω από 130/80mmHg, εφόσον αυτά είναι καλώς ανεκτά. Ενσωματώνοντας τα αποτελέσματα των μελετών COLCOT και LoDoCo, οι νεότερες οδηγίες συστήνουν με ένδειξη IIb (επίπεδο τεκμηρίωσης A) τη χορήγηση κολικίνης σε χαμηλή δόση 0.5mg/ημέρα στους ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά συμβλήματα επί καλής ρύθμισης των παραγόντων κινδύνου.<sup>6,7</sup> Επιπροσθέτως, ένα οργανωμένο πρόγραμμα αποκατάστασης μετά από ΟΣΣ προτείνεται με ένδειξη I (επίπεδο τεκμηρίωσης A). Όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη αγωγή και τους στόχους, προτείνεται η έναρξη «πολυχαπιού» (συνδυα-

σμός φαρμακευτικών ουσιών σε ένα χάπι) (ένδειξη IIa - επίπεδο τεκμηρίωσης B) προκειμένου να αυξηθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία, που αποτελεί ζήτημα θεμελιώδους σημασίας για αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, η ανθρωποκεντρική προσέγγιση αποτελεί κορυφαίο πυλώνα της θεραπείας κατά τη διαχείριση ασθενών με ΟΣΣ.

## Βιβλιογραφία

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European heart journal*. Oct 12 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
2. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST Segment Elevation: One-Year Outcomes of the COACT Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. Dec 1 2020;5(12):1358-1365. doi:10.1001/jamacardio.2020.3670
3. Desch S, Freund A, Akin I, et al. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *The New England journal of medicine*. Dec 30 2021;385(27):2544-2553. doi:10.1056/NEJMoa2101909
4. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. Sep 11 2014;371(11):1016-27. doi:10.1056/NEJMoa1407024
5. Koul S, Smith JG, Gotberg M, et al. No Benefit of Ticagrelor Pretreatment Compared With Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation Cardiovascular interventions*. Mar 2018;11(3):e005528. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005528
6. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. Dec 26 2019;381(26):2497-2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. Nov 5 2020;383(19):1838-1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

# Χριστόδουλος Στεφανάδης

Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Βουλευτής



“ Το μέλλον της επεμβατικής Καρδιολογίας προβλέπεται εκρηκτικό ”

**Ο** Χριστόδουλος Στεφανάδης είναι μια προσωπικότητα και ένας επιστήμονας διεθνούς εμβέλειας, με σημαντικό ερευνητικό, ακαδημαϊκό και κλινικό έργο.

Διατέλεσε, κατά το παρελθόν, Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (1997–1999), καθώς και άλλων σημαντικών επιστημονικών εταιρειών και οργανισμών, ενώ -σε διεθνές επίπεδο- συγκαταλέγεται ανάμεσα στους κορυφαίους επιστήμονες που ασχολούνται με την Καρδιαγγειακή Ιατρική ως συγγραφέας και Καθηγητής σε σημαντικά πανεπιστημιακά Ιδρύματα και επιστημονικές εταιρείες.

Στην μακρά του επιστημονική πορεία, επινόησε διαγνωστικές και θεραπευτικές τεχνικές (stent, καθετήρες κ.λπ.), οι οποίες έχουν δημοσιευθεί και αναγνωρισθεί διεθνώς.

Το ερευνητικό του έργο περιλαμβάνει περισσότερες από 1.400 πλήρεις δημοσιευμένες ερευνητικές εργασίες σε διεθνή ιατρικά περιοδικά, ενώ οι εργασίες του έχουν περισσότερες από 26.000 αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Έχει εκδώσει 6 βιβλία διεθνών εκδοτικών οίκων και έχει συγγράψει κεφάλαια σε 13 διεθνή συγγράμματα.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα (ποσότητα, ποιότητα και αναγνωρισιμότητα ερευνητικού έργου) τον τοποθετούν σε κορυφαία θέση στο χώρο της Έρευνας του Καρδιαγγειακού Συστήματος διεθνώς.

ΣΥΝΝΕΤΕΥΞΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΑ ΣΑΝΙΔΑ ΚΑΙ ΓΙΩΡΓΟ ΛΙΓΝΟ



**Έχετε μια μακρόχρονη και εντυπωσιακή επιστημονική πορεία εντός και εκτός Ελλάδας. Ανατρέχοντας στο παρελθόν, μπορείτε να μας περιγράψετε τις συνθήκες και τα επιστημονικά επιτεύγματα στο πεδίο της Καρδιολογίας ως ιατρός και στη συνέχεια ως Καθηγητής στην Πανεπιστημιακή Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου;**

«Στον ιατρικό χώρο και στο χώρο της Καρδιολογίας πράγματι έχω μία μακρά διαδρομή.

Υπηρέτησα σε στρατιωτικά νοσοκομεία, ως αγροτικός ιατρός σε ορεινό αγροτικό ιατρείο, στο ΙΚΑ ως παθολόγος, στο ΙΚΑ ως καρδιολόγος, ως επιμελητής του ΕΣΥ και ως πανεπιστημιακός στην 1η Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου (λέκτορας, επίκουρος καθηγητής, αναπληρωτής καθηγητής, καθηγητής και διευθυντής κλινικής).

Είναι επόμενο να γνωρίζω τα θέματα της Ιατρικής της χώρας μας και στον τομέα της εκπαίδευσης και της κλινικής ιατρικής. Δεν προέρχομαι από Ιατρική οικογένεια και ούτε από αστικό - προνομιακό περιβάλλον. Ξεκίνησα από ένα χωριό της Ικαρίας και μη έχοντας παρόντες οι οποίοι θα με βοηθούσαν στην όποια

εξέλιξη μου τότε, αποφάσισα ότι μονόδρομος είναι η σκληρή δουλειά και η παραγωγή έργου. Προσκολλημένος σε αυτή την απόφασή μου εργάστηκα σκληρά στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου. Είχα την τύχη να έχω εξαιρετικούς συνεργάτες, οι περισσότεροι από τους οποίους σήμερα κατέχουν κορυφαίες θέσεις στον καρδιολογικό χώρο, αλλά και μέντορα τον χαρισματικό, αείμνηστο καθηγητή Παύλο Τούτουζα.

Η μεγάλη διάκριση ως αποτέλεσμα της σκληρής, συλλογικής εργασίας ήρθε για την Πανεπιστημιακή Κλινική του Ιπποκράτειου που αναγνωρίστηκε ως Κέντρο Αριστείας, ειδικά στον ερευνητικό τομέα, σε παγκόσμιο επίπεδο. Από το ερευνητικό αυτό έργο προέκυψαν χιλιάδες δημοσιευμένες επιστημονικές εργασίες σε έγκριτα περιοδικά του εξωτερικού και ακόμα μεγαλύτερος αριθμός ανακοινώσεων στα μεγαλύτερα καρδιολογικά συνέδρια.

Ιδιαίτερο προβεβλημένο έργο της κλινικής αφορά τον τομέα της καινοτομίας. Σχεδίασα και εφάρμοσα στην κλινική πράξη 12 νέους, πρώτους, διαγνωστικούς και θεραπευτικούς καρδιαγγειακούς καθετήρες και περιέγραψα νέες



διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους, οι οποίες έγιναν αποδεκτές από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Ένα παράδειγμα είναι η εφαρμογή, για πρώτη φορά, των επικαλυμμένων stent με αυτόλογο μόσχευμα που αποτέλεσαν τον προπομπό των ευρύτατα σήμερα χρησιμοποιούμενων stents με διάφορες ουσίες.

Στον τομέα αυτό, για την επίδειξη και την εφαρμογή αυτών των τεχνικών, ταξίδευσα με τους συνεργάτες μου σε πολλές χώρες του εξωτερικού, όπως στη Γαλλία, στις Ινδίες, στο Ισραήλ κ.α.

Σε κλινικό επίπεδο εφαρμόσαμε για πρώτη φορά στην Ελλάδα την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων καθώς και άλλες πρωτοποριακές τεχνικές.

Εκτός από τους εκλεκτούς συνεργάτες, βασικός παράγοντας ήταν και η αναδόμηση της κλινικής σε επίπεδο υποδομών και εξοπλισμού που έγινε εφικτή με προσέλκυση δωρεών.

Σε εκπαιδευτικό και μετεκπαιδευτικό επίπεδο, και ως διευθυντής της κλινικής αυτής αλλά και ως Αντιπρόεδρος και Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για οκτώ χρόνια, πέραν από την κλασική εκπαιδευτική διαδικασία, οργάνωσα Μεταπτυχιακά Προγράμματα και εκατοντάδες καρδιολογικά συνέδρια είτε θεματικά είτε γενικά.

Δεν κρύβω ότι είμαι ευτυχής βλέποντας αυτή την ιστορική κλινική με τους εκλεκτούς μου συνεργάτες να συνεχίζει μία κορυφαία πορεία στον ελληνικό και διεθνή χώρο σε όλους τους τομείς.

Σήμερα, έχω τη χαρά να έχω δημιουργήσει με τους συνεργάτες μου το Κέντρο Καρδιάς και Αγγείων στον Όμιλο Ιατρικού, έναν όμιλο κορυφαίο στον ιδιωτικό χώρο της υγείας με μεγάλη προσφορά στην Ελληνική

κοινωνία που δημιουργήθηκε και συνεχίζει να λειτουργεί με την φωτισμένη ηγεσία του Γεωργίου Αποστολόπουλου και της οικογένειάς του».

**Η επίσημη επιστημονική έκδοση της ΕΚΕ, «Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση», είναι ταυτισμένη με εσάς, καθώς υπήρξατε Διευθυντής Σύνταξης και συμβάλατε αποφασιστικά στην εμπέδωση υψηλού επιπέδου δημοσιεύσεων. Έχετε να θυμηθείτε γεγονότα εκείνης της εποχής και σε ποιες ενέργειες προβήκατε για την εξέλιξη του περιοδικού;**

«Υπηρετώντας ως Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και ως Διευθυντής Σύνταξης του επίσημου περιοδικού της ΕΚΕ, είχα την τύχη να δω το περιοδικό να εξελίσσεται ραγδαία, να περιλαμβάνεται στο index medicus και να προβάλλει την ελληνική Καρδιολογία στο διεθνές γίγνεσθαι».

**Ποιο θα είναι το μέλλον της Επεμβατικής και ευρύτερα της Καρδιολογίας και ποια επιτεύγματα μπορούν να επιτευχθούν προς όφελος της καρδιαγγειακής υγείας σε όλο τον κόσμο.**

«Κοιτάζοντας πίσω στο παρελθόν, από τότε που άρχισε η εποποιΐα της Επεμβατικής Καρδιολογίας, το 1974 με την εισαγωγή της αγγειοπλαστικής, μέχρι σήμερα, βλέπουμε να καταγράφεται μία εκπληκτική ανοδική πορεία. Για παρά-

δειγμα, από το 10% των ασθενών που στην πρώτη φάση της αγγειοπλαστικής ήταν υποψήφιοι να θεραπευτούν με αυτή τη μέθοδο, σήμερα, το ποσοστό αυτό αγγίζει το 100%.

Και, βέβαια, η αγγειοπλαστική σήμερα θεωρείται εξίσου αποτελεσματική με την χειρουργική θεραπεία (bypass) της στεφανιαίας νόσου.

Πέραν από την αγγει-

“

Είχα την τύχη να έχω εξαιρετικούς συνεργάτες, οι περισσότεροι από τους οποίους σήμερα κατέχουν κορυφαίες θέσεις στον καρδιολογικό χώρο, αλλά και μέντορα τον χαρισματικό, αείμνηστο καθηγητή Παύλο Τούτουζα

”

οπλαστική, οι εξελίξεις σήμερα αφορούν την ευρύτατη επεμβατική μη χειρουργική θεραπεία για τις βαλβιδικές παθήσεις της καρδιάς, όπως την στένωση της αορτής (TAVI) και την ανεπάρκεια της μιτροειδούς (Mitral Clips) και άλλα.

Καθώς επίσης διακαθετηριακές θεραπευτικές επεμβάσεις σε άλλες δομικές παθήσεις της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, όπως στη θεραπεία της μεσοκολπικής επικοινωνίας, των ανευρυσμάτων της αορτής, την τοποθέτηση συσκευών υποβοήθησης κυκλοφορίας και άλλα. Επίσης, διακαθετηριακές επεμβάσεις θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης όπως η νεφρική απονεύρωση.

Εδώ, θα πρέπει να σημειωθούν οι μεγάλες πρόοδοι στη θεραπευτική ηλεκτροφυσιολογία με την εξέλιξη και τοποθέτηση νέων συσκευών χωρίς καλώδια και κυρίως με τις διάφορες θεραπευτικές εφαρμογές της κατάλυσης αρρυθμιών (ablation). Παραδείγματος χάριν, ως αποτέλεσμα αυτών, η κολπική μαρμαρυγή, η συχνότερη αρρυθμία, θεραπεύεται σε ποσοστό άνω του 80% με κατάλυση.

Με τα δεδομένα αυτά το μέλλον της επεμβατι-

κής Καρδιολογίας προβλέπεται εκρηκτικό. Με τη βοήθεια της τεχνολογίας, εκτιμούμε ότι θα εξελιχθούν νέες τεχνικές μη χειρουργική προσέγγισης του κυκλοφορικού συστήματος. Παραδείγματος χάριν, μικρορομπότ θα μπορούν στοχευμένα να θεραπεύουν μη χειρουργικά βλάβες, όπως οι αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων.

Το τελευταίο διάστημα γίνεται μεγάλος λόγος για την Τεχνητή Νοημοσύνη.

Εκτιμούμε ότι η εφαρμογή της στην επεμβατική καρδιολογία θα είναι καταλυτική σε πολλές εκφάνσεις της καρδιολογίας, ιδιαίτερα της επεμβατικής, σε τομείς όπως η απεικόνιση, η διάγνωση, η διαχείριση καρδιακών αρρυθμιών και άλλα».

**Ως βουλευτής και επιστήμονας, πώς πιστεύετε ότι μπορεί να συμβάλει τα επόμενα χρόνια η Πολιτεία στην πρόληψη υγείας και πιο συγκεκριμένα σε ό,τι αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις;**

«Θα ήταν κοινότοπο να αναφέρω ότι η Υγεία αποτελεί το πρώτιστο αγαθό και επομένως θα

“ Εκτιμούμε ότι η εφαρμογή της Τεχνητής Νοημοσύνης στην επεμβατική καρδιολογία θα είναι καταλυτική σε πολλές εκφάνσεις της καρδιολογίας, ιδιαίτερα της επεμβατικής, σε τομείς όπως η απεικόνιση, η διάγνωση, η διαχείριση καρδιακών αρρυθμιών και άλλα. ”



πρέπει να αποτελεί την πρώτη προτεραιότητα κάθε Κυβέρνησης και βέβαια της παρούσης. Η έμφαση που δίδεται στον τομέα αυτό αποτυπώνεται με τη ραγδαία βελτίωση των υποδομών, του εξοπλισμού και, βέβαια, την αύξηση του στελεχιακού δυναμικού των μονάδων υγείας της χώρας μας.

Το πρόβλημα προκύπτει από την υπάρχουσα, αντικειμενικά, γεωγραφική ετερογένεια των περιοχών της χώρας μας που καθιστά πολύ δύσκολη την ανάπτυξη μονάδων υγείας υψηλού επιπέδου σε όλες τις περιοχές.

Το πρόβλημα αυτό επιτείνεται από την αλματώδη εξέλιξη της τεχνολογίας σε διαγνωστικό και θεραπευτικό επίπεδο που προϋποθέτει υψηλού κόστους συσκευές και εξειδικευμένο προσωπικό.

Προσπάθεια της παρούσας Κυβέρνησης είναι η ομαλοποίηση αυτής της ετερογένειας με βελτίωση των μονάδων υγείας της ελληνικής περιφέρειας, ούτως ώστε το επίπεδο υγείας που παρέχεται στους Έλληνες πολίτες να είναι κατά το δυνατόν του ιδίου επιπέδου.

Είναι ένα στοίχημα που πιστεύω ότι θα κερδηθεί».

#### **Και κάτι τελευταίο για το νησί σας, την Ικαρία, και την μακροζωία;**

«Ένα ακριτικό ελληνικό νησί, η Ικαρία, που είναι η πατρίδα μου, εκτός από τις φυσικές ομορφιές που διαθέτει, συγκαταλέγεται, όπως είναι γνωστό, στις λίγες περιοχές (πέντε) του πλανήτη με τους μακροβιότερους στατιστικά κατοίκους. Το γεγονός αυτό έχει επισημανθεί δημογραφικά από διεθνείς οργανισμούς και η ομάδα μου το έχει μελετήσει επιστημονικά και επιδημιολογικά. Τα συμπεράσματα της μελέτης ΙΚΑΡΙΑ που βρίσκεται σε εξέλιξη έχουν ανακοινωθεί σε μεγάλο αριθμό διεθνών ιατρικών συνεδρίων και έχουν δημοσιευθεί με πολλές επιστημονικές εργασίες σε έγκυρα διεθνή περιοδικά.

Τα μέχρι τώρα ευρήματα δείχνουν ότι η μακροζωία της Ικαρίας είναι ένα πολυπαραμετρικό φαινόμενο που συνδέεται με τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες.

Εκτός από το γενετικό υπόβαθρο των κατοίκων που φαίνεται ότι ο Νόμος της φυσικής επιλογής έχει επιδράσει, από τους τροποποιήσιμους παράγοντες θα ήθελα να επισημάνω τη διατροφή, την άσκηση, την ψυχολογική κατάσταση, τη συντροφικότητα και τη διαχείριση του χρόνου».

# Η συμμόρφωση των ασθενών με τις οδηγίες που λαμβάνουν από τους ιατρούς του καρδιολογικού ΤΕΠ

ΝΑΝΤΙΑ ΛΑΖΙΛΙ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ,  
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΥΚΑΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. ΚΑΤ

---

### Λέξεις ευρετηρίου

ΤΕΠ, καρδιολογικά επειγόντα, επανεκτίμηση, συμμόρφωση

---

### Επικοινωνία

Νάντια Λαζίλι  
Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. ΚΑΤ  
email: daccordo2433@gmail.com

“**Κ**ύριε Τακτικόπουλε, οι εξετάσεις σας και το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας είναι φυσιολογικά. Και ο υπέρηχος καρδιάς που κάνατε πριν δύο εβδομάδες είναι, επίσης, φυσιολογικός. Για το ενόχλημα που αισθανθήκατε 4-5 φορές τους τελευταίους έξι μήνες ανεβαίνοντας τις σκάλες στο σπίτι σας, σας συστήνουμε να κάνετε ένα σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου”. Ο κύριος Τακτικόπουλος μας ευχαριστεί και, έπειτα, απευθύνεται στη σύζυγό του: “Ευτυχώς δεν πέρασα έμφραγμα! Σου είπα, τα παραπάνω κιλά μου φταίνε!”. Τοποθετεί βιαστικά το παραπεμπτικό της εξέτασης στην τσέπη του και ανακουφισμένος, που δεν διαγνώστηκε με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και δεν χρειάστηκε να νοσηλευτεί, φεύγει από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).

Καθημερινά είμαστε πρωταγωνιστές σε παρόμοιες σκηνές όπως αυτή που μόλις περιγράφηκε. Έπειτα όμως; Πόσοι ασθενείς άραγε ακολουθούν τις συστάσεις που δίνονται στο ΤΕΠ;

Δυστυχώς, στην Ελλάδα δεν έχει ακόμη εδραιωθεί ο θεσμός του οικογενειακού ιατρού, η πρωτοβάθμια περίθαλψη δεν έχει οργανωθεί και δεν προβλέπεται η επανεκτίμηση των ασθενών μετά την έξοδό τους από το ΤΕΠ (βλέπε σε άλλα κράτη: ύπαρξη οικογενειακού ιατρού, ηλεκτρονικού συστήματος άμεσου προγραμματισμού ραντεβού για τη διενέργεια κάποιας εξέτασης ήδη από το ΤΕΠ, υπενθύμιση με γραπτό μήνυμα των ασθενών για την επερχόμενη εξέταση κ.α.), γεγονός που φαίνεται να έχει δυσμενείς επιπτώσεις τόσο σε ατομικό επίπεδο για την υγεία του ίδιου του ασθενούς όσο και σε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο αυξάνοντας τα κόστη νοσηλείας και τα ποσοστά θνητότητας.

Από την ανασκόπηση της ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν ελληνικά άρθρα-μελέτες που να διερευνούν το σημαντικό αυτό θέμα της συμμόρφωσης των ασθενών στις οδηγίες που λαμβάνουν από τους ιατρούς στο ΤΕΠ, πλην μίας μελέτης



## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Όνοματεπώνυμο ασθενούς.....

Τηλέφωνο επικοινωνίας.....

ΑΜΚΑ.....

Ημερομηνία εξέτασης στα ΤΕΠ.....

Ενημέρωση και συγκατάθεση για τη συμμετοχή στην μελέτη.....

Ατομικό και οικ. Ιστορικό ασθενούς.....

Εξέταση που του προτάθηκε στο ΤΕΠ.....

Εάν έκανε την εξέταση; ΝΑΙ > ποιο το αποτέλεσμα;.....

ΟΧΙ > Για ποιο λόγο;.....

Εικόνα 1. Το ερωτηματολόγιο της μελέτης



Εικόνα 2. Τα ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών στις οδηγίες των ιατρών του καρδιολογικού ΤΕΠ

που δημοσιεύτηκε στο JAMA Network Open και η οποία συμπεριέλαβε περίπου 9.500.000 επισκέψεις ασθενών σε 4728 ΤΕΠ νοσοκομείων στις Η.Π.Α. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, ένας στους τρεις ασθενείς δεν επανεκτιμήθηκε μέσα στον πρώτο μήνα από την επίσκεψη στο ΤΕΠ, γεγονός που συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά θνητότητας.<sup>1</sup>

Στόχος της μελέτης είναι να διερευνηθεί η συμμόρφωση ή μη των ασθενών με τις οδηγίες που λαμβάνουν από τους ιατρούς του καρδιολογικού ΤΕΠ, καθώς και ο εντοπισμός των πιο συχνών αιτιών της μη συμμόρφωσης.

## Υλικό και Μέθοδος

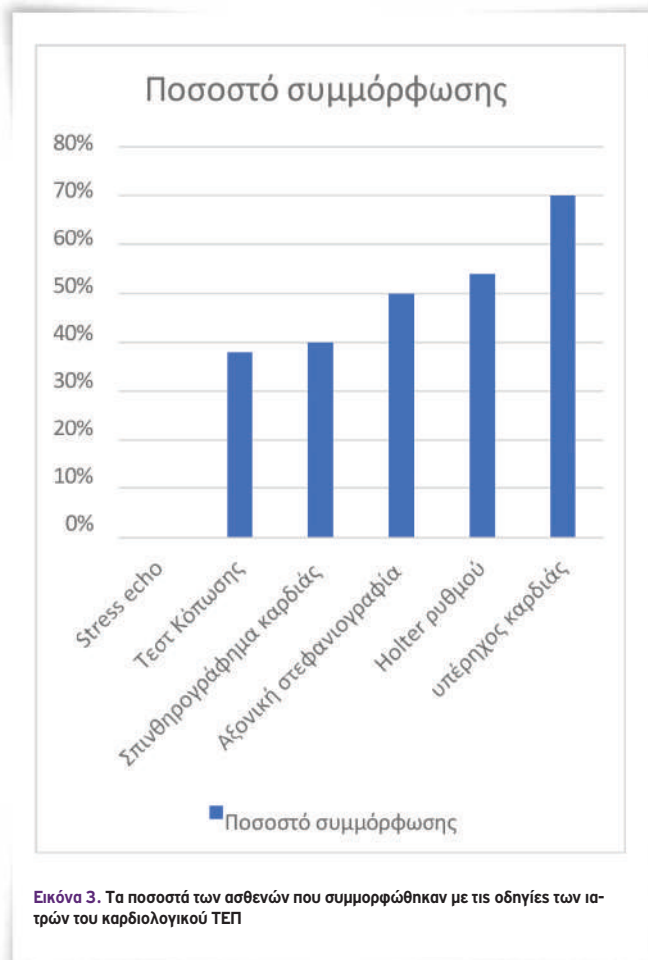
Συνολικά 135 ασθενείς που εξετάστηκαν και έλαβαν εξιτήριο από το καρδιολογικό ΤΕΠ χωρίς να χρειαστεί νοσηλεία συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Αφού ενημερώθηκαν λεπτομερώς, συμπλήρωσαν μια φόρμα που περιλάμβανε ερωτήσεις αναφορικά με το κατά πόσο ακολουθήσαν τις οδηγίες που είχαν λάβει από το ΤΕΠ, καθώς και το λόγο σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τις οδηγίες των ιατρών (**Εικόνα 1**). Ασθενείς στους οποίους για οποιοδήποτε αίτια δεν ήταν σαφώς καταγεγραμμένη η σύσταση που δόθηκε στο βιβλίο συμβάντων του ΤΕΠ ή τα στοιχεία επικοινωνίας ήταν ελλιπή αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

## Αποτελέσματα

Από τους 135 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη, οι 78 ήταν άντρες και οι 27 ήταν γυναίκες. Συνολικά, 69 (51%) ασθενείς δεν ακολούθησαν τις οδηγίες που τους δόθηκαν από το καρδιολογικό ΤΕΠ και, ειδικότερα, 42 άντρες και 27 γυναίκες (53% των αντρών και 47% των γυναικών, αντίστοιχα) (**Εικόνα 2**). Τα ποσοστά των ασθενών που συμμορφώθηκαν με τις οδηγίες που έλαβαν από το καρδιολογικό ΤΕΠ ήταν παρόμοια μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων και μεταξύ των δύο φύλων.

Κανένας από τους τρεις ασθενείς που του συστήθηκε έλεγχος ισχαιμίας με stress echo δεν υποβλήθηκε στη συγκεκριμένη εξέταση μετά την έξοδο από το ΤΕΠ. Το 38% έκανε δοκιμασία κοπώσεως (σύνολο συστάσεων 24), το 40% σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (σύνολο συστάσεων 30), το 50% αξονική στεφανιογραφία (σύνολο



συστάσεων 6), το 70% υπέρηχο καρδιάς (σύνολο συστάσεων 27) και το 54% έβαλε Holter ρυθμού (σύνολο συστάσεων 27) **(Εικόνα 3)**.

Ως αιτίες μη συμμόρφωσης στις οδηγίες των ιατρών του καρδιολογικού ΤΕΠ καταγράφηκαν οι εξής: το 70% αμέλησε την εξέταση δεδομένου ότι αποκλείστηκε “το επείγον” κατά την επίσκεψη στο ΤΕΠ, το 21% δεν προχώρησε σε περαιτέρω έλεγχο κατόπιν επικοινωνίας με τον προσωπικό του καρδιολόγο και το 9% ανέφερε οικονομικούς λόγους **(Εικόνα 4)**.

Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι κανένας από τους συνολικά επτά ασθενείς με ξένο όνομα, που διαμένουν στην Ελλάδα, αλλά δεν ήταν ελληνικής καταγωγής, δεν ακολούθησε τις οδηγίες.

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης σε πρώτη ανάγνωση είναι αποθαρρυντικά. Σε μια εποχή που οι διαγνωστικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί όσο ποτέ άλλοτε και οι απαιτήσεις για έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση είναι μεγαλύτερες, μόνο ένας στους δύο ασθενείς τελικά συμμορφώνεται με τις οδηγίες των ιατρών στο ΤΕΠ. Βασική αιτία φαίνεται να αποτελεί το γεγονός ότι ο ασθενής δεν κατανοεί πλήρως τη σημασία της εξέτασης που συστήνεται από τον ιατρό. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ένα αυτοματοποιημένο πλάνο παρακολούθησης ή/και επανεκτίμησης των ασθενών, μέσω παραδείγματος χάριν του θεσμού του οικογενειακού ιατρού ή των ιατρείων επανεκτίμησης στα ΤΕΠ, είναι πολύ πιθανό ο ασθενής που δεν συμμορφώθηκε εξ αρχής με τις οδηγίες που

του δόθηκαν να επισκεφτεί ξανά το καρδιολογικό ΤΕΠ μόνο μετά από ένα επερχόμενο οξύ συμβάν, η πρόληψή του οποίου θα μπορούσε να είχε επιτευχθεί με τη διενέργεια των εξετάσεων που του είχε συσταθεί. Η αφιέρωση περισσότερου χρόνου για την εξήγηση της σημασίας των εξετάσεων για την υγεία του ασθενούς, η σαφής ενημέρωση για τους κινδύνους που διατρέχει από τη μη διενέργειά τους και ο προγραμματισμός επανεκτίμησης στα εξωτερικά ιατρεία είναι μερικές από τις ενέργειες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην επίλυση του προβλήματος. Επιπλέον το γεγονός ότι κανένας ασθενής μη ελληνικής καταγωγής δεν συμμορφώθηκε με τις οδηγίες δείχνει ότι πιθανόν η γλωσσική και πολιτισμική διαφορετικότητα μπορεί να αποτελεί έναν επιπλέον λόγο δυσκολίας στην επικοινωνία μεταξύ ιατρού-ασθενούς.

Η μελέτη, αν και συμπεριέλαβε ένα μικρό δείγμα ασθενών, αναδεικνύει ένα σημαντικό ζήτημα, το οποίο ο κλινικός ιατρός αλλά και το εθνικό σύστημα υγείας καλούνται να βελτιώσουν με γνώμονα το συμφέρον του ασθενούς.

## Βιβλιογραφία

1. Lin MP, Burke RC, Orav EJ, Friend TH, Burke LG. Ambulatory Follow-up and Outcomes Among Medicare Beneficiaries After Emergency Department Discharge. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019878.

# Μπορούν η Τεχνητή Νοημοσύνη και το ChatGPT να υποκαταστήσουν τον κλινικό ιατρό;

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΡΥΣΟΣ

τ. Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος,  
Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείου Τρίπολης

---

### Λέξεις ευρετηρίου

τεχνητή νοημοσύνη, επεξεργασία φυσικής γλώσσας,  
Γλωσσικό Μοντέλο, αυτοματοποίηση, ενσυναίσθηση

---

### Επικοινωνία

Δημήτριος Χρυσός  
Ματρόζου 12 – Κουκάκι ΤΚ 117-41  
ΚΙΝ. 6945555490  
email: dimchrissos@yahoo.gr

**Η** Τεχνητή Νοημοσύνη (TN, Artificial Intelligence-AI) είναι κλάδος της πληροφορικής και ασχολείται με τη σχεδίαση και την κατασκευή ευφυών (νοημόνων) υπολογιστικών συστημάτων, που μπορούν να μιμηθούν τις νοητικές λειτουργίες του ανθρώπινου εγκεφάλου, όπως η επίλυση προβλημάτων, η μάθηση, η κατανόηση από συμφραζόμενα, η προσαρμοστικότητα, οι συσχετίσεις δεδομένων και η εξαγωγή συμπερασμάτων. Ο John McCarthy αναγνωρίζεται ως ο πατέρας της TN, καθώς το 1956 επινόησε τον όρο «Τεχνητή Νοημοσύνη» και την όρισε ως: «**επιστήμη και μεθοδολογία της δημιουργίας νοημών μηχανών**».<sup>1</sup>

Η TN είναι μία καινοτόμος τεχνολογία και εξελίσσεται σε κυρίαρχη τεχνολογία του 21ου αιώνα. Οι δραστηριότητές της αναβαθμίζονται με εντυπωσιακούς ρυθμούς και καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων της καθημερινότητάς μας. Η TN, εκτός από τη δυνατότητα αποκωδικοποίησης τόσο των σωματικών όσο και των γνωσιακών ικανοτήτων του ανθρώπου, εμφανίζει ορισμένα χαρακτηριστικά που αντίστοιχα δεν υπάρχουν στον άνθρωπο, όπως είναι η εξόρυξη νέων δεδομένων που δημιουργεί νέα γνώση, η συνδεσιμότητα και η επικαιροποίηση.

Η TN έχει δύο υποπεδία, το Machine Learning (Μηχανική Μάθηση) και το Deep Learning (Βαθιά Μάθηση).

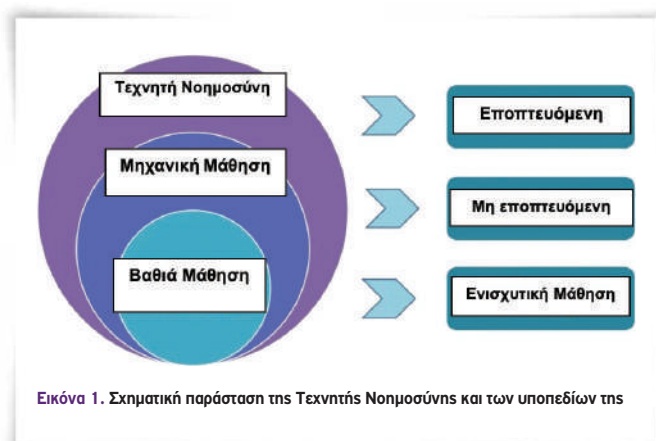
Το Machine Learning είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα σύστημα βελτιώνει τη συμπεριφορά του κατά την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης εργασίας μέσω αλγορίθμων, χωρίς να υπάρχει ανάγκη να προγραμματιστεί εκ νέου. Οι αλγόριθμοι, που αποτελούν τη βάση της TN, αφού αρχικά «εκπαιδευθούν» για να εκτελούν μία εργασία, ακολουθώς τροφοδοτούνται με δεδομένα και μέσα από μια υπολογιστική επεξεργασία δημιουργούν ένα αποτέλεσμα.

Το Deep Learning, από την άλλη πλευρά, διδάσκει τους υπολογιστές να κάνουν αυτό που στους ανθρώπους έρχεται φυσικά και δη να παίρνουν έξυπνες αποφάσεις. Χρησιμοποιεί πιο σύνθετους αλγορίθμους, που ονομάζονται Νευρωνικά Δίκτυα και ο σχε-



διασμός τους βασίζεται στη δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Η ΤΝ με συνδυασμούς βασικών και προχωρημένων αλγορίθμων ερευνά πλήθος δεδομένων και αναζητεί νέες γνώσεις. Όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος των αρχικά τροφοδοτούμενων στοιχείων τόσο μικρότερο είναι το ποσοστό σφάλματος. Το Machine Learning διακρίνεται στις παρακάτω τρεις κατηγορίες μάθησης: την εποπτευόμενη, τη μη εποπτευόμενη και την ενισχυτική (**Εικόνα 1**).<sup>2</sup> Οι ειδικοί θεωρούν ότι η ΤΝ



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση της Τεχνητής Νοημοσύνης και των υποεπίδων της

θα εξελιχθεί σε τρία στάδια (φάσεις) [την Ασθενή ή Περιορισμένη ΤΝ (Weak or Narrow AI), τη Γενική ή Ισχυρή ΤΝ (Strong or General AI, AGI) και την Τεχνητή Υπερνοημοσύνη (Artificial Super Intelligence)] (**Πίνακας 1**). Αυτή την περίοδο διανύουμε την Ασθενή ή Περιορισμένη φάση της και εκτιμάται ότι μέχρι το 2070 θα έχουμε περάσει στη φάση της AGI.<sup>3</sup> Η AGI θα μπορεί να εμφανίζει στοιχεία ανθρώπινης νοημοσύνης και κοινής λογικής και να θέτει τους δικούς της στόχους (αυτόνομη σκέψη).<sup>1</sup>

Πίνακας 1. Οι φάσεις της Τεχνητής Νοημοσύνης	
<b>Τεχνητή Στενή Νοημοσύνη</b> (Artificial Narrow Intelligence) (Αυτή που υπάρχει σήμερα)	Βοηθάει ή αναλαμβάνει συγκεκριμένες εργασίες
<b>Τεχνητή Γενική Νοημοσύνη</b> (Artificial General Intelligence)	Λαμβάνει γνώσεις από έναν τομέα, μεταφέρει σε άλλο τομέα
<b>Τεχνητή Υπερνοημοσύνη</b> (Artificial Super Intelligence)	Μηχανές που είναι μια τάξη μεγέθους πιο έξυπνες από τους ανθρώπους

## Επεξεργασία Φυσικής Γλώσσας– Natural Language Processing

Ένας από τους στόχους της ΤΝ είναι η αναζήτηση μιας μηχανής που να μπορεί να κατανοήσει την ανθρώπινη γλώσσα. Η επίλυση του προβλήματος αυτού εμπίπτει στον κλάδο της επιστήμης των υπολογιστών που είναι γνωστό ως Natural Language Processing (Επεξεργασία Φυσικής Γλώσσας). Πρακτικές εφαρμογές του περιλαμβάνουν τα chatbots και τους ψηφιακούς βοηθούς, όπως η Siri (Apple Inc.) και η Alexa (Google). Το chatbot είναι ένα πρόγραμμα ΤΝ που μπορεί να συμμετέχει σε συζήτηση (chat) με έναν χρήστη και να δίνει απαντήσεις μέσω του Machine Learning. Μία πρόσφατη εξέλιξη του Natural Language Processing είναι το Large Language Processing (Μεγάλο Γλωσσικού Μοντέλου), που μπορεί να εκτελέσει πολλές εργασίες, όπως την προσομοίωση συνομιλίας με άνθρωπο. Δύο αλληλένδετες μεταξύ τους τεχνολογίες, το Large Language Processing και οι αλγόριθμοι του Deep Learning, έφεραν στην ΤΝ τη μεγάλη επιτυχία της κατάκτηση της φυσικής γλώσσας.

## Chat-GPT

Μία εφαρμογή του Chatbot είναι το ChatGPT (Generative Pre-trained Transformer). Πρόκειται για ένα πρόγραμμα υπολογιστή που χρησιμοποιεί την ΤΝ και το Natural Language Processing προκειμένου να κατανοεί ερωτήσεις και να δίνει αυτοματοποιημένες απαντήσεις προσομοιάζοντας με την ανθρώπινη συνομιλία. Αναπτύχθηκε από την OpenAI, ένα αμερικάνικο εργαστήριο τεχνητής νοημοσύνης, η οποία κυκλοφόρησε το ChatGPT 3.5 το Νοέμβριο 2022 και το ChatGPT 4 το Μάρτιο 2023. Σε σύγκριση με το ChatGPT 3.5, το Chat-GPT 4 είναι 82% λιγότερο πιθανό να ανταποκριθεί σε αιτήματα για μη επιτρεπόμενο περιεχόμενο, 40% πιο πιθανό να παράγει πραγματικές απαντήσεις και είναι 60% λιγότερο πιθανό να κατασκευάσει γεγονότα, τα οποία με όρους ΤΝ ονομάζονται "παραισθήσεις". Επιπλέον, μπορεί να δημιουργήσει πολύ μεγαλύτερα κείμενα έως 25000 λέξεις σε σύγκριση με την προηγούμενη έκδοση, που παρήγαγε κείμενα έως 3.000 λέξεις.<sup>4</sup>

Τα chatbots, όπως το ChatGPT, έχουν σημαντικές εφαρμογές στην Ιατρική και μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας σε διά-

φορους τομείς, όπως η έρευνα, η διάγνωση, η παρακολούθηση ασθενών και η ιατρική εκπαίδευση.<sup>5,6,7</sup> Μια άλλη σημαντική εφαρμογή του ChatGPT στην Ιατρική είναι η ανάπτυξη εικονικών βοηθών για τους ασθενείς ώστε να τους συνδράμουν στη διαχείριση της υγείας τους.<sup>7,8</sup> Αναμφίβολα το ChatGPT έχει τη δυνατότητα να αποφέρει σημαντικά οφέλη στον τομέα της υγείας, καθώς προκύπτουν σημαντικά πλεονεκτήματα από την εφαρμογή του :

- 1. Προσβασιμότητα.** Οι ασθενείς μπορούν να έχουν πρόσβαση σε ιατρικές συμβουλές και υποστήριξη 24/7, καθιστώντας την ιατρική συμβουλευτική προσβάσιμη σε όλους, ακόμη και σε εκείνους που βρίσκονται σε απομακρυσμένες περιοχές ή δυσκολεύονται να επισκεφθούν τον ιατρό ή το νοσοκομείο λόγω κινητικών προβλημάτων ή χρονικών περιορισμών.
- 2. Διαλογή ασθενών και διάγνωση.** Τα chatbots δύνανται μέσω της συλλογής πληροφοριών από τους ασθενείς και της ανάλυσης των συμπτωμάτων τους να παρέχουν πιθανές διαγνώσεις. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει στον εξορθολογισμό της διαδικασίας της διαλογής στα νοσοκομεία επιτρέποντας στους ιατρούς να δίνουν προτεραιότητα σε ασθενείς με βάση τη σοβαρότητα της κατάστασής τους.<sup>9,10</sup> Επίσης, η ταχύτερη και πιο ακριβής διάγνωση θα συμβάλει ώστε να μειωθεί ο φόρτος εργασίας των ιατρών προκειμένου να αφιερώνουν περισσότερο χρόνο στους ασθενείς και η επικοινωνία μαζί τους να είναι πιο εποικοδομητική.<sup>7</sup>
- 3. Παρακολούθηση ασθενών.** Το ChatGPT μπορεί να προτείνει τη διαβούλευση με έναν επαγγελματία υγείας με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα που θα του αναφέρει ο ασθενής. Επιπλέον, μπορεί να ενσωματωθεί σε συσκευές παρακολούθησης, π.χ. της αρτηριακής πίεσης ή του κορεσμού οξυγόνου, παρέχοντας εξατομικευμένη συμβουλευτική και οδηγώντας σε καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.<sup>7</sup>
- 4. Βελτίωση ροής εργασίας.** Μπορεί να εκτελέσει σημαντικό αριθμό εργασιών ρουτίνας, όπως τον προγραμματισμό ραντεβού, την ανταλλαγή μηνυμάτων και να δίνει απαντήσεις σε γενικές ερωτήσεις μειώνοντας σημαντικά το

φόρτο εργασίας των επαγγελματιών υγείας και επιτρέποντάς τους να επικεντρωθούν σε πιο περίπλοκες καταστάσεις.

- 5. Συγγραφή ερευνητικών εργασιών.** Έχει φανεί ότι το λεξιλόγιο είναι πιο εύγλωπτο και τα κείμενα που δημιουργεί είναι ευχάριστα στην ανάγνωση.<sup>11</sup> Ταυτόχρονα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μηχανή αναζήτησης επιστημονικών άρθρων μέσω της εφαρμογής κριτηρίων μειώνοντας το χρόνο που απαιτείται για τη συλλογή τους και καθιστώντας τη συγγραφή ερευνητικών εργασιών ευκολότερη. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε μια συνεδρία ιδεών βοηθώντας έτσι στην επιλογή θεμάτων προκειμένου να ξεκινήσει ένα ερευνητικό έργο.<sup>7,12</sup> Τέλος, τα άρθρα που δημιουργούνται από το ChatGPT έχει αποδειχτεί ότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι προϊόν λογοκλοπής.<sup>7,13</sup>
- 6. Εκπαίδευση ιατρών.** Δύνανται να συμβάλει στη διαρκή ενημέρωση των φοιτητών Ιατρικής, ιατρών, νοσηλευτών και όλου του υγειονομικού προσωπικού για τις πιο πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της υγείας, αλλά και να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την αξιολόγηση κλινικών δεξιοτήτων<sup>14</sup> διαδραματίζοντας έτσι κομβικό ρόλο στην εκπαίδευσή τους.<sup>16</sup>

Παρά τα πολυάριθμα πλεονεκτήματα από την εφαρμογή των chatbots στον τομέα της υγείας, έχουν σημειωθεί και κάποια μειονεκτήματα ή/και περιορισμοί:

- 1. Ανακρίβεις ή ελλιπείς πληροφορίες.** Στον τομέα της υγείας, τυχόν λάθη μπορεί να αποβούν μοιραία για τον ασθενή. Επομένως, πριν τη μετάβαση στην φάση AGI της ΤΝ και την αντικατάσταση των ιατρών με chatbots, πρέπει να διασφαλιστεί πλήρως η ακρίβεια και η αξιοπιστία των πληροφοριών που παρέχονται από τέτοιου είδους προγράμματα.
- 2. Έλλειψη συναισθηματικής νοημοσύνης.** Το chatbot δεν διακατέχεται από κριτική σκέψη, συμπόνοια ή ενσυναίσθηση (συναισθηματική ταύτιση με την ψυχική κατάσταση του άλλου και κατανόηση της συμπεριφοράς και των κινήτρων του), στοιχεία που είναι απαραίτητα στην επικοινωνία με τον ασθενή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που ο ασθενής χρειάζεται κάτι περισσότερο από μια ψυχρή συμβουλευτική.<sup>17</sup>

- 3. Νομικά και ηθικά ζητήματα.** Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο ποιος θα φέρει την ευθύνη στην περίπτωση που δοθεί από το chatbot μία εσφαλμένη συμβουλή με επιζήμιες συνέπειες για τον ασθενή.
- 4. Μείωση των θέσεων εργασίας και αύξηση της ανεργίας.** Σημαντική μείωση θέσεων εργασίας θα σημειωθεί σε μία σειρά επαγγελματιών στον τομέα της υγείας, όχι όμως στους ιατρούς, πλην ορισμένων ειδικοτήτων.<sup>18</sup> Από την άλλη μεριά, η ΤΝ αναμένεται ότι θα δημιουργήσει και μία σειρά νέων θέσεων απασχόλησης -σίγουρα σε αριθμό μικρότερο από αυτόν των απωλειών- καθώς και νέες ειδικότητες, όπως οι επιστήμονες δεδομένων, οι αναλυτές δεδομένων και μία σειρά ειδικοτήτων υποστήριξης των ρομποτικών συστημάτων που θα αναπτυχθούν με τη νέα τεχνολογία.

## Στοιχεία υπέρ της εφαρμογής της ΤΝ στην καθημερινή κλινική πρακτική

Καταρχήν, η έλλειψη συναισθηματικής νοημοσύνης αρχίζει να αμφισβητείται. Μία πρόσφατη εργασία που συνέκρινε τις απαντήσεις του κλινικού ιατρού με εκείνες του chatbot (ChatGPT 3.5) σε ερωτήσεις ασθενών που δημοσιεύθηκαν σε ένα δημόσιο φόρουμ μέσω κοινωνικής δικτύωσης έδειξε ότι το chatbot ξεπέρασε τους ιατρούς παρέχοντας καλύτερες λύσεις στο 79% των περιπτώσεων. Οι απαντήσεις του chatbot προτιμήθηκαν από τις αντίστοιχες των ιατρών και βαθμολογήθηκαν ως καλύτερες αναφορικά με την ποιότητα, αλλά και την ενσυναίσθηση. Η ενσωμάτωσή τους στα συστήματα υγείας θα μπορούσε να φέρει επανάσταση στην Ιατρική.<sup>19</sup>

Όσον αφορά την αυτοματοποιημένη ιατρική απεικόνιση, είναι διαθέσιμο το ChestLink, μια εφαρμογή που βασίζεται στην ΤΝ και αποτελεί το πρώτο πλήρως αυτόνομο προϊόν ιατρικής απεικόνισης. Το ChestLink εντοπίζει φυσιολογικές ακτινογραφίες θώρακος και είναι σε θέση να δημιουργεί πορίσματα χωρίς καμία παρέμβαση του ακτινολόγου. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε ένα σύνολο 1529 πρόσθιων ακτινογραφιών θώρακα (72% με παθολογικά ευρήματα και 28% φυσιολογικές), μέσω της ΤΝ δημιουργήθηκαν αυτό-

ματα πορίσματα στο 7,8% (120/1529) του συνόλου των απεικονίσεων και στο 28% (120/429) των φυσιολογικών ακτινογραφιών θώρακα.<sup>20</sup>

Επίσης, σε μια τυφλή, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη βρέθηκε ότι μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας, η αρχική εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας που έγινε μέσω της ΤΝ δεν ήταν κατώτερη από την αντίστοιχη των κλινικών ιατρών.<sup>21,22</sup>

## Λόγοι που δεν καθιστούν δυνατή την αντικατάσταση των κλινικών ιατρών από την ΤΝ και το ChatGPT στην παρούσα φάση

Οι Frey και Osborne σε μία εμπεριστατωμένη ανάλυση που αφορά σε ένα σύνολο 702 επαγγελματιών, εκτιμούν ότι, ενώ η πιθανότητα αντικατάστασης των διοικητικών θέσεων στον τομέα της υγείας από την ΤΝ είναι σχετικά υψηλή (π.χ. 91% για υπαλλήλους που παρέχουν πληροφορίες υγείας), η πιθανότητα αντικατάστασης των κλινικών ιατρών και δη των χειρουργών είναι πολύ μικρότερη και εκτιμάται στο 0,42%. Εκείνοι που αναμένεται να αντιμετωπίσουν μεγαλύτερο πρόβλημα είναι οι ακτινολόγοι (27% πιθανότητα αντικατάστασης τους), οι παθολογοανατόμοι και γενικά οι ιατρικές ειδικότητες που ασχολούνται με τη διενέργεια και την ερμηνεία απεικονιστικών εξετάσεων.<sup>18</sup>

Οι λόγοι που εμποδίζουν την υποκατάσταση των ιατρών από την ΤΝ και το ChatGPT είναι κυρίως οι ακόλουθοι:

- 1. Συναισθηματική νοημοσύνη.** Η εργασία του κλινικού ιατρού έγκειται στην ικανότητα να παρέχει μια ολιστική προσέγγιση στον ασθενή, αλλά με παράλληλη εκδήλωση συμπόνιας και ενσυναίσθησης, κάτι που δεν είναι εφικτό με τις εφαρμογές ΤΝ.
- 2. Ανθρώπινη επαφή.** Η διαπροσωπική επικοινωνία ιατρού – ασθενούς, που καλλιεργείται από τα φοιτητικά έδρανα, είναι μία κλινική δεξιότητα που οι αλγόριθμοι υπολογιστών δεν μπορούν να κατανοήσουν.<sup>23,24</sup>
- 3. Τεκμηριωμένη ιατρική (Evidence based medicine).** Το ChatGPT δεν είναι ακόμη σε

θέση να παρέχει ιατρικές πληροφορίες σύμφωνα με τα κριτήρια της Ιατρικής που βασίζεται σε αποδείξεις.<sup>25</sup>

- 4. Δεξιότητες ιατρών.** Το ChatGPT, ενώ έχει αποδειχθεί ότι είναι σε θέση να επεξεργάζεται αποτελεσματικά ιατρικές πληροφορίες και να παρέχει κατάλληλες απαντήσεις σε ερωτήσεις, ωστόσο, επί του παρόντος δε δύναται να υποκαθιστήσει την κριτική σκέψη, την καινοτομία και τη δημιουργικότητα, μερικά από τα χαρακτηριστικά που αναμένεται να επιδείξουν οι ιατροί.<sup>17,18,26</sup>
- 5. Ανακρίβειες ιατρικού κειμένου.** Η ακρίβεια του κειμένου που δημιουργείται από προγράμματα ΤΝ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα και τη φύση των δεδομένων που χρησιμοποιούνται και σε ορισμένες περιπτώσεις, τα ιατρικά πορίσματα που δημιουργούνται από τέτοια μοντέλα μπορεί να είναι εσφαλμένα, οδηγώντας πιθανά σε νομικά ζητήματα.<sup>7,26,27</sup>
- 6. Προκαταλήψεις, μεροληψία, διαφάνεια.** Είναι πρόσθετα ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν κατά τη χρήση κειμένου που δημιουργείται από εφαρμογές ΤΝ. Η ανήθικη χρήση της τεχνολογίας της ΤΝ μπορεί να επεκταθεί και στην κατασκευή εικόνων, κάτι που συνιστά ένα είδος επιστημονικού παραπτώματος.<sup>7,26,27</sup>
- 7. Λειτουργικές ατέλειες.** Υπάρχει η τάση παροχής ανακριβών απαντήσεων και επανάληψης φράσεων από προηγούμενες αλληλεπιδράσεις.<sup>7,26,27</sup> Μπορεί να είναι υπερβολικά ευαίσθητο σε παραλλαγές της ίδιας ερώτησης με αποτέλεσμα διφορούμενες απαντήσεις.<sup>11</sup> Υπάρχει περιορισμός των παρεχόμενων δεδομένων που σχετίζεται με την επικαιροποίησή τους. Τα δεδομένα που παρέχονται στο ChatGPT 3.5 είναι μόνο μέχρι το 2021.<sup>26,27</sup> Τέλος, υπάρχει δυσκολία στην εντόπιση σημαντικών πληροφοριών και στην διαφοροποίηση μεταξύ αξιόπιστων και αναξιόπιστων πηγών. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα να περιορίσει τη χρησιμότητά τους κυρίως στην έρευνα, καθώς μπορεί να αναπαράγουν μόνο ό,τι έχει ήδη γίνει χωρίς να προσθέτουν ανθρώπινες επιστημονικές γνώσεις. Για αυτό το λόγο, υπάρχουν ορισμένοι επιστήμονες που αντιτίθενται στη χρήση chatbots στην έρευνα.<sup>28</sup>

**8. Πιθανή παραβίαση των νόμων περί πνευματικών δικαιωμάτων.**<sup>7</sup> Κείμενο που έχει δημιουργηθεί από το ChatGPT ενδεχομένως και να είναι, έστω και εν μέρει, προϊόν λογοκλοπής<sup>28,29,30</sup> ή ενδέχεται κάποιοι επιστήμονες να χρησιμοποιήσουν το ChatGPT για να εξαπατήσουν άλλους και να περάσουν ένα κείμενο που δημιουργήθηκε ως δικό τους.<sup>7,31</sup>

Πρέπει να καταστεί σαφές ότι σε αυτή τη φάση εφαρμογές ΤΝ, όπως το ChatGPT, δεν είναι ικανές να αναλάβουν πλήρως τον ρόλο των συγγραφέων ιατρών, καθώς δεν διαθέτουν κριτική σκέψη,<sup>31</sup> ούτε παρόμοιο επίπεδο κατανόησης της εξειδικευμένης γνώσης στον τομέα της υγείας.<sup>29</sup> Επιπλέον, η χρήση τους στην συγγραφή ιατρικών άρθρων εγείρει ηθικές ανησυχίες, όπως η πιθανότητα σφαλμάτων ή προκαταλήψεων στο κείμενο που δημιουργείται.<sup>29</sup> Για αυτό το λόγο, οι επιστήμονες που χρησιμοποιούν γλωσσικά μοντέλα στη συγγραφή ιατρικών δοκιμίων πρέπει να αναγνωρίσουν και να αποδεχθούν αυτούς τους παραπάνω περιορισμούς και να λάβουν μέτρα για να εγγυηθούν την ακρίβεια και την αξιοπιστία του γραπτού υλικού,<sup>29,30</sup> καθώς και για την τήρηση των δεοντολογικών κατευθυντήριων γραμμών.<sup>29</sup>

Συμπερασματικά, σε αυτή τη φάση είναι απίθανο η ΤΝ και το ChatGPT να υποκαταστήσουν πλήρως τους κλινικούς ιατρούς γιατί δεν μπορούν να αντικαταστήσουν την ανθρώπινη επαφή, στερούνται ενσυναίσθησης, κριτικής σκέψης και δημιουργικότητας, στοιχεία που διαθέτει ο κλινικός ιατρός, παρά το γεγονός ότι αρχίζουν να υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που δείχνουν ότι η ΤΝ παρουσιάζει στοιχεία συναισθηματικής νοημοσύνης και αυτόνομης δραστηριότητας χωρίς την ανθρώπινη παρέμβαση.<sup>19-22</sup> Το πιο λογικό σενάριο είναι μία συνεργασία μεταξύ ΤΝ και επαγγελματιών υγείας, όπου τα Chatbots θα χρησιμεύουν ως ένα εργαλείο που συμπληρώνει και ενισχύει τις ιατρικές δεξιότητες. Θεωρώντας την ΤΝ σύμμαχο και όχι απειλή, το μέλλον της Ιατρικής διαγράφεται ευοίωνα τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και για τους ασθενείς. Εργαζόμενοι από κοινού, κλινικοί γιατροί και τα εφαρμογές ΤΝ, μπορούν να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητά τους με την ανακατανομή του φόρτου εργασίας τους, να επιτύχουν μεγαλύτερη δια-



γνωστική ακρίβεια, να μειώσουν τον κίνδυνο ιατρικών λαθών και να βελτιώσουν την έκβαση των ασθενών.

Ακολουθεί μία **συνομιλία** **ιατρού** με το ChatGPT, όπου αναπτύσσεται η θέση του ChatGPT

3.5 στο ερώτημα αν η ΤΝ και το ChatGPT θα υποκαταστήσουν τον κλινικό ιατρό. Οι ερωτήσεις στο ChatGPT και τα σχόλια ανήκουν στον συγγραφέα της εργασίας.

**Ερώτηση:** Ποια είναι η γνώμη σου θα υποκαταστήσει τον κλινικό ιατρό η Τεχνητή Νοημοσύνη και το ChatGPT;

**Απάντηση:** ChatGPT

Η Τεχνητή Νοημοσύνη και το ChatGPT έχουν το δυναμικό να προσφέρουν σημαντική υποστήριξη στον τομέα της υγείας και της ιατρικής, αλλά δεν πιστεύω ότι θα υποκαταστήσουν πλήρως τον κλινικό ιατρό.

Η Τεχνητή Νοημοσύνη και το ChatGPT μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες, να διαχειρίζονται μεγάλους όγκους δεδομένων, να παρέχουν γρήγορες απαντήσεις σε ερωτήσεις ασθενών και

να βοηθούν στην παρακολούθηση της υγείας. Ωστόσο, η ιατρική είναι πολύ περισσότερο από απλές πληροφορίες και αντιδράσεις σε ερωτήσεις. Απαιτείται κλινική εμπειρία, κρίση, ανθρώπινος συναισθηματικός δεσμός με τους ασθενείς και η ικανότητα να εξετάζετε σύνθετες κλινικές περιπτώσεις. Επιπλέον, η ασφάλεια των δεδομένων και η ηθική διάσταση της ιατρικής παίζουν ρόλο στον τομέα. Οι ιατροί διαθέτουν εκπαίδευση για τη διατήρηση του απορρήτου και τη διαχείριση ευαίσθητων πληροφοριών, ενώ η ανθρώπινη επαφή μπορεί να προσφέρει την απαραίτητη ψυχολογική στήριξη και κατανόηση στους ασθενείς.

Έτσι, η γνώμη μου είναι ότι η Τεχνητή Νοημοσύνη και το ChatGPT μπορούν να ενισχύσουν την ιατρική πρακτική και να βελτιώσουν την ποιότητα της φροντίδας υγείας, αλλά δεν θα αντικαταστήσουν πλήρως τον ανθρώπινο ιατρό λόγω της πολυπλοκότητας της ιατρικής πράξης και των ανθρώπινων διαστάσεων που απαιτούνται σε αυτόν τον τομέα.

**Ερώτηση:** Πιστεύεις ότι δεν έχεις τη δυνατότητα να συμπαρασταθείς στον ασθενή με το απαραίτητο συναίσθημα, αφού διαθέτεις τεράστιο σύνολο δεδομένων που μπορούν να ανταποκριθούν στο δύσκολο αυτό πραγματικά έργο;

**Απάντηση:** ChatGPT

Είναι σημαντικό να διακρίνουμε μεταξύ της δυνατότητας της Τεχνητής Νοημοσύνης, όπως του ChatGPT, να παρέχει πληροφορίες και της ικανότητας του ανθρώπινου ιατρού να συνδέεται συναισθηματικά με τους ασθενείς.

Η Τεχνητή Νοημοσύνη μπορεί να παρέχει γρήγορες και ακριβείς πληροφορίες, αλλά δεν έχει την ικανότητα να αντιληφθεί και να ανταποκριθεί σε συναισθηματικές ανάγκες ή να παρέχει ψυχολογική στήριξη στον ασθενή.

Η ανθρώπινη επαφή και η συναισθηματική συμπαράσταση είναι σημαντικές στην ιατρική, ειδικά όταν αντιμετωπίζονται σύνθετες και συναισθηματικά φορτισμένες καταστάσεις όπως σοβαρά ασθένεια, καρκίνος ή ψυχικές διαταραχές. Οι ασθενείς χρειάζονται συχνά όχι μόνο πληροφορίες αλλά και την αίσθηση ότι κάποιος τους κατανοεί, τους στηρίζει συναισθηματικά και είναι διαθέσιμος για ερωτήσεις και ανησυχίες.

Συνεπώς, αν και η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να βοηθήσει στην παροχή πληροφοριών και στην αντιμετώπιση ορισμένων ιατρικών καθηκόντων, δεν μπορεί να αντικαταστήσει πλήρως τον ανθρώπινο ιατρό όσον αφορά την ανθρώπινη επαφή, την εμπειρία και το συναίσθημα.

**Ερώτηση:** Θα δεχόμουν ότι είσαι πιο κοντά στην αλήθεια αν μου έλεγες ότι στη φάση αυτή της περιορισμένης ή ασθενούς Τεχνητής Νοημοσύνης (Narrow or Weak Artificial Intelligence) δεν έχεις τη δυνατότητα να συμπαρασταθείς στον ασθενή με το απαραίτητο συναίσθημα.

**Απάντηση:** ChatGPT

Σωστά παρατηρείτε ότι στην παρούσα φάση, η Τεχνητή Νοημοσύνη, συμπεριλαμβανομένου του ChatGPT, είναι ακόμα περιορισμένη και αποκαλείται "στενή" ή "αδύναμη" Τεχνητή Νοημοσύνη. Αυτό σημαίνει ότι δεν διαθέτει ανθρώπινη κατανόηση, συναίσθημα ή ικανότητα να ανταποκριθεί σε πολύπλοκες καταστάσεις όπως ένας ανθρώπινος ιατρός.

Η Τεχνητή Νοημοσύνη έχει σημαντικό δυναμικό για ανάπτυξη και βελτίωση, αλλά αυτό που μπορεί να κάνει σήμερα είναι περιορισμένο σε συγκεκριμένες εργασίες και δεν μπορεί να αντικαταστήσει πλήρως τον ανθρώπινο ιατρό, ειδικά όταν απαιτούνται συναισθηματική ενσυναίσθηση\* και εξειδικευμένες κλινικές αποφάσεις.

Ο στόχος της τεχνολογίας είναι να βελτιωθεί και να εξελιχθεί περαιτέρω ώστε να προσφέρει πιο πολλές δυνατότητες και να βοηθήσει τον τομέα της υγείας, αλλά αυτό θα πρέπει να γίνει με προσοχή και επίγνωση των περιορισμών της τρέχουσας τεχνολογίας.

### Σχόλια.

Το κείμενο της απάντησης του ChatGPT καταγράφεται αυτούσιο.

\*Παρατηρούνται πλεονασμοί (συναισθηματική ενσυναίσθηση), επειδή η λέξη ενσυναίσθηση, που ορίζεται ως η συναισθηματική ταύτιση με την ψυχική κατάσταση ενός άλλου ατόμου και η κατανόηση της συμπεριφοράς και των κινήτρων του, εμπεριέχει συναίσθημα (συναισθηματική φόρτιση).

## Βιβλιογραφία

- Χρυσός Δ. Τεχνητή Νοημοσύνη και ηθική πυξίδα για την υγεία. *Heart Vessels and Brain*. 2022;40:68-81.
- Liastuti L.D., Siswanto B.B., Renan Sukmawan R, et al. Systematic Review Detecting Left Heart Failure in Echocardiography through Machine Learning. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022; 23(12): 402. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2312402>
- Müller V. and Bostrom N. 'Future progress in artificial intelligence: A survey of expert opinion', in Vincent C. Müller (ed.), *Fundamental Issues of Artificial Intelligence* (Synthese Library; Berlin: Springer), 2016; 553-571.
- Lee P, et al. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med* 2023; 388: 1233-9
- Radford et al. Improving language understanding by generative (pre-training). *Open AI*, 2018.
- OpenAI. ChatGPT: Optimizing Language Models for Dialogue. 2023 <https://openai.com/blog/chatgpt/>
- Tirth Dave, et al. ChatGPT in medicine. An overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Front. Artif Intell*. 2023; 6:1169595
- Issom D-Z., Hardy-Dessources M-D., Romana M., et al. Toward a conversational agent to support the self-management of adults and young adults with sickle cell disease: usability and usefulness study. *Front. Digit. Health* 2021;3, 60033
- Kharat, A. (2022). Artificial Intelligence And Its Role In Healthcare. Available online at: <https://www.entrepreneur.com/en-in/technology/artificial-intelligence-and-its-role-in-healthcare>
- You Y., Gui X. Self-diagnosis through ai-enabled chatbot-based symptom checkers: user experiences and design considerations. *AMIA Annu Symp Proc* 2020; 1354–1363.
- Gordijn B., Have H. T. ChatGPT: evolution or revolution? *Medicine, Health Care and Philosophy* 2023;26 (1):1-2
- Cahan P, Treutlein B. A conversation with ChatGPT on the role of computational systems biology in stem cell research. *Stem Cell Reports*. 2023 Jan 10; 18(1):1-2.
- Else H. Abstracts written by ChatGPT fool scientists. *Nature* 2023;613, 423. 10.1038/d41586-023-00056-7.
- Han J.-W., Park J., Lee H. Analysis of the effect of an artificial intelligence chatbot educational program on non-face-to-face classes: a quasi-experimental study. *BMC Med. Educ*. 2022; 22: 830. 10.1186/s12909-022-03898-3
- Mokmin M., Ibrahim N. The evaluation of chatbot as a tool for health literacy education among undergraduate students. *Educ Inf Technol (Dordr)*. 2021;26(5):6033-6049. doi: 10.1007/s10639-021-10542-y
- Chatterjee J., Dethlefs N. This new conversational AI model can be your friend, philosopher, and guide.....and even your worst enemy. *Patterns* 2023; 4: 100676. doi: 10.1016/j.patter.2022.100676
- Skalidis I, et al. ChatGPT takes on the European Exam in Core Cardiology: an artificial intelligence success story? *European Heart Journal - Digital Health*, 2023;4(3):279–281.
- Frey C.B και Osborne M.A. The future of employment: How susceptible are jobs to computerisation? *Technological Forecasting & Social Change* 2017; 114:254-280.
- Ayers J, Poliak A, Dredze M, et al. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med*. 2023;183 (6) : 589-596.
- Plesner LL et al. Autonomous Chest Radiograph Using AI: Estimation of Clinical Impact. *Radiology* 2023;307(3).
- He B., Kwan A., Cho J., et al. Blinded, randomized trial of sonographer versus AI cardiac function assessment. *Nature* 2023; 616:520-524
- Galiuto L., Volpe M. Artificial intelligence in echocardiography: a better alternative to the human eye? *European Heart Journal*.2023; 44:2891–2892.
- Homolak J. Opportunities and risks of ChatGPT in medicine, science, and academic publishing: a modern Promethean dilemma. *Croat Med J*. 2023 Feb; 64(1): 1–3.
- Χρυσός Δ. Η επικοινωνία γιατρού - αρρώστου. Προσέγγιση ενός διαχρονικού προβλήματος. 2016, σελ. 27-35. Αθήνα. ISBN:978-960-93-8629-6.

25. Haverkamp W., Tennenbaum J, Strodthoff N., ChatGPT fails the test of evidence-based medicine. European Heart Journal- Digital Health-Digital Health, 2023;4(5):366-367.
26. Kitamura F. C. ChatGPT is shaping the future of medical writing but still requires human judgment. Radiology 2023;230171. 10.1148./radiol.230171
27. Shen Y., Heacock L., Elias J., et al. ChatGPT and other large language models are double-edged swords. Radiology 2023;3, 230163. 10.1148./radiol.230163
28. van Dis E. A. M., Bollen J., Zuidema W., et al.: ChatGPT: five priorities for research. Nature 2023; 614: 224–226.
29. Biswas S. ChatGPT and the future of medical writing. Radiology 2023;3, 223312. 10.1148./radiol.223312
30. King M. R. and ChatGPT. A conversation on artificial intelligence, chatbots, and plagiarism in higher education. Cell. Mol. Bioeng. 2023;16: 1–2. 10.1007/s12195-022-00754-8
31. Graham F. Daily briefing: will ChatGPT kill the essay assignment? Nature. 2022; <https://doi.org/10.1038/d41586-022-04437->

## Will Artificial Intelligence and ChatGPT Replace the Clinical Doctor?

**Dimitrios Chrissos**

*Former Coordinating Director of Department of Cardiology, General Panarcadian Hospital, Tripoli*

**Keywords:** Artificial Intelligence, Natural Language Processing, Large Language Model, ChatGPT, empathy, medicine

### Abstract

The use of Artificial Intelligence (AI) in healthcare systems is crucial and imperative due to its ability to enhance accuracy and precision. Working together, clinical doctors and AI systems, can improve their efficiency by redistributing their workload, achieve greater diagnostic accuracy, reduce the risk for medical errors and improve patient outcomes. Chatbots, such as ChatGPT, can be used in medicine and may assist healthcare professionals in various fields such as research, diagnosis, patient monitoring and education. ChatGPT is an advanced language model that leverages deep learning techniques to produce human-like responses. At this time, it is unlike for AI and ChatGPT replace clinical doctors as they cannot substitute for human contact and lack of empathy, critical thinking and creativity.



## Εκπαίδευση για ειδικούς και ειδικευομένους στη Θεσσαλονίκη



**Σ**υνεχίζονται με μεγάλη επιτυχία και συμμετοχή οι εκπαιδευτικές δράσεις των Ομάδων Εργασίας στο αμφιθέατρο της ΕΚΕ, που έχει καταστεί πλέον ένα σύγχρονο εκπαιδευτικό κέντρο, με πραγματοποίηση hands on και webinars. Μάλιστα το τελευταίο HANDS ON -μέχρι την ώρα που τυπώνονταν το περιοδικό της ΕΚΕ- ήταν της Ο.Ε. Ηχωκαρδιολογίας με θέμα: Υπολογισμός της εφεδρείας ροής των στεφανιαίων αγγείων με την Ηχωκαρδιογραφία – Hands on απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων», το Σάββατο 27 Ιανουαρίου, στη Θεσσαλονίκη, σε συνεργασία με την Καρδιολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος.

Ο υπολογισμός της εφεδρείας ροής των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων με την διαθωρακική ηχωκαρδιογραφία, ιδίως του προσθίου κατώτα κλάδου, έχει αποδεδειγμένα σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία. Η μέθοδος αποτελεί μια εκ των εξειδικευμένων νεότερων τεχνικών με ειδική εφαρμογή στη διάγνωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και στη διαχείριση ασθενών με στεφανιαία νόσο, γι αυτό και εφαρμόζεται συνήθως σε ζεύξη με την δυναμική ηχωκαρδιογραφία.

Το Εκπαιδευτικό Σεμινάριο πάνω στην Εφεδρεία Ροής των στεφανιαίων αγγείων, απευθυνόταν όχι μόνο σε ειδικευόμενους αλλά κυρίως σε ειδικούς, πολύ περισσότερο σε αυτούς που έχουν την πιστοποίηση στις νεότερες τεχνικές αλλά δεν εφαρμόζουν τη μέθοδο. Το σεμινάριο παρακολούθησαν 50 άτομα.



## 2ο Διεθνές Συνέδριο Επεμβατικής Καρδιολογίας και Ηλεκτροφυσιολογίας ICE 2023



**Σ**τις 1-3 Δεκεμβρίου 2023, πραγματοποιήθηκε στο Ηράκλειο της Κρήτης το 2ο Διεθνές Συνέδριο Επεμβατικής Καρδιολογίας και Ηλεκτροφυσιολογίας ICE 2023. Στο Συνέδριο παρουσιάστηκαν οι τελευταίες εξελίξεις από τους πλέον ειδικούς επιστήμονες. Στο πεδίο της Επεμβατικής Καρδιολογίας παρουσιάστηκαν οι σύγχρονες εξελίξεις και μελέτες σε ό,τι αφορά την ενδοστεφανιαία απεικόνιση και φυσιολογία. Οι μελέτες RENOVATE και ILUMIEN IV ανέδειξαν τον αναβαθμισμένο ρόλο της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας (OCT) στην καθοδήγηση των σύμπλοκων αγγειοπλαστικών. Συζητήθηκε εκτενώς ο αναβαθμισμένος ρόλος των μπαλονιών που εκλύουν φάρμακο (Drug Eluting Balloons) στη θεραπεία των στεφανιαίων στενώσεων. Επίσης παρουσιάστηκαν νέες τεχνικές στην αντιμετώπιση των σύμπλοκων και ασβεστωμένων βλαβών με ενδιαφέροντα περιστατικά από τον Ελλαδικό χώρο. Ειδική συνεδρία αφιερώθηκε στην αντιμετώπιση χρονίων ολικών αποφράξεων και στις σύγχρονες συσκευές υποβοήθησης αγγειοπλαστικών, με την παρουσίαση περιστατικών από τα πλέον έμπειρα Ελληνικά κέντρα. Στο χώρο των

βαλβιδοπαθειών, όπου οι εξελίξεις τα τελευταία χρόνια είναι εντυπωσιακές, δόθηκε έμφαση στις νεότερες τεχνικές και συσκευές αντιμετώπισης των παθήσεων της αορτικής, μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδας, ενώ παρουσιάστηκαν τα σύγχρονα δεδομένα και από την πλευρά των Καρδιοχειρουργών.

Στο πεδίο της Ηλεκτροφυσιολογίας τα μηνύματα που δόθηκαν αφορούσαν τόσο το γενικό Καρδιολόγο όσο και τους ειδικούς στο χώρο. Παρουσιάστηκαν σύγχρονες τεχνολογικές εξελίξεις που αφορούν την κατάλυση αρρυθμιών αλλά και τα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη. Δόθηκε έμφαση στο θέμα των μυοκαρδιοπαθειών και της πρόληψης του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και τις εμφυτεύσιμες συσκευές για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού. Τέλος υπήρξε η ενδιαφέρουσα συνεδρία αφιερωμένη στη Νευροκαρδιολογία και στις επιπτώσεις της στη διάγνωση και θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών.

**Μιχάλης Χαμπλός, Καρδιολόγος  
Επιμελητής Α', ΠΑΓΓΝΗ**

## Κοινωνική δράση της ΕΚΕ στο Νεστόριο Καστοριάς

Συνεχίζεται αμείωτη η προσπάθεια από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία για ενημέρωση των πολιτών και οι πρωτοβουλίες πρόληψης της θνητότητας και νοσηρότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγκεκριμένα την Παρασκευή 24 Νοεμβρίου κλιμάκιο ιατρών, με τον συντονισμό του Μέλους του Δ.Σ. της ΕΚΕ, κας Αγγελικής Μαυρογιάννη, Διευθύντριας ΕΣΥ, Καρδιολογικού Τμήματος ΓΝΘ "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ", τον κ. Αν. Χρυσόχου, Διευθυντή ΤΕΠ, ΓΝ Καστοριάς, τον κ. Ευ. Κουλούρη, Σ. Διευθυντή στο ΓΝ Καστοριάς, τον κ. Ι. Μποσανίτη, Επιμελητή Α' στο Καρδιολογικό Τμήμα του ΓΝΘ "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ" και τον κ. Χρ. Μποσανίτη, Φοιτητή Ιατρικής, επισκέφτηκε το Περιφερειακό Ιατρείο Νεστορίου Καστοριάς και πραγματοποίησε προληπτικό καρδιολογικό έλεγχο σε περίπου 70 άτομα, τα περισσότερα με-

γάλης ηλικίας. Κατά τη διάρκεια των εξετάσεων οι Ιατροί παρέιχαν συμβουλές στους πολίτες, τους δόθηκε ενημερωτικό υλικό για τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νόσων, ενώ υπήρξαν περιστατικά που παραπέμφθηκαν για περαιτέρω ιατρικό έλεγχο στο Νοσοκομείο Καστοριάς.

Ο Πρόεδρος της ΕΚΕ, Καθηγητής Καρδιολογίας κ. Γ. Κοχιαδάκης με αφορμή τη συγκεκριμένη κοινωνική δράση δήλωσε: «Η πρόληψη της καρδιαγγειακής υγείας των πολιτών αποτελεί κύρια μέριμνα της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και σε αυτό το πλαίσιο εντάσσεται η πρωτοβουλία της ΕΚΕ στο Νεστόριο Καστοριάς καθώς και άλλες μελλοντικές δράσεις σε Αττική και περιφέρεια που δρομολογούνται για το επόμενο χρονικό διάστημα».

Η δράση πραγματοποιήθηκε με την ευγενική χορηγία της εταιρείας UNI-PHARMA.

## Προσφορά δώρων από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία σε Δημοτικό Σχολείο της Θήβας

Σε δωρεά σε μικρούς μαθητές του 9ου Δημοτικού Σχολείου Θήβας προχώρησε η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, την Τετάρτη 10 Ιανουαρίου 2024. Ο Αντιπρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, καθηγητής κ. Κωνσταντίνος Τούτουζας επισκέφτηκε το σχολείο και πρόσφερε τα δώρα στους μικρούς μαθητές. Στη εκδήλωση παραβρέθηκαν ο Δήμαρχος Θηβαίων κ. Γιώργος Αναστασίου, συνοδεία του Αντιδημάρχου Παιδείας και Αθλητισμού και του Αντιδημάρχου Περιβάλλοντος και Ποιότητας Ζωής.

Τον κ. Τούτουζα υποδέχθηκε θερμά η Διευθύντρια του σχολείου, κα Κατερίνα Παπαδά, η οποία τον ξενάγησε στις αίθουσες και τους χώρους του σχολείου ενημερώνοντάς τον για τα προβλήματα υποδομής, εξοπλισμού αλλά και τις σημαντικές αντικειμενικές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι μαθητές Ρομά αναφορικά με την πρόσβασή τους στο σχολείο. Ο κ. Τούτουζας -μαζί με τον Δήμαρχο και τους Αντιδημάρχους- μοίρασαν τα κουτιά με τα δώρα της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας τα οποία περιείχαν αθλητικά παπούτσια για όλα τα παιδιά, αγόρια και κορίτσια, και φωτογραφήθηκαν με τους μικρούς μαθητές και τους δασκάλους τους.

Τα χαμόγελα και η ευγνωμοσύνη των μικρών μαθητών για τα δώρα που έλαβαν, ήταν πολλά και αποτέλεσαν την καλύτερη επιβράβευση για τη συγκεκριμένη πρωτοβουλία της ΕΚΕ.

## Εκπαιδευτικό Κέντρο για σεμινάρια ΚΑΡΠΑ

Οι πρωτοβουλίες και οι κοινωνικές δράσεις της ΕΚΕ για τον Αιφνίδιο Καρδιακό Θάνατο συνεχίζονται και το 2024, ενώ τα σεμινάρια ALS και BLS πλέον θα πραγματοποιούνται στον ειδικά σχεδιασμένο χώρο του 2ου ορόφου του κτιρίου της ΕΚΕ, που έχει μετατραπεί σε Εκπαιδευτικό Κέντρο ΚΑΡΠΑ.

Τα μαθήματα θα γίνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, συνεχίζοντας έτσι το σημαντικό κοινωνικό έργο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ο.Ε. Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης.



## ΚΟΠΗ ΠΡΩΤΟΧΡΟΝΙΑΤΙΚΗΣ ΠΙΤΑΣ Τους στόχους της ΕΚΕ για το 2024 περιέγραψε ο Πρόεδρος της ΕΚΕ, Γιώργος Κοχιαδάκης



**Κ**οπή της πρωτοχρονιάτικης πίτας και δείπνο πραγματοποιήσε η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία την Τετάρτη 24 Ιανουαρίου στο ξενοδοχείο St George Lecabettus.

Εκεί, παρουσία του Προέδρου της ΕΚΕ, Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γ. Κοχιαδάκη και των μελών του Δ.Σ. της εταιρείας, οι προσκεκλημένοι από την Πολιτεία, την Αυτοδιοίκηση και την Καρδιολογική Κοινότητα είχαν την ευκαιρία να ευχθούν για το νέο έτος και να αλληλοεπιδράσουν σε ένα όμορφο και εγκάρδιο κλίμα. Στο σύντομο χαιρετισμό που πραγματοποίησε ο Πρόεδρος της ΕΚΕ, κ. Γιώργος Κοχιαδάκης, αφού καλωσόρισε τους παρευρισκομένους, προέβη συνοπτικά σε μια καταγραφή των στόχων και πρωτοβουλιών που υλοποιήθηκαν το 2023 και αναφέρθηκε στους κύριους στόχους του 2024.

Συγκεκριμένα, ανέφερε τα σύγχρονα και επιτυχημένα εκπαιδευτικά προγράμματα για ειδικούς και ειδικευόμενους στο Αμφιθέατρο της ΕΚΕ, τα οποία θα διευρυνθούν το 2024, τα σεμινάρια Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο στο κτίριο της ΕΚΕ, ενώ σε κοινωνικό επίπεδο ανάδειξε την Καμπάνια για τον Αιφνίδιο Καρδιακό Θάνατο, που θα συνεχιστεί και το 2024 σε συνεργασία με την Πολιτεία, έτσι ώστε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού να γνωρίζει ΚΑΡΠΑ σε συνδυασμό με επέκταση του δικτύου εξωτερικών απινιδωτών σε όλη τη χώρα.

Ταυτόχρονα επισήμανε τη σημασία των επιστημονικών

συναντήσεων και εκτός Αττικής-Θεσσαλονίκης, με την πραγματοποίηση των Περιφερειακών Καρδιολογικών Συνεδρίων που έχουν τον διπλό στόχο, αφενός να εκπαιδεύσουν και να μεταφέρουν επίκαιρη γνώση στους ιατρούς της περιφέρειας, αφετέρου να ενημερώσουν το κοινό για τους παράγοντες κινδύνου Καρδιαγγειακών Νόσων και την υγεία της καρδιάς, κάτι που θα συνεχιστεί εκτεταμένα και το 2024.

Εκτός του Προέδρου κ. Κοχιαδάκη παρόντες ήταν ο Αντιπρόεδρος, Καθηγητής Καρδιολογίας κ. Κ. Τούτουζας, ο τέως Πρόεδρος κ. Κανακάκης, ο ταμίας κ. Ν. Καυκάς, τα μέλη του Δ.Σ. κα Α. Μαυρογιάννη, κ. Κ. Παπαδόπουλος, Ν. Πατσουράκος, Α. Στεφανίδης και ο εκπρόσωπος των ειδικευομένων κ. Γ. Καχριμανίδης. Την εκδήλωση τίμησαν με την παρουσία τους ο Πρύτανης του ΕΚΠΑ, Καθηγητής κ. Γ. Σιάσος, ο Πρόεδρος του ΚΕΣΥ, Καθηγητής κ. Μπούμπας, ο Καθηγητής κ. Κ. Τσιούφης, Αντιπρόεδρος της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, πρώην Πρόεδρος ΕΚΕ, οι Καθηγητές κ.κ., Φιλίππατος, Μπ. Βλαχόπουλος, ο Αν. Καθηγητής, Α. Τρίκας και ο κ. Δ. Τούσουλης, οι πρώην πρόεδροι της ΕΚΕ, κ.κ. Παπαστεριάδης, Καλλικάζαρος και Φούσας και Διευθυντές Καρδιολογικών Κλινικών Νοσοκομείων της Αττικής. Σημαντική ήταν και η παρουσία εκπροσώπων της πολιτικής και της αυτοδιοίκησης, καθώς παραβρέθηκαν ο Υφυπουργός Ανάπτυξης κ. Σενετάκης, οι βουλευτές κ.κ. Λιβανός, Γκολιδάκης και Γιόγιακας και ο Αντιπεριφερειάρχης Υγείας κ. Ασκητής.





## RAPISCAN™ (ρεγαδενοσόνη)

### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κλασματική εφεδρεία ροής (fractional flow reserve, FFR):

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

### ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Δεύτερο ή τρίτο βαθμού κολποκοιλιακός (AV) αποκλεισμός ή δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, εκτός εάν οι συγκεκριμένοι ασθενείς φέρουν λειτουργικό τεχνητό βηματοδότη.

- Ασταθής στηθάγχη που δεν έχει σταθεροποιηθεί με ιατρική θεραπεία.

- Σοβαρή υπόταση.

- Μη αντιρροπούμενες καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας.

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

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

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

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

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

**Φλεβοκομβολοκλιτικός αποκλεισμός και αποκλεισμός κολποκοιλιακού κόμβου** Οι αγωνιστές των υποδοχέων αδενোসίνης, συμπεριλαμβανομένης της ρεγαδενοσόνης μπορούν να καταστειλουν τον φλεβοκομβολοκλιτικό (SA) και τον AV κόμβο και μπορεί να προκαλέσουν πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού AV αποκλεισμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

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

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

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

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

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

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

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

**Σύνδρομο μακρού QT** Η ρεγαδενοσόνη διεγείρει την συμπαθητική λειτουργία και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών ή που έχουν σύνδρομο μακρού QT.

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

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

Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία (ενδεχομένως σχετιζόμενη με θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή, απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου), υπόταση με αποτέλεσμα συγκοπή και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, αυξημένη αρτηριακή πίεση που οδηγεί σε υπέρταση και υπερτασικές κρίσεις, και αποκλεισμό SA/AV κόμβου με αποτέλεσμα πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού AV αποκλεισμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία που απαιτεί παρέμβαση. Σημεία υπερευαίσθησίας (εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναφυλαξία ή/και συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού) ενδέχεται να έχουν άμεση ή καθυστερημένη έναρξη. Η αμινοφυλλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει τις σοβαρές ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες στη ρεγαδενοσόνη αλλά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από τη ρεγαδενοσόνη.

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

Δείτε την ΠΧΠ για λεπτομέρειες σχετικά με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

**ATC CODE** C01EB21

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

**ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ** Με ιατρική συνταγή.

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/10/643/001.

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Ιανουάριος 2022

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

## Γενικά

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

## Διαδικασία

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

## Γλώσσα

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

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

## Δεοντολογία

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

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

## Σύγκρουση συμφερόντων

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

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

## Είδος άρθρου

### • Άρθρα Σύνταξης και Βραχείες Ανασκοπήσεις

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

### • Άρθρα ανασκόπησης

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

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

### • Πρωτότυπα άρθρα

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

### • Καρδιακή Απεικόνιση

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

### • Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

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

### • Επιστολές Σύνταξης

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

## • Συμπληρωματικά Τεύχη

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

## Οδηγίες μορφοποίησης

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

## • Μονάδες μέτρησης

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

## Μορφή κειμένου

Κάθε εργασία πρέπει απαραίτητα να έχει την εξής δομή:

### • Σελίδα τίτλου

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

## • Κείμενο

Τα Πρωτότυπα Άρθρα θα πρέπει να έχουν την ακόλουθη μορφή: Περιληψη, Εισαγωγή, Μέθοδος, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η **εισαγωγή** θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση της με προηγούμενες εργασίες στο χώρο. Δεν θα πρέπει να περιλαμβάνει αναλυτική διερεύνηση της βιβλιογραφίας. Η **μέθοδος** θα πρέπει να είναι συνοπτική αλλά αρκετά λεπτομερής ώστε να επιτρέπει σε άλλους ερευνητές να την ακολουθήσουν. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για στατιστική ανάλυση θα πρέπει να περιγράφονται. Τα **αποτελέσματα** θα πρέπει να παρουσιάζουν τα θετικά και αρνητικά ευρήματα της μελέτης που θα υποστηρίζονται όπου είναι απαραίτητο με αναφορά στους πίνακες και στα σχήματα. Η **συζήτηση** θα πρέπει να ερμηνεύει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και σε προηγούμενες μελέτες. Οι συντμήσεις στο κείμενο πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατό (μέγιστος επιτρεπτός αριθμός συντμήσεων: 5). Είναι αποδεκτές για μακρόσυρτους όρους, αλλά σε ελληνικά κείμενα δεν επιτρέπεται οι συντμήσεις να είναι αγγλικές (και αντίστροφα). Στις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.

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

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

### • Ευχαριστίες

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

### • Βιβλιογραφία

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

#### Άρθρα σε περιοδικά:

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

#### Βιβλία

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

#### Κεφάλαια σε βιβλία

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

#### Άρθρο από το διαδίκτυο

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

### • Πίνακες

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

Χρησιμοποιήστε οριζόντιες γραμμές για τον σχεδιασμό του πίνακα και βάλτε απλή γραμμή κάτω από τις επικεφαλίδες του. Μη χρησιμοποιείτε πρόσθετες οριζόντιες ή κάθετες γραμμές. Για υποσημειώσεις χρησιμοποιήστε τα ακόλουθα σύμβολα με τη σειρά: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡. Τα δεδομένα ενός πίνακα δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται μέσα στο κείμενο παρά μόνο για έμφαση.

### • Λεζάντες

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



# Eliquis™ apixaban

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



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

**PFIZER Ελλάς Α.Ε.** Λεωφ. Μεσογείων 293, Ήφαια 15451, Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ. Επικοινωνίας 210 67 85 800, Λογ. Γ.Ε.ΜΗ 1.000242901000.  
**PFIZER Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)** Λεωφ. Αθαλάσσης 26, 2018,  
Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ: +357 22 81 7695.

Ποτέ μην γίνετε τα φάρμακα της αγοράς και  
**ΑΝΑΦΕΡΤΕ ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ  
τα φάρμακα παραγγέλνοντας την "Κίτρινη Κάρτα"

ΠΡΟΦ. ΚΑΡΩΛΟΣ ΚΑΛΩΝΟΣ