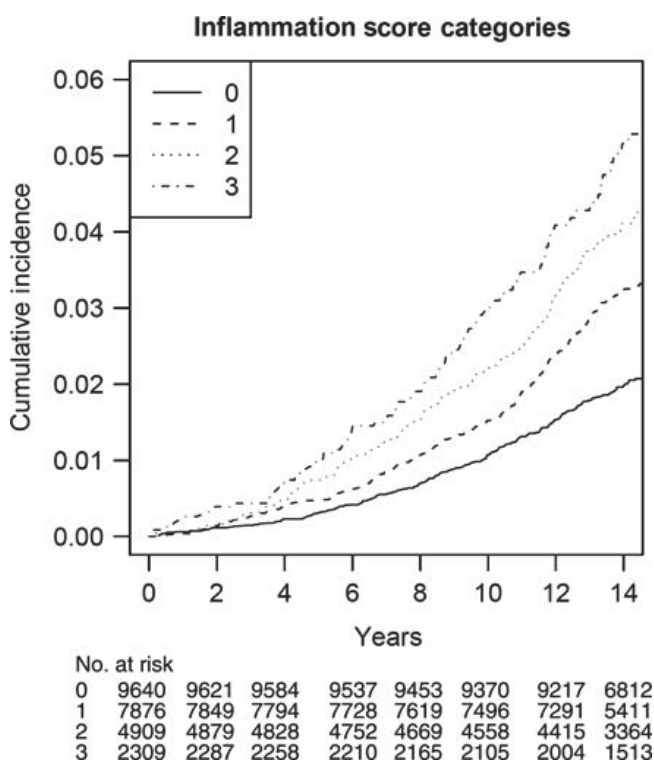


μετεγχειρητική κΜ με σχετικά ευνοϊκά αποτελέσματα.

Τέλος, λόγω του ότι η φλεγμονή συμβάλλει στη δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (remodeling) που παρατηρείται στην κΜ, και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAS) διαδραματίζει ρόλο στην κολπική αναδιαμόρφωση, ενώ η αγγειοτασίνη II είναι διαμεσολαβητής των φλεγμονωδών διεργασιών που πιθανόν να εμπλέκονται στην παθογένεση της κΜ, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντικός ρόλος των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, και πιθανόν και των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης στην αντιμετώπιση της κΜ (Shneider et al, JACC 2010, 55:2299 / Nattel S, EHJ 2005,26:2079). Σε ανασκόπηση 23 τυχαιοποιημένων μελετών, αναστολή του συστήματος RAS μείωσε την εμφάνιση κΜ κατά 33%, αν και υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες. Στην πρωτογενή πρόληψη, η αποτελεσματικότητα περιορίστηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ασθενείς με υπέρταση και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, και όχι στους μετεμφραγματίες. Στη δευτερογενή πρόληψη η αποτελεσματικότητα ήταν μεγαλύτερη σε συνδυασμό με την αντιαρρυθμική αγωγή με αμιωδαρόνη (45-63% μείωση των υποτροπών κΜ).



Εικόνα 1. Αθροιστική επίπτωση κΜ ανάλογα με το score φλεγμονής (Conen et al, EHJ 2010, doi:10.1093/eurheartj/ehq146).

Ο Ρόλος των Αντιαρρυθμικών σε Ασθενείς με Εμφυτευμένο Απινιδωτή

Van Herendael H, et al, *Europace* 2010;1:618–625

Μετάφραση-Επιμέλεια: Ιωάννης Δράγαζης, Ιωάννης Καπελάκης, Έκτωρ Άννινος
Α΄ Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Εισαγωγή

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανέδειξαν την ξεκάθαρη υπεροχή του διαφλέβιου εμφυτεύσιμου καρδιακού απινιδωτή (ICD) έναντι των αντιαρρυθμικών φαρμάκων ως πρωτογενή θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κοιλιακές αρρυθμίες καθώς και στη δευτερογενή πρόληψη. Κατά συνέπεια, η τοποθέτηση ICD είναι πλέον η θεραπεία πρώτης επιλογής στους ασθενείς με κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις αρρυθμίες.

Ωστόσο, εκείνοι οι οποίοι φέρουν απινιδωτή μπορεί να χρειαστούν συμπληρωματική αγωγή με αντιαρρυθμικά φάρμακα (ΑΑΦ) κάποια στιγμή στο μέλλον. Σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι το 16-17% των ασθενών στους οποίους έγινε εμφύτευση ICD κατέληξε τελικά να λαμβάνει συμπληρωματική αγωγή με ΑΑΦ. Στη μελέτη MADIT-II το 10% των ασθενών με ICD έλαβε αγωγή με ΑΑΦ στο τελευταίο follow-up (μέσος όρος 20 μήνες). Στη μελέτη AVID η οποία συνέκρινε τη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων με την εμφύτευση απινιδωτή, φάνηκε ότι το 18% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του ICD, έλαβαν ΑΑΦ μετά από περίοδο παρακολούθησης 135 ημερών. Δεδομένου ότι πρόκειται για ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η προσθήκη των ΑΑΦ σε ασθενείς με ICD έγινε προσπάθεια να αποφευχθεί. Επομένως, το ως άνω ποσοστό αντιπροσωπεύει πιθανότατα την ελάχιστη ανάγκη χρήσης ΑΑΦ σε συνδυασμό με ICD στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης.

Η συμπληρωματική αγωγή με ΑΑΦ μπορεί να είναι ωφέλιμη, δεν στερείται όμως ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ταυτόχρονη αγωγή με ΑΑΦ που γίνεται με σκοπό να μειωθεί η ανάγκη χρήσης του ICD εκθέτει τον ασθενή στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και σε παρεμβολές αυτών στη λειτουργία της συσκευής. Δυστυχώς είναι ελάχιστες οι τυχαιοποιημένες μελέτες με προσθήκη ΑΑΦ σε ασθενείς με ICD.

Λόγοι για τους οποίους χορηγούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα (ΑΑΦ)

Ο βασικός σκοπός των ΑΑΦ σε ασθενείς με ICD είναι η αποφυγή ενεργοποίησης της συσκευής, είτε δόκιμα, όπως σε κοιλιακές αρρυθμίες είτε αδόκιμα, όπως σε υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες. Πρακτικά, όλες οι μελέτες οι οποίες συνυπολόγισαν τον ψυχολογικό αντίκτυπο που επιφέρει ο ICD στους

ασθενείς, ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στην ποιότητα ζωής αυτών που φέρουν συσκευή και δέχονται απινίδωση συγκριτικά με όσους δεν έχουν τη συσκευή. Στη μελέτη MADIT-II η φυσική και πνευματική υγεία των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε απινίδωση, παρουσίασε σημαντικές αλλαγές, οι οποίες συσχετίστηκαν με μη-αιφνίδιο θάνατο, όχι όμως και με αιφνίδιο θάνατο.

Η μελέτη SCD-HeFT ανέδειξε ότι η ενεργοποίηση της συσκευής (πρόσφορη ή μη) σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου κυρίως εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας. Δεν είναι γνωστό εάν η πρόληψη των εκφορτίσεων με ΑΑΦ θα άλλαζε αυτή τη συσχέτιση, πάντως η παρουσία απινιδώσεων πρέπει να μας οδηγήσει στην επανεξέταση της συνολικής αντιμετώπισης των ασθενών με ICD και στη βελτιστοποίησή της. Ειδικότερα σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και σε εκείνους με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο των β-αναστολέων στις κατάλληλες δόσεις.

Όσο περισσότερο ενεργοποιείται η συσκευή τόσο πιο πολλές είναι οι εισαγωγές στο νοσοκομείο, ενώ πολλαπλές εκφορτίσεις μπορούν επίσης να εξαντλήσουν πρόωρα τη γεννήτρια. Η ελαχιστοποίηση των απινιδώσεων επομένως μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην κατανάλωση υλικών υγειονομικής περίθαλψης.

Τα ΑΑΦ προλαμβάνουν ή μειώνουν τη συχνότητα της κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT) με αποτέλεσμα να μειώνεται ο αριθμός των εκφορτίσεων. Επίσης προλαμβάνουν ή μειώνουν τις υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες μειώνοντας τις αδόκιμες εκφορτίσεις, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί πως η εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή (AF) είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας πρόκλησης κοιλιακών ταχυαρρυθμιών σε ασθενείς με ICD, σε σχέση με ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό. Επιπλέον, αναδρομικές μελέτες ανέδειξαν ότι VT ή κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) πυροδοτούνται από παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (SVT) σε περισσότερο από 10% των περιπτώσεων.

Όταν τα ΑΑΦ δεν συμβάλλουν στην πρόληψη των VTs, τότε μπορεί να αυξήσουν το μήκος κύκλου της ταχυκαρδίας όταν αυτή προκύψει. Αυτό καθιστά την αρρυθμία αιμοδυναμικώς καλύτερα ανεκτή και ευκολότερα τροποποιήσιμη με αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση (ATP), αποφεύγοντας έτσι τις εκφορτίσεις της συσκευής.

Ποιοί ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται

Ο κίνδυνος για εκφορτίσεις της συσκευής πρέπει να αξιολογείται για κάθε ασθενή εξατομικευμένα και η θεραπεία με ΑΑΦ να είναι προσαρμοσμένη σε αυτό (Πίνακας 1). Ασθενείς που έλαβαν ICD για

πρωτογενή πρόληψη παρουσιάζουν λιγότερο κίνδυνο για απινιδώσεις συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν ICD για δευτερογενή πρόληψη.

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για εκφορτίσεις του απινιδωτή

Δευτερογενής πρόληψη Κοιλιακή ταχυκαρδία ως ένδειξη εμφύτευσης Πρόσφατη πρώτη δόκιμη ενεργοποίηση Νοσηλεία για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας Νοσηλεία για στεφανιαίο επεισόδιο Κλάσμα εξώθησης <25% Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση
--

Στη μελέτη SCD-HeFT ο μέσος ετήσιος ρυθμός κατάλληλων εκφορτίσεων έφτανε το 5.1%. Στη μελέτη MADIT-II το 35% των ασθενών έλαβε τουλάχιστον μια θεραπεία (αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση-ATP και εκφόρτιση) στα τρία χρόνια μετά την εμφύτευση. Το υψηλό ποσοστό δόκιμων απινιδωτικών θεραπειών στη MADIT-II οφείλεται πιθανόν στο υψηλό ποσοστό ανίχνευσης αρρυθμιών και στο γεγονός ότι η θεραπευτική στρατηγική στη SCD-HeFT βασίστηκε αποκλειστικά σε απινίδωση. Στη MADIT-II ο κίνδυνος για ATP και απινίδωση αυξάνεται σημαντικά με την επιδείνωση της κλινικής εικόνας όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφάνισης στεφανιαίων συνδρόμων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών με κλάσμα εξώθησης (LVEF) <30%, η επιπλέον διαστρωμάτωση του LVEF δεν σχετίζεται με αύξηση των εκφορτίσεων.

Στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με VT, η δόκιμη θεραπεία φαίνεται να είναι πιο συχνή σε σχέση με τους ασθενείς με VF ως ένδειξη εμφύτευσης (75.5 έναντι 47.4% στα τρία χρόνια παρακολούθησης στην AVID). Σε προοπτική μελέτη φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για πρώτη θεραπεία (ATP και εκφόρτιση) σε ασθενείς με VT σε σχέση με VF ήταν 2.57 (1.32-5.01). Στη συγκεκριμένη μελέτη ο κίνδυνος για πρώτη ICD θεραπεία (ATP και εκφόρτιση) ήταν μεγαλύτερος όταν το κλάσμα εξώθησης ήταν <25%, ενώ το 80% των ασθενών μέσα σε ένα χρόνο δέχθηκαν κι άλλη εκφόρτιση, εφόσον δεν είχε τροποποιηθεί η αντιαρρυθμική τους αγωγή. Η επαναληπτική θεραπεία μέσω της συσκευής βρέθηκε ότι συμβαίνει νωρίτερα (66±93 ημέρες για δεύτερη θεραπεία συγκριτικά με 138±168 ημέρες για την πρώτη θεραπεία) και φαίνεται να μην είναι προβλέψιμη στη συγκεκριμένη μελέτη. Μια υπο-

ανάλυση της μελέτης SHIELD επιβεβαίωσε ότι τα υποτροπιάζοντα επεισόδια VT/VF παρατηρούνται κυρίως σε δευτερογενή πρόληψη με περισσότερο από το 50% να εμφανίζει διάστημα μικρότερο της μιας ημέρας μεταξύ των υποτροπών.

Λίγα είναι τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση εκφορτίσεων σε περιπτώσεις μη ισχαιμικής ή διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας (διαυλοπάθειες, ιδιοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή) αφού είναι μικρός ο αριθμός των συγκεκριμένων ασθενών και στις δυο τυχαιοποιημένες μελέτες. Σε μία καταγραφή που δημοσίευσε αποτελέσματα σε τέτοιον υπο-πληθυσμό, η συχνότητα χορήγησης δόκιμης θεραπείας ήταν η μισή, αν και οι επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες (VF, VT με καρδιακή συχνότητα >240/min) εμφανίζονταν εξίσου συχνά με τους ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια.

Πότε γίνεται έναρξη αγωγής με αντιαρρυθμικά φάρμακα

Βάσει των παραπάνω δεδομένων δεν συστήνεται η έναρξη ΑΑΦ με την εμφύτευση σε πρωτογενή πρόληψη, εκτός από τους β-αποκλειστές σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) ή προηγούμενο έμφραγμα. Σε δευτερογενή πρόληψη, αγωγή με ΑΑΦ άμεσα μετεπεμβατικά δικαιολογείται εάν και εφόσον ο ICD εμφυτεύθηκε μετά από πρόσφατο επεισόδιο VT. Δεδομένου ότι μια δεύτερη δόκιμη θεραπεία προκύπτει σύντομα και είναι λιγότερο προβλέψιμη, είναι λογική η λήψη ΑΑΦ μετά την πρώτη δόκιμη εκφόρτιση για συμπτωματική αρρυθμία ειδικά αν καταγράφονται αρκετά επεισόδια σε μικρό χρονικό διάστημα.

Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής εξαρτάται από τη φύση του επεισοδίου (πχ. σοβαρότητα των συμπτωμάτων, ύπαρξη VT ή VF, πολλαπλά επεισόδια, πιθανά αναστρέψιμα αίτια), από τη μορφή της θεραπείας που παρέχει η συσκευή (ATP ή εκφόρτιση) και από τον τρόπο εμφάνισης των πρόσφατων επεισοδίων. Γενικά η χορήγηση ΑΑΦ θα πρέπει να εφαρμόζεται το συντομότερο σε πολλαπλά επεισόδια συμπτωματικής VT που δεν ανταποκρίνεται σε ATP ελλείψει αναστρέψιμων αιτιών (απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, ισχαιμία, αλκοόλ). Πριν την έναρξη αντιαρρυθμικής αγωγής πρέπει να δοκιμάζεται τροποποίηση των ρυθμίσεων της αντιταχυκαρδιακής βηματοδότησης. Εξαιτίας της εμφάνισης των επεισοδίων κατά ώσεις, δεν είναι αναγκαίο να ξεκινάμε θεραπεία με ΑΑΦ σε ασθενείς που εμφάνισαν VT ή VF αρκετό καιρό πριν και έχουν σταθεροποιηθεί..

Καθώς η SVT ίσως οδηγήσει σε αδόκιμη ενεργοποίηση της συσκευής ή μπορεί να προκαλέσει VT και συνακόλουθη δόκιμη ενεργοποίηση, η αντιαρρυθμική θεραπεία μπορεί να φανεί χρήσιμη εάν ο επαναπρογραμματισμός της συσκευής ή οι

προσπάθειες για ρύθμιση της συχνότητας αποδειχθούν ανεπαρκείς.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα τα οποία μειώνουν τη συχνότητα απινιδωτικής θεραπείας

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ I

Η μελέτη CAST συνέκρινε φάρμακα της ομάδας IC με placebo σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με LVEF <40% (LVEF ≤ 55% εντός 90 ημερών από το έμφραγμα) προκειμένου να κατασταλούν οι πρώιμες μετεκπολώσεις των κοιλιών. Αύξηση της θνησιμότητας παρουσιάστηκε σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φάρμακα της ομάδας IC συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν placebo λόγω αρρυθμικού ή μη αρρυθμικού θανάτου. Πρώιμες, αρχικές μελέτες πριν τη χρήση των απινιδωτών ανέδειξαν υπεροχή της αμιωδαρόνης και της σοταλόλης έναντι άλλων φαρμάκων της ομάδας I μετά από VT/VF στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης. Κατά συνέπεια, μονοθεραπεία με φάρμακα της ομάδας I για την πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών φαίνεται να μην είναι ούτε ασφαλής ούτε αποτελεσματική.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ II

Σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και σε εκείνους με καρδιακή ανεπάρκεια, οι β-αναστολείς είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αγωγής. Αν και δεν υπάρχουν ακόμα ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τη δράση των β-αναστολέων με placebo σε ασθενείς με ICD, αποδείχτηκε ότι οι β-αναστολείς ελαττώνουν τις αρρυθμίες και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε αυτόν τον πληθυσμό. Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι σε μετεμφραγματίες οι β-αναστολείς δρουν περισσότερο στην πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου παρά συμβάλλουν στη μείωση της ολικής θνησιμότητας. Στη μελέτη Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) II η βισοπρολόλη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, εμφάνισε μείωση στην ολική θνησιμότητα κατά 34% (p<0.0001) και στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο κατά 44% (p=0.0011). Οι β-αναστολείς είναι επίσης θεραπεία εκλογής για συγκεκριμένες διαυλοπάθειες (συγγενές σύνδρομο μακρού QT τύπου I και κατεχολαμινεργική πολύμορφη VT).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ III

Η σοταλόλη δρα ως β-αναστολέας σε χαμηλές δόσεις ενώ η αντιαρρυθμική της δράση εμφανίζεται σε μεγαλύτερη δοσολογία. Σε διπλή τυφλή μελέτη, συνολικά 302 ασθενείς με ICD στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης έλαβαν σοταλόλη (160-320 mg) ή placebo. Το 34% από την ομάδα των ασθενών με σοταλόλη και το 54% με placebo εμφάνισαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο που ήταν ο θάνατος

από οποιαδήποτε αιτία ή η πρώτη ενεργοποίηση του απινιδωτή για οποιοδήποτε λόγο εντός ενός έτους παρακολούθησης (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 48%, $p < 0.001$). Σημειώνεται ότι σε αυτή τη μελέτη η χρήση β-αναστολέων ήταν μικρότερη της ενδεδειγμένης (37% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 23% σε εκείνη της σοταλόλης).

Η *αμιωδαρόνη* συνδυάζει αντιαρρυθμική δράση των ομάδων I, II, III και IV. Η αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στην πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχει αποδειχτεί πριν ακόμα από την εφαρμογή των ICDs. Σε μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών αποδείχτηκε ότι η αμιωδαρόνη μειώνει την συνολική θνησιμότητα κατά 10-19%. Η μείωση του κινδύνου ήταν παρόμοια μετά από έμφραγμα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή ανακοπή. Η δόση συντήρησης της αμιωδαρόνης στις μελέτες ποικίλλει από 200 mg έως 400 mg την ημέρα. Η μελέτη European Amiodarone Myocardial Infarction trial (EMIAT) και η μελέτη Canadian Amiodarone Myocardial Infarction trial (CAMIAT) αξιολόγησαν την αμιωδαρόνη σε ασθενείς μετά από έμφραγμα. Ο καρδιακός θάνατος, ο αρρυθμικός θάνατος και η αναταχθείσα ανακοπή ήταν σημαντικά χαμηλότερα ($p = 0.05$ και $p = 0.03$ αντίστοιχα) στους ασθενείς υπό β-αναστολείς και αμιωδαρόνη συγκριτικά με όσους δεν λάμβαναν β-αναστολείς, με ή χωρίς αμιωδαρόνη.

Η μελέτη OPTIC (Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients), ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την αμιωδαρόνη (200 mg) και έναν β-αναστολέα με σοταλόλη (240 mg, δόση προσαρμοσμένη στη νεφρική λειτουργία) μόνη της ή β-αναστολέα (βισοπρολόλη 10 mg ή ισοδύναμο) σε 412 ασθενείς στους οποίους τέθηκε διπλοεστιακός ICD λόγω προκλητής ή αυτόματης VT ή VF και με $LVEF \leq 40\%$ ή συγκοπή. Όλοι οι απινιδωτές προγραμματίστηκαν ώστε να αποφεύγονται οι απινιδώσεις (ATP έως 222 bpm, ενεργοποίηση αλγορίθμων αναγνώρισης υπερκοιλιακών αρρυθμιών). Κατά τον πρώτο χρόνο της παρακολούθησης δόθηκαν απινιδώσεις (δόκιμες και μη) σε 41 ασθενείς (38.5%) που λάμβαναν μόνο β-αποκλειστές, σε 26 (24.3%) που λάμβαναν μόνο σοταλόλη και σε 12 (10.3%) που λάμβαναν αμιωδαρόνη και β-αποκλειστές. Ο συνδυασμός αμιωδαρόνης και β-αποκλειστή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο οποιασδήποτε εκφόρτισης, σε σύγκριση με χορήγηση μόνο β-αποκλειστή (hazard ratio-HR, 0.27; 95% CI, 0.14–0.52; $p < 0.001$) ή μόνο σοταλόλης (HR, 0.43; 95% CI, 0.22–0.85; $p = 0.02$). Υπήρχε η τάση για τη σοταλόλη να μειώνει τις εκφορτίσεις σε σχέση με τους β-αποκλειστές (HR, 0.61; 95% CI, 0.37–1.01; $p = 0.055$). Η συχνότητα διακοπής της

φαρμακευτικής αγωγής κατά το πρώτο έτος ήταν 18.2% για την αμιωδαρόνη, 23.5% για τη σοταλόλη και 5.3% για τους β-αποκλειστές.

Η *δοφετιλίδη* είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του I_{Kr} ρεύματος καλίου. Το φάρμακο είναι προς το παρόν διαθέσιμο μόνο στη Β. Αμερική. Παρόλο που καμία μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ICD, μία διπλή τυφλή μελέτη διασταύρωσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια και εμμένουσα VT πριν την εμφάνιση των ICDs, έδειξε ισοδύναμη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη εμφάνισης αρρυθμιών και αρρυθμιολογικού θανάτου κατά το πρώτο έτος της παρακολούθησης για τη δοφετιλίδη και τη σοταλόλη με τη διαφορά ότι η πρώτη ήταν καλύτερα ανεκτή.

Η *αζιμιλίδη* είναι προς το παρόν ένα προς διερεύνηση αντιαρρυθμικό φάρμακο, που αποκλείει τους διαύλους καλίου I_{Kr} και I_{Ks} . Στη μελέτη SHIELD (Shock Inhibition Evaluation with Azimilide) η αζιμιλίδη μείωσε σημαντικά την επανεμφάνιση της VT/VF που τερματίστηκε με εκφόρτιση ή ATP σε ασθενείς με ICD, σε σύγκριση με placebo, με σχετικό κίνδυνο μείωσης 57% ($p = 0.0006$) και 47% ($p = 0.0053$) σε δόσεις 75 και 125 mg αντίστοιχα, κατά τον πρώτο χρόνο της παρακολούθησης (58% από τους 214 ασθενείς σε placebo παρουσίασαν 1459 επεισόδια σε σύγκριση με τα 665 επεισόδια στο 52% των 220 ασθενών υπο αζιμιλίδη 75 mg και των 737 επεισοδίων στο 50% των 199 ασθενών, που λάμβαναν αζιμιλίδη 125 mg).

Νέες εναλλακτικές θεραπείες

Η *δρονεδαρώνη* είναι παράγωγο της αμιωδαρόνης με παρόμοιο ηλεκτροφαρμακολογικό προφίλ, αλλά χωρίς ιώδιο ώστε να εξαλειφθούν οι σχετιζόμενες με το ιώδιο ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μελέτη ATHENA έδειξε λιγότερες νοσηλείες καρδιακής αιτιολογίας ή θανάτους σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (κΜ) που λάμβαναν αγωγή με δρονεδαρώνη σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν placebo. Εντούτοις, η μελέτη ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease) διακόπηκε πρόωρα εξαιτίας αυξημένης θνητότητας στην ομάδα της δρονεδαρώνης. Στη μελέτη αυτή ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες και λάμβαναν 400 mg δρονεδαρώνης δις ημερησίως ή placebo. Η δρονεδαρώνη δεν έχει ελεγχθεί ειδικά για κοιλιακή ταχυκαρδία.

Η *σελιβαρόνη* είναι ένα φάρμακο με παρόμοιες ηλεκτροφαρμακολογικές ιδιότητες με τη δρονεδαρώνη. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη πρόκειται να αρχίσει προσεχώς με σκοπό να αξιολογήσει την

αποτελεσματικότητα του καινούργιου αυτού φαρμάκου στην αποτροπή της παρέμβασης του ICD και στη μείωση των θανάτων σε ασθενείς που φέρουν ICD με $LVEF \leq 40\%$ και έχουν τουλάχιστον μία δόκιμη εκφόρτιση του ICD ή εμφύτευση ICD για δευτερογενή πρόληψη κατά τον τελευταίο μήνα.

Συνδυασμένη θεραπεία

Θεωρητικά ο συνδυασμός ενός φαρμάκου κατηγορίας I (με εξαίρεση την κατηγορία IC) και δοφετιλίδης μπορεί να έχει συγκρίσιμη δράση με την προσθήκη αμιωδαρόνης στη θεραπεία με β-αποκλειστές. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη μελέτη που να συγκρίνει αυτά τα θεραπευτικά σχήματα. Σε ορισμένες μελέτες φαίνεται να υπάρχει όφελος από το συνδυασμό μεξιλετίνης – αμιωδαρόνης και προκαϊναμίδης ή κινιδίνης μαζί με σοταλόλη. Στην περίπτωση που η μεξιλετίνη, η προκαϊναμίδα ή η κινιδίνη συνδυάζονται με αμιωδαρόνη, η δόση τους πρέπει να μειώνεται ώστε να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ποιο αντιαρρυθμικό φάρμακο να επιλέξουμε;

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα συνιστούμε να αντιμετωπίζονται όλοι οι ασθενείς με δομική νόσο της καρδιάς με β-αποκλειστές κατά την εμφύτευση του απινιδωτή. Εάν ο ασθενής εμφανίσει υποτροπή συμπτωματικής VT ή VF ή εκφόρτιση, η προσθήκη αμιωδαρόνης μαζί με β-αποκλειστές, με δόση συντήρησης τα 200 mg άπαξ ημερησίως, πρέπει να συζητηθεί. Εάν η αρρυθμία σταθεροποιηθεί με μικρές δόσεις αμιωδαρόνης, η διακοπή της μπορεί να επιχειρηθεί μετά το ένα έτος χορήγησης. Εάν όμως παρουσιάζεται σημαντική επανεμφάνιση της αρρυθμίας με μικρές δόσεις αμιωδαρόνης πρέπει να γίνει αύξηση της ημερήσιας δόσης συντήρησης στα 300 ή και τα 400 mg (άπαξ ημερησίως). Επί σταθεροποίησής της αρρυθμίας με τις υψηλές δόσεις αμιωδαρόνης, μειώνουμε τη δόση στα 200 mg άπαξ ημερησίως μετά από 6 μήνες και προσθέτουμε ένα αντιαρρυθμικό ομάδας I. Σε περίπτωση μη ικανοποιητικού ελέγχου της αρρυθμίας με β-αποκλειστή και υψηλές δόσεις αμιωδαρόνης πρέπει να γίνει σκέψη για κατάλυση με υψίσυχνο ρεύμα. Σε περίπτωση που προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από την αμιωδαρόνη την αντικαθιστούμε με δοφετιλίδη, μαζί με ένα αντιαρρυθμικό ομάδας I ή ως μονοθεραπεία. Στο σημείο αυτό η σοταλόλη είναι μια εύλογη εναλλακτική θεραπεία, αν και απαιτούνται σχετικά μεγάλες δόσεις για να επιτευχθεί παρόμοιο αποτέλεσμα με τα αντιαρρυθμικά φάρμακα της ομάδας III και είναι πιθανόν να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες και κυρίως αίσθημα κόπωσης. Επιπλέον η χρήση της σοταλόλης μπορεί να περιπλέξει τη συγχωρήγηση των β-αποκλειστών, οι

οποίοι έχουν φανεί να έχουν σαφώς ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο.

Σε ασθενείς με διαυλοπάθειες και απουσία δομικής νόσου η αντιαρρυθμική αγωγή πρέπει να στοχεύει στο συγκεκριμένο για τον κάθε ασθενή υποκείμενο σύνδρομο.

Μη φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές

Καμία καλώς οργανωμένη μελέτη δεν έχει δημοσιευθεί που να συγκρίνει την κατάλυση με ρεύμα της VT σε σχέση με την αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση του αριθμού των εκφορτίσεων σε ασθενείς με ICD. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την εμφύτευση ICD μαζί με κατάλυση σε σχέση με την εμφύτευση ICD μόνο, για δευτερογενή πρόληψη, σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η μελέτη SMASH-VT συμπεριέλαβε ασθενείς με ιστορικό VT ή VF, οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιαρρυθμική αγωγή. Στη μελέτη αυτή η προφυλακτική κατάλυση με ρεύμα μείωσε τις εκφορτίσεις του ICD από 31% στο 9% σε μία μέση περίοδο παρακολούθησης 22.5 ± 5 μηνών ($p=0.003$) καθώς και τις VT από 33% σε 12% ($p=0.007$). Σημαντικές επιπλοκές από την κατάλυση (περικαρδιακή συλλογή, επιδείνωση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) προέκυψε στο 5% των ασθενών. Η θνητότητα εντός 30 ημερών από την κατάλυση ήταν μηδενική. Η μελέτη VTACH συμπεριέλαβε ασθενείς με ιστορικό σταθερής VT. Στη μελέτη αυτή ο αριθμός των δόκιμων εκφορτίσεων του ICD ανά ασθενή ανά έτος ήταν επίσης μικρότερος στην ομάδα με την κατάλυση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.013$). Το 38% των ασθενών στην ομάδα της κατάλυσης ανέπτυξαν σημαντικές επιπλοκές (δύο επεμβάσεις διακόπηκαν πρόωρα λόγω παροδικής ισχαιμικής αιτιολογίας ανάσπασης του ST διαστήματος στον ένα ασθενή και λόγω παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στο δεύτερο ασθενή). Και πάλι κανένας θάνατος δεν προέκυψε εντός των 30 ημερών μετά την επέμβαση.

Αν και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αφήνουν υποσχέσεις, παραμένει ασαφές το κατά πόσο τα αποτελέσματα της ηλεκτρικής κατάλυσης θα είναι παρόμοια και σε μη ισχαιμικούς ασθενείς ή και σε μη εξειδικευμένα κέντρα. Για το λόγο αυτό η κατάλυση με υψίσυχνο ρεύμα δε συνιστάται ως πρώτη γραμμής θεραπεία. Ωστόσο, σε περιπτώσεις ηλεκτρικής θύελλας, ανθεκτικής στα αντιαρρυθμικά φάρμακα, η κατάλυση της VT πρέπει να εξετάζεται.

Ηλεκτρική θύελλα

Η ηλεκτρική θύελλα (ΗΘ) ορίζεται ως επαναλαμβανόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή που οδηγεί σε τρεις ή περισσότερες

ενεργοποιήσεις της συσκευής μέσα σε ένα 24ωρο. Το 10-30% των ασθενών που υποβάλλονται σε εμφύτευση ICD για δευτερογενή πρόληψη θα παρουσιάσουν ΗΘ σε κάποιο σημείο κατά την παρακολούθηση. Η πλειονότητα αυτών οφείλεται σε VT. Γενικά, η ΗΘ προκύπτει αρκετούς μήνες μετά την εμφύτευση του ICD και οδηγεί σε σημαντική αύξηση των νοσηλειών σε σύγκριση με την μεμονωμένη VT/VF. Τα δεδομένα που αφορούν στην επίπτωση της ΗΘ στη θνητότητα είναι αντικρουόμενα.

Τόσο η αντιμετώπιση στην οξεία φάση όσο και η πρόληψη μπορεί να επιτευχθούν με αντιαρρυθμικά φάρμακα. Στη μελέτη SHIELD η αξιμιλίδη μείωσε τον κίνδυνο υποτροπών ΗΘ κατά 55% (HR, 0.45, 95% CI, 0.23–0.87, $p=0.018$) σε σχέση με το placebo. Αν προκύψει ΗΘ μπορεί να τερματιστεί με ενδοφλέβια χορήγηση β-αποκλειστή και αμιωδαρόνης (bolus 150-300 mg/1h και 1-1.2g/24ωρο). Και οι δύο οι θεραπείες μπορεί να είναι αποτελεσματικές ακόμα και αν οι ασθενείς λαμβάνουν β-αποκλειστές ή αμιωδαρόνη χρονίως. Η αιτιολογία της ΗΘ δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά αναστρέψιμες αιτίες όπως η ισχαιμία, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού και η φαρμακευτικώς προκληθείσα προαρρυθμία είναι πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες. Αν βρεθούν αναστρέψιμες αιτίες πρέπει να γίνει προσπάθεια επιδιόρθωσής τους. Αν δεν βρεθούν προφανή αίτια, η ΗΘ πρέπει να οδηγήσει σε έναρξη ή βελτιστοποίηση της χρόνιας αντιαρρυθμικής αγωγής.

Αλληλεπίδραση συσκευών και φαρμάκων

Πριν από την έναρξη ΑΑΦ σε ασθενείς με ICD είναι σημαντικό να αναγνωριστούν πιθανές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη συσκευή και την φαρμακευτική αγωγή. Τα ΑΑΦ μπορεί να επιτείνουν τη χρήση της συσκευής, αλλά και να εμπλακούν στην αναγνώριση και θεραπεία της κοιλιακής αρρυθμίας. (Πίνακας 2)

Τα περισσότερα από τα ΑΑΦ θα αυξήσουν το μήκος του κύκλου της VT. Εάν η συχνότητα της VT επιβραδυνθεί περισσότερο από το αναμενόμενο μπορεί να πέσει κάτω από το κατώτερο όριο ανίχνευσης του απινιδωτή και να διαφύγει της αντιμετώπισης από τη συσκευή. Η επιβράδυνση της αγωγής προκαλείται από τον αποκλεισμό των διαύλων Na^+ . Ως εκ τούτου, μια μεγάλη αύξηση στο μήκος κύκλου της VT θα προκληθεί πρωτίστως από τα ΑΑΦ της κατηγορίας I κατά Vaughan Williams. Τυπικά το μήκος κύκλου της VT δε θα επηρεαστεί σημαντικά από τα φάρμακα της τάξης III με την εξαίρεση της αμιωδαρόνης λόγω της ομάδας I δράσης της. Η αμιωδαρόνη μπορεί να επιμηκύνει το μήκος κύκλου

έως 20%. Από την άλλη, η μείωση της συχνότητας της VT μπορεί να την κάνει αιμοδυναμικά καλύτερα

Πίνακας 2: Δυναμικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-συσκευής

Αύξηση του μήκους κύκλου της ταχυκαρδίας που οδηγεί σε δυσκολία αναγνώρισης της κοιλιακής ταχυκαρδίας
Αύξηση του ουδού βηματοδότησης ιδίως σε περιπτώσεις ταχείας βηματοδότησης
Αύξηση του ουδού απινιδώσης
Αύξηση της κοιλιακής βηματοδότησης εξαιτίας επίδρασης στη λειτουργία του φλεβοκόμβου και κΚ κόμβου
Αυξημένη συχνότητα ενεργοποιήσεων λόγω προαρρυθμικής δράσης ή λανθασμένης διάγνωσης των αρρυθμιών

ανεκτή και ένα μεγαλύτερο μήκος κύκλου καθιστά γενικά την αρρυθμία πιο διορθώσιμη με ATP.

Τα ΑΑΦ μπορεί να παρέμβουν στον ουδό της κοιλιακής βηματοδότησης. Η φλεκαϊνίδη (ομάδα IC), η προπαφαινόνη (ομάδα IC) και η αμιωδαρόνη έχουν βρεθεί να αυξάνουν τον ουδό βηματοδότησης. Τα δημοσιευμένα δεδομένα για την κινιδίνη (ομάδα IA), την προκαϊναμίδη (ομάδα IA) και τη λιδοκαΐνη (ομάδα IB) είναι ασαφή, ενώ η αξιμιλίδη και οι β-αποκλειστές δεν έχουν σημαντική επίδραση στον ουδό της βηματοδότησης. Ανεξάρτητα από τα ΑΑΦ ο ουδός βηματοδότησης αυξάνει σε υψηλότερη συχνότητα βηματοδότησης. Αυτό το φαινόμενο επιτείνεται περαιτέρω με τη χρήση κάποιων φαρμάκων (ιδίως της ομάδας IC). Επομένως οι ουδοί πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως μετά από αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή και οι τιμές του ρεύματος εξόδου του βηματοδότη κατά τη διάρκεια της ATP πρέπει να προγραμματίζονται τουλάχιστον 4 με 5 φορές υψηλότερα από τον ουδό βηματοδότησης, όπως αυτός καθορίζεται σε πιο βραδεία βηματοδότηση.

Τα ΑΑΦ εν δυνάμει αλλάζουν τον ουδό απινιδώσης (DFT, defibrillation threshold). Ο DFT ορίζεται ως η ελάχιστη ποσότητα ενέργειας που απαιτείται ώστε με αξιοπιστία να μετατραπεί μια κοιλιακή μαρμαρυγή σε υπερκοιλιακό ρυθμό. Τα δεδομένα που αφορούν στην επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας IA και IC στον DFT βρίσκονται σε ασυμφωνία μεταξύ τους. Η δοφετιλίδη, φάρμακο κατηγορίας III, μειώνει τον DFT και η αξιμιλίδη δεν επηρεάζει τον DFT. Στη μελέτη OPTIC οι DFTs μετρήθηκαν στους διάφορους υποπληθυσμούς ασθενών. Τόσο σ' αυτόν των β-αποκλειστών όσο και σ' αυτόν της σοταλόλης μειώθηκαν ελαφρώς. Στην

ομάδα της αμιοδαρόνης ο DFT αυξήθηκε από 8.53 ± 4.29 σε 9.82 ± 5.84 ($p=0.091$). Παρόλα αυτά, υπήρχαν σημαντικές ατομικές διαφορές τόσο με την αμιοδαρόνη όσο και με τη σοταλόλη.

Επομένως, μετά την έναρξη αγωγής με φάρμακα ομάδας I ενδείκνυται νέος έλεγχος του DFT. Με βάση τα δεδομένα από τη μελέτη OPTIC, δεν φαίνεται να χρειάζεται ο έλεγχος αυτός μετά από την έναρξη χορήγησης αμιοδαρόνης.

Τα ΑΑΦ μπορούν να καταστείλουν τον φλεβόκομβο και να τροποποιήσουν την κολποκοιλιακή αγωγή οδηγώντας σε αύξηση ανάγκης για βηματοδότηση. Αυτό μπορεί να εξαντλήσει τη γεννήτρια πρόωρα και μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο βηματοδότη ή σε περαιτέρω ελάττωση του κλάσματος εξώθησης. Επομένως, μετά την έναρξη ΑΑΦ, οι παράμετροι του βηματοδότη πρέπει να επανεκτιμηθούν με σκοπό την ελαχιστοποίηση του φαινομένου αυτού.

Τέλος, τα ΑΑΦ είναι εν δυνάμει προαρρυθμικά και ως εκ τούτου μπορούν να προκαλέσουν πιο συχνές αρρυθμίες με αποτέλεσμα πιο συχνή χρήση του ICD. Τα φάρμακα της ομάδας III μπορούν να προκαλέσουν παράταση του QT και torsade de pointes. Ο κίνδυνος προαρρυθμίας διαφέρει ανάμεσα στα φάρμακα ομάδας III. Η αμιοδαρόνη και η αζιμιλίδη συσχετίζονται με πολύ μικρότερο κίνδυνο για torsade de pointes απ' ό,τι η δοφετιλίδη και η σοταλόλη. Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστεί για την ανάπτυξη torsade de pointes, συμπεριλαμβανομένων του γυναικείου φύλου, της παράτασης του QT, της ταυτόχρονης θεραπείας με άλλους παράγοντες που επιμηκύνουν το QT, της υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας, της βραδυκαρδίας, της δομικής βλάβης της καρδιάς (συμπεριλαμβανομένης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας), και της νεφρικής ανεπάρκειας στην περίπτωση της σοταλόλης και της δοφετιλίδης.

Οι παράγοντες που ανήκουν στην ομάδα I και επιπλέον η αμιοδαρόνη μειώνουν την ταχύτητα της κολπικής αγωγής και μπορούν κατά συνέπεια να οργανώσουν την κολπική μαρμαρυγή σε πτερυγισμό με το ενδεχόμενο για γρήγορη και πιθανώς 1:1 κολποκοιλιακή αγωγή, οδηγώντας έτσι σε ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Αυτό μπορεί να παρερμηνευτεί από το κύκλωμα του ICD και να οδηγήσει σε αδόκιμη εκφόρτιση. Λόγω της μείωσης της ενδοκοιλιακής αγωγής, οι παράγοντες ομάδας I αυξάνουν επίσης τη διάρκεια του QRS και τη διάρκεια των ηλεκτρογραμμάτων που ανιχνεύει η συσκευή, ιδιαίτερα σε υψηλότερες συχνότητες. Κατά τη διάρκεια της SVT με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, αυτό το φαινόμενο μπορεί να προκαλέσει αδόκιμη θεραπεία. Τέλος, η εκσεσημασμένη επιμήκυνση του QT διαστήματος με

τη χρήση των αντιαρρυθμικών ομάδας III μπορεί να οδηγήσει σε υπερανίχνευση των T (T-wave oversensing) και λανθασμένη αναγνώριση διπλάσιας κοιλιακής συχνότητας που θα πυροδοτήσει αδόκιμη ενεργοποίηση του απινιδωτή.

Συμπεράσματα

Παρόλο που η εμφύτευση ICD θα έπρεπε να ήταν η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή κοιλιακής αρρυθμίας, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών θα χρειαστούν επιπρόσθετη θεραπεία με ΑΑΦ κατά την παρακολούθησή τους. Ο κύριος λόγος για την έναρξη των ΑΑΦ θα πρέπει να είναι η αποφυγή των αδόκιμων εκφορτίσεων από τη συσκευή. Θεραπεία πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά από δόκιμη θεραπεία από τη συσκευή. Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, ένας συνδυασμός με β-αποκλειστές και αμιοδαρόνη θα πρέπει να είναι η θεραπεία εκλογής. Αν ο ασθενής σταθεροποιηθεί με αυτή την αγωγή, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης της αμιοδαρόνης, μετά όμως από αρκετούς μήνες, καθώς οι παρενέργειές της συσχετίζονται με αθροιστικά υψηλές δόσεις του φαρμάκου. Εάν προκύψουν ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να γίνει σκέψη για τροποποίηση σε συνδυασμό β-αποκλειστή και δοφετιλίδης ή σοταλόλης με ή χωρίς ένα αντιαρρυθμικό ομάδας I. Νέα ΑΑΦ μπορεί να αποδειχθούν αποτελεσματικά στο προσεχές μέλλον, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν η θεραπεία με ΑΑΦ ξεκινήσει, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και συσκευής πρέπει να αναγνωρίζεται και να αναμένεται.

Ηλεκτροφυσιολογικά - Βηματοδοτικά Νέα

*Αντώνης Σ. Μανώλης, Σπύρος Κουλούρης,
Σωκράτης Παστρομάς, Έκτωρ Άννινος*

Το Πανευρωπαϊκό Συνέδριο της ESC θα πραγματοποιηθεί στη Στοκχόλμη από 28/08/2010–01/09/2010

Το επεμβατικό συνέδριο TCT θα γίνει στην Washington στις 21-25/9/10

Το Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο της EKE (HCS) θα γίνει στην Αθήνα στις 21-23/10/2010

Το συνέδριο της AHA θα γίνει στο Chicago στις 13-17/11/2010

Το συνέδριο του ACC θα γίνει στη New Orleans στις 3-5/4/2011

Το συνέδριο της HRS θα γίνει στο San Francisco στις 4-7/5/2011