



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Δ/ντής: Δ. Α. Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ
ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Ιωάννης Ν. Βακάλης
Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2001

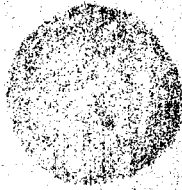


ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000345817





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Δ. Α. Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ
ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ**

Ιωάννης Μ. Βακόλης
Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2001





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Δ/ντής: Δ. Α. Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ
ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Ιωάννης Ν. Βακάλης
Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2001



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (N 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2).



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δημήτριος Σιδεράς

Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΜΕΛΗ

Ιωάννης Γουδέβενος

Αναπληρωτής Καθηγητής
Καρδιολογίας-Παθολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αγαθοκλής Τσατσούλης

Αναπληρωτής Καθηγητής
Ενδοκρινολογίας-Παθολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Σιδεράς:	Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κων/νος Σιαμόπουλος:	Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μωυσής Ελισάφ:	Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννης Γουδέβενος:	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας-Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αγαθοκλής Τσατσούλης	Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας-Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννης Ιωαννίδης:	Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Λάμπρος Μιχάλης:	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Στους γονείς μου

Στη γυναίκα μου

Στα παιδιά μου

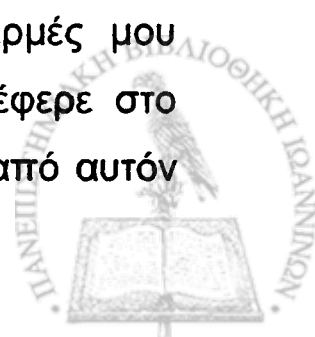


ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι μια αρρυθμία με σπουδαίο ιατρικό και κοινωνικό αντίκτυπο. Η μεγάλη επίπτωσή της, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών, η συνύπαρξη της με το σύνολο σχεδόν των καρδιακών παθήσεων ή με εξωκαρδιακές παθήσεις, η χρήση σε αυτή των περισσότερων αντιαρρυθμικών φαρμάκων και οι αντικρουόμενες απόψεις γύρω από τη θεραπευτική αντιμετώπισή της τη διατηρούν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος της ιατρικής κοινότητας.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή γενικά χωρίζεται σε παροξυσμική και χρόνια μορφή. Αν και αποτελεί την πιο κοινή εμμένουσα αρρυθμία στην καθημερινή κλινική πράξη, εν τούτοις οι πληροφορίες γύρω από την επίπτωση και τον επιπολασμό της στο γενικό πληθυσμό είναι μάλλον λίγες. Ακόμα πιο ελάχιστες είναι οι γνώσεις γύρω από την επιδημιολογία της παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής. Οι σχετικές αναφορές στην βιβλιογραφία πρακτικά περιορίζονται στην μελέτη του Framingham που όμως μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική άλλων φυλών ή εθνοτήτων. Η γνώση περισσότερων επιδημιολογικών χαρακτηριστικών για την παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή είναι και ο σκοπός που εκπονήθηκε η παρούσα διατριβή.

Το υλικό της μελέτης συλλέχθηκε κυρίως κατά τα χρόνια της ειδίκευσής μου στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (Διευθυντής ο καθηγητής Δ. Σιδεράς). Στο σημείο αυτό θα ήθελα να του εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες όχι μόνο για την βοήθεια που μου προσέφερε στο συγκεκριμένο θέμα, αλλά και για όσα πολύτιμα έμαθα από αυτόν



στην πεντάχρονη παραμονή μου στην κλινική. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον αναπληρωτή καθηγητή κ Ιωάννη Γουδέβενο όχι μόνο γιατί μου παρέδωσε το πρώτο υλικό της μελέτης αλλά και για το προσωπικό του ενδιαφέρον, την εργασία, τη φροντίδα και τους κόπους του σε όλες τις φάσεις της διατριβής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον αναπληρωτή καθηγητή κ Αγαθοκλή Τσατσούλη για την συμπαράστασή του σε όλη μου αυτήν την προσπάθεια.

Θα ήταν παράλειψή μου αν δεν ευχαριστούσα και όλους εκείνους τους συναδέλφους που με βοήθησαν στη συλλογή των περιστατικών που αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης μου. Μια εργασία σαν την παρούσα διατριβή δύσκολα θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς τη συγκέντρωση των περιστατικών που χωρίς να λογαριάσουν κόπο νέοι αλλά και παλιότεροι συνάδελφοι μου δώσανε.

Τελειώνοντας αυτόν τον πρόλογο θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου για την αγάπη της και την αμέριστη συμπαράστασή της σ' αυτήν την προσπάθεια και την αδελφή μου για την συμβολή της στην καλή εμφάνιση αυτής της διατριβής. Η επιμέλεια της διατριβής ανήκει στον φιλόλογο καθηγητή κ. Γ. Β. Τον ευχαριστώ πολύ για το χρόνο που διέθεσε και ελπίζω να μην παρέλιστα κάτι από τις διορθώσεις του.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο : ΟΡΙΣΜΟΙ-ΑΙΤΙΑ –ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
2.ΟΡΙΣΜΟΙ- ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	5
3. ΑΙΤΙΕΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	9
4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ	13
5. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ –ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	16
6. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	17
7. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	
1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	19
2. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	21
3. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΤΑΞΗ	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο : ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	29
2. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	30
3. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΡΟΔΙΕΓΕΡΣΗΣ	32
4. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ	33
4.1 ΑΝΑΤΑΞΗ	33
4.1.α ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ	
4.1.β ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ	
4.1.γ ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	
4.2 ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	37
5. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	40
6. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	42
7. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΜΕΤΑ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο : ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ	
1. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	45
2. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	46
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	49



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ	55
2. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ	55
2.1 Πληθυσμός και περιοχή μελέτης	
2.2 Σχεδιασμός της μελέτης	
2.3 Ορισμοί	
2.4 Διαλαθόντα δεδομένα	
2.5 Στατιστική ανάλυση	
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	61
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	73
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	79
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	81
7. SUMMARY	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	85



ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

KM Κολπική Μαρμαρυγή

ΗΚΓ Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΑΕΕ Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο

BMI Δείκτης βάρους σώματος

ΤΕΕ Διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

WPW Σύνδρομο προδιέγερσης

ASA Ασπιρίνη

FDA Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η πιο κοινή εμμένουσα αρρυθμία στην καθημερινή κλινική πράξη και συνεχίζει να παραμένει στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος των γιατρών. Είναι χαρακτηριστικό ότι στο 20ό ετήσιο επιστημονικό συνέδριο της Αμερικάνικης Εταιρείας Βηματοδότησης και Ηλεκτροφυσιολογίας το 1999, 197 περιλήψεις, το $\frac{1}{4}$ (23,8%) δηλαδή από το σύνολο των 826 περιλήψεων που παρουσιάστηκαν είχαν σχέση με την ΚΜ. Ο τρόπος παρουσίασης της ΚΜ ποικίλλει σημαντικά. Άλλοι ασθενείς παρουσιάζονται με χρόνια, σχετικά σταθερή μορφή, άλλοι με γρήγορη κοιλιακή μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης και άλλοι με υποτροπιάζοντα επεισόδια. Γενικά η κοιλιακή μαρμαρυγή διακρίνεται σε παροξυσμική και εμμένουσα ή χρόνια μορφή. Αν και είναι τόσο κοινή αρρυθμία, οι πληροφορίες γύρω από την επίπτωση και τον επιπολασμό της στο γενικό πληθυσμό είναι μάλλον ανεπαρκείς. Αντίθετα, οι πληροφορίες από κλινικούς πληθυσμούς τείνουν να αλλοιώσουν τα πραγματικά δεδομένα. Η καλύτερη πηγή δεδομένων γύρω από την επιδημιολογία της κοιλιακής μαρμαρυγής είναι οι αναφορές από τη μελέτη του Framingham, που όμως μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές άλλων εθνών ή φυλών ανά την υφήλιο.

Ειδικά οι γνώσεις γύρω από την επιδημιολογία της παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής είναι ακόμα πιο λίγες και φαίνεται ότι αυτή παραμένει μια παραμελημένη κλινική οντότητα στην ιατρική βιβλιογραφία, παρόλο ότι αποτελεί το 30% του συνόλου των περιπτώσεων κοιλιακής μαρμαρυγής που συναντούν οι γιατροί σε ιατρεία ή νοσοκομεία. Η έλλειψη δεδομένων γύρω από την παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί ένα σπουδαίο κενό στην επιδημιολογία της κοιλιακής μαρμαρυγής, γιατί ασθενείς με αυτήν τη μορφή κοιλιακής μαρμαρυγής είναι πιθανόν να έχουν ανάγκη για αύξηση των ιατρικών πόρων. Αυτό περιλαμβάνει και τη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων που συνήθως απαιτούν ενδονοσοκομειακή έναρξη και τις επιπρόσθετες μέρες νοσηλείας όταν υπάρξουν υποτροπές.



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για μια προοπτική πληθυσμιακή επιδημιολογική μελέτη που έγινε στη Βορειοδυτική Ελλάδα και είχε σκοπό να εκτιμήσει τη συχνότητα των καινούριων συμπτωματικών περιπτώσεων παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής (επίπτωση) στο γενικό πληθυσμό και να συγκρίνει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της με αυτά των ασθενών με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή.



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΟΡΙΣΜΟΙ-ΑΙΤΙΑ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ- ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

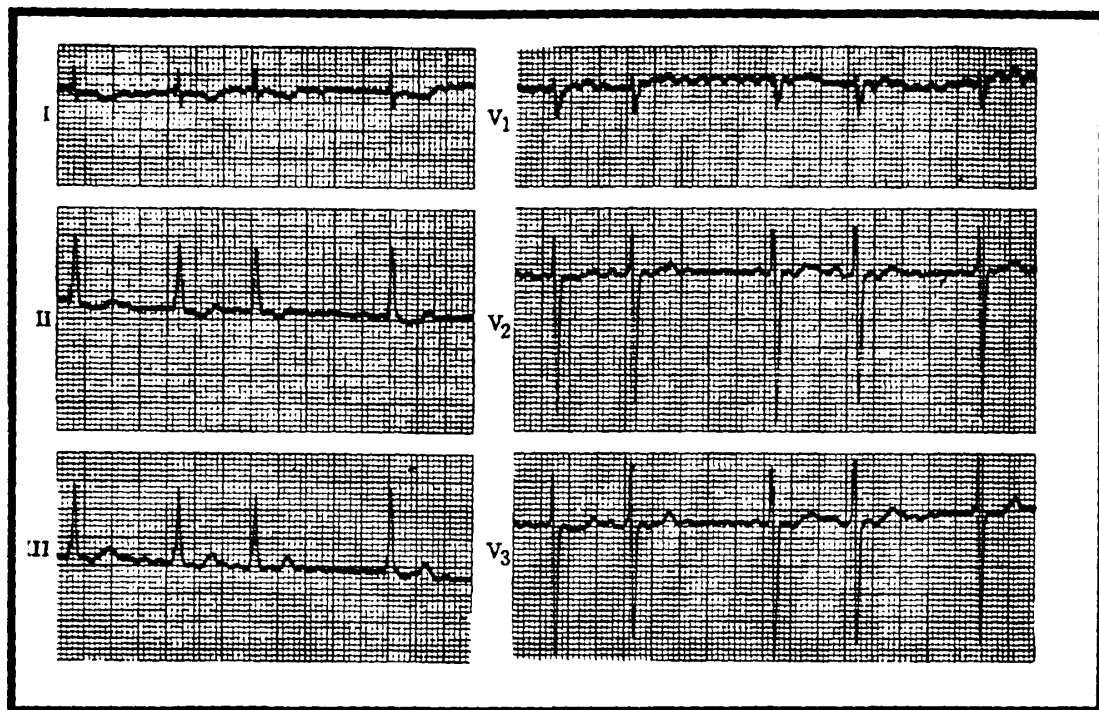
Η πρώτη περιγραφή κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) πρέπει να έγινε από τον William Harvey το 1628 ως «κυματοειδής κίνηση των κόλπων» σε ζώα πριν πεθάνουν. Όμως πέρασαν εκατονταετίες μέχρι αυτή η περιγραφή να συσχετιστεί με το κλινικό σύνδρομο. Η περιγραφή του άρρυθμου σφυγμού και της χαρακτηριστικής ΗΚΓκής εικόνας της ΚΜ έγινε σχεδόν ταυτόχρονα και στις δυο μεριές του Ατλαντικού από τον Lewis, τους Rothberger και Winterberg, και τους Cushny και Evans στα έτη 1906 έως 1909 (1). Αν και πέρασαν σχεδόν εκατό χρόνια από την ανακάλυψή της η ΚΜ εξακολουθεί να συγκεντρώνει το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας και οι λόγοι είναι πολλοί. Αναφέρουμε μόνο ότι αποτελεί μείζονα αιτία εμβολικού κινδύνου, ότι σε μεγάλο ποσοστό σχετίζεται με υποκείμενες καρδιοπάθειες, ότι υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις γύρω από τη θεραπευτική αντιμετώπισή της, αλλά και ότι η ΚΜ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ –ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Στην ΚΜ υπάρχει έλλειψη οργανωμένης κολπικής συστολής. Η ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα της ΚΜ χαρακτηρίζεται από απουσία σταθερών κυμάτων P πριν από κάθε σύμπλεγμα QRS, ενώ αντίθετα υπάρχουν οι χαρακτηριστικές κυματοειδείς ταλαντώσεις γύρω από την ισοηλεκτρική γραμμή (κύματα f) που ποικίλλουν σε μέγεθος, μορφή και χρόνο, όπως επίσης και η πλήρης αρρυθμία των συμπλεγμάτων QRS. Ακολουθεί η εικόνα ενός τυπικού ΗΚΓ ασθενή με ΚΜ



Εικόνα 1: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ασθενή με κολπική μαρμαρυγή



Απαραίτητο είναι να γνωρίζει κανείς ότι η πλήρης ρυθμικότητα στα διαστήματα RR όταν υπάρχει ΚΜ πιθανά σημαίνει την παρουσία ιδιοκοιλιακού ή κομβικού ρυθμού λόγω διαταραχών της αγωγιμότητας ή χρήσης φαρμάκων. Τα διαστήματα RR μπορεί επίσης να είναι ρυθμικά σε κοιλιακά βηματοδοτούμενους ασθενείς, οπότε για να φανεί ο υποκείμενος ρυθμός μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή αναστολή του βηματοδότη.

Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη η ΚΜ μπορεί να ταξινομηθεί με πολλούς τρόπους (2,3):

- 1) Αιτιολογική, ανάλογα δηλαδή με την υποκείμενη νόσο.
- 2) Ανάλογα με τα συμπτώματα σε συμπτωματική και ασυμπτωματική
- 3) Ανάλογα με την ηλεκτροκαρδιογραφική εμφάνιση σε λεπτή και αδρή μαρμαρυγή αν το μέγεθος των κυμάτων r είναι μικρότερο ή μεγαλύτερο από 1 mV στην απαγωγή V1.

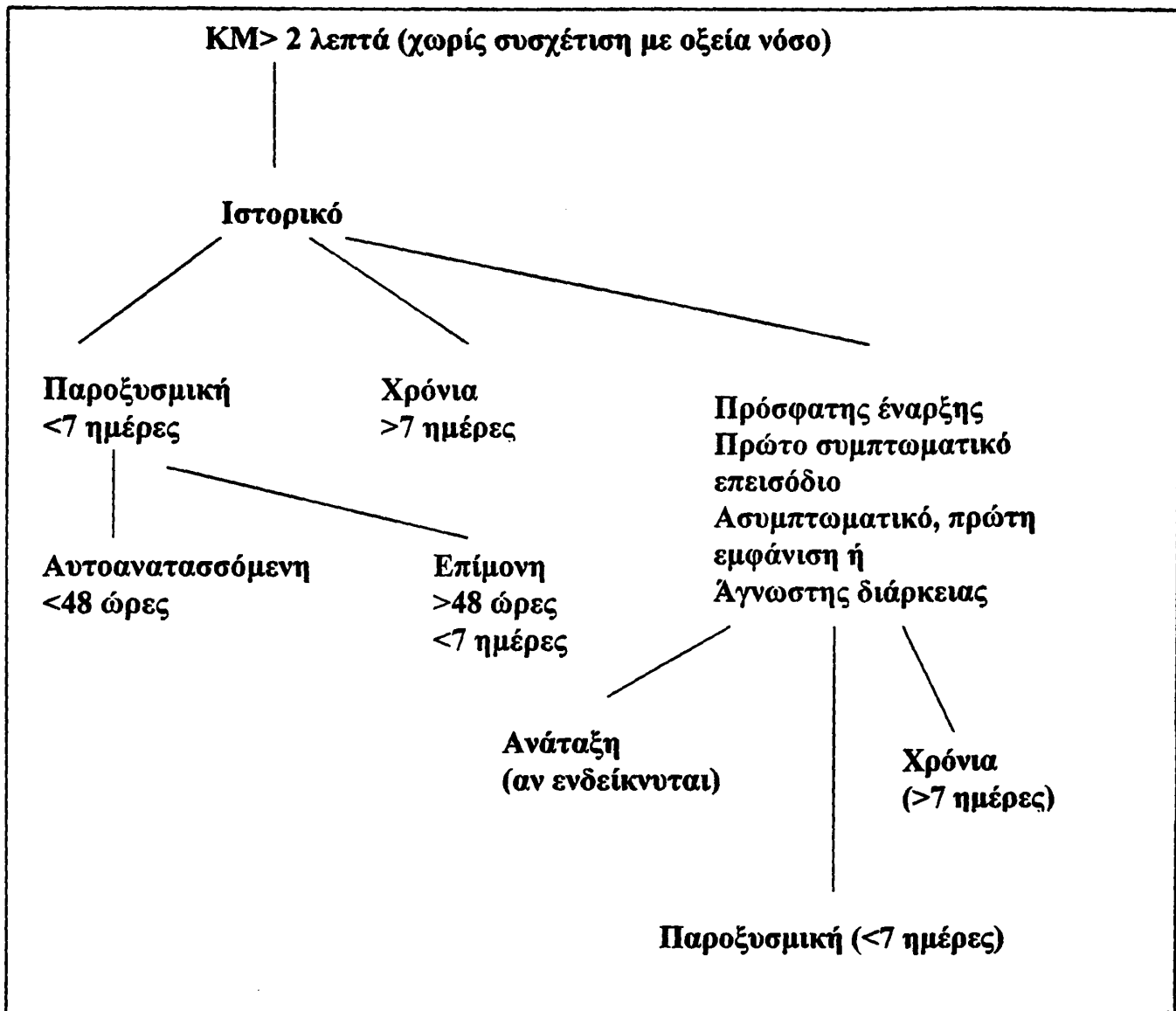


- 4) Ανάλογα με την κοιλιακή συχνότητα σε ταχεία, ελεγχόμενη και βραδεία.
- 5) Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ενδοκοιλιακών ηλεκτρογραφημάτων σε οργανωμένη και χαοτική.
- 6) Ανάλογα με τη δυνατότητα να θεραπευθεί με κατάλυση σε εστιακή και μη εστιακή.
- 7) Ανάλογα με τον τρόπο έναρξης και τη σχέση με τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε βαγοτονική και αδρενεργική.
- 8) Ανάλογα με τη χρονική εμφάνιση σε παροξυσμική, χρόνια ή 1^{ου} επεισοδίου.

Στη βιβλιογραφία πάντως δεν υπάρχει ομοφωνία για τους όρους που πρέπει κάθε φορά να χρησιμοποιούνται. Πιο συχνά χρησιμοποιείται ο διαχωρισμός της ΚΜ σε παροξυσμική (paroxysmal) και χρόνια (chronic ή permanent) μορφή (4-8). Ο όρος χρόνια χρησιμοποιείται είτε για να χαρακτηρίσει το προηγούμενο ιστορικό ΚΜ ή για να περιγράψει το τελευταίο επεισόδιο. Το όριο των 7 ημερών γενικώς φαίνεται να επικρατεί για να χωρίσει την παροξυσμική (<7 μέρες) από τη χρόνια ΚΜ (>7 μέρες). Στην παροξυσμική ΚΜ συχνά αναγνωρίζεται και η μορφή της εμμένουσας (persistent) ΚΜ όταν το επεισόδιο διαρκεί περισσότερο από 48 ώρες και απαιτείται παρέμβαση για να αναταχθεί σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η χρόνια ΚΜ μπορεί να είναι το τελευταίο στάδιο σε έναν ασθενή με συχνά επεισόδια παροξυσμικών ΚΜ ή και η πρώτη αναγνώριση. Με δεδομένο ότι ο ασθενής είναι συμπτωματικός, ο διαχωρισμός σε παροξυσμική και χρόνια γίνεται με βάση το ιστορικό και την ανάλογη ΗΚΓκή επιβεβαίωση. Σε μερικές περιπτώσεις όπου το ιστορικό δεν υπάρχει (ασυμπτωματικοί ή ελάχιστα συμπτωματικοί ασθενείς) χρησιμοποιείται ο όρος ΚΜ πρόσφατης έναρξης. Ο όρος οξεία ΚΜ χρησιμοποιείται συνήθως όταν το επεισόδιο της ΚΜ σχετίζεται με οξύ αναστρέψιμο αίτιο ή μια κρίση ΚΜ. Ο πίνακας 1 δείχνει σχηματικά τις διάφορες μορφές ΚΜ (9).



Πίνακας 1: Ταξινόμηση ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ)



Η παροξυσμική ΚΜ φαίνεται ότι αποτελεί το 35-66% (10-12) όλων των περιπτώσεων ΚΜ και περιλαμβάνει μια μεγάλη ομάδα ασθενών που μπορεί να διαφέρει στη συχνότητα, διάρκεια, τρόπο τερματισμού, παρουσία και σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Ένας κλινικός διαχωρισμός που έχει υιοθετηθεί είναι και αυτός που φαίνεται στον πίνακα 2 (6):

Πίνακας 2: Ταξινόμηση παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής κατά Levy

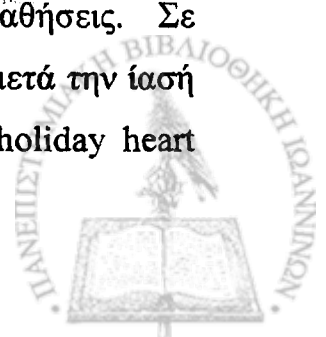
<p>Ομάδα I: Πρώτο συμπτωματικό επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής</p> <p>(α) Αυτόματη ανάταξη</p> <p>(β) Απαιτεί φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη</p>
<p>Ομάδα II: Υποτροπιάζοντα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής (χωρίς θεραπεία)</p> <p>(α) Ασυμπτωματικά</p> <p>(β) Συμπτωματικά <1 επεισόδιο/3 μήνες</p> <p>(γ) Συμπτωματικά >1 επεισόδιο/3 μήνες</p>
<p>Ομάδα III Υποτροπιάζοντα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής (με θεραπεία)</p> <p>(α) Ασυμπτωματικά</p> <p>(β) Συμπτωματικά <1 επεισόδιο/3 μήνες</p> <p>(γ) Συμπτωματικά >1 επεισόδιο/3 μήνες</p>

Η ομάδα I αναφέρεται σε ασθενείς που κάνουν ένα πρώτο συμπτωματικό επεισόδιο ΚΜ που είτε ανατάσσεται αυτόματα ή απαιτεί φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη. Η ομάδα II αναφέρεται σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΚΜ χωρίς τη χρήση συστηματικής αντιαρρυθμικής αγωγής, ενώ η ομάδα III περιλαμβάνει ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΚΜ παρά τη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων για την πρόληψη των υποτροπών.

Αυτοί οι χαρακτηρισμοί χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν ένα επεισόδιο ΚΜ σε μια δεδομένη στιγμή. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ένας ασθενής μπορεί να παραμείνει στην ίδια ομάδα, να μην υποτροπιάσει, να αλλάξει ομάδα ή να μεταπέσει σε χρόνια ΚΜ.

3. ΑΙΤΙΕΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.

Η ΚΜ συνοδεύει πολλές καρδιακές, αλλά και εξωκαρδιακές παθήσεις. Σε άλλες πάλι περιπτώσεις μπορεί να σχετίζεται με οξείες παθήσεις, οπότε μετά την ίαση τους δεν υποτροπιάζει. Τέτοιες είναι η κατάχρηση οινοπνεύματος («holiday heart



syndrome»), ηλεκτροπληξία, χολινεργικά φάρμακα, οξεία περικαρδίτιδα, οξεία μυοκαρδίτιδα, πνευμονική εμβολή, υπερθυρεοειδισμός, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οξεία πνευμονική νόσος που οδηγεί σε υποξυγοναιμία. Η ΚΜ επίσης είναι κοινή επιπλοκή μετά από χειρουργείο καρδιάς (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντικατάσταση μιτροειδούς) ή και χειρουργείο θώρακα. Ο πίνακας 3 δείχνει τα υποκείμενα αίτια ΚΜ (12).

Πίνακας 3: Αίτια κολπικής μαρμαρυγής

<p>Καρδιαγγειακά:</p> <p>Μεσοκοιλιακή επικοινωνία</p> <p>Εγχειρήσεις καρδιάς</p> <p>Μυοκαρδιοπάθειες: υπερτροφική, διατακτική, διηθητική</p> <p>Υπέρταση</p> <p>Στεφανιαία νόσος (οξεία και χρόνια)</p> <p>Πρόπτωση μιτροειδούς</p>	<p>Μη ρευματική βαλβιδοπάθεια</p> <p>Περικαρδίτιδα</p> <p>Ρευματική βαλβιδοπάθεια</p> <p>Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου</p> <p>Καρδιακοί όγκοι</p> <p>Σύνδρομο προδιέγερσης</p>
<p>Συστηματικά:</p> <p>Οινόπνευμα</p> <p>Χρόνια πνευμονοπάθεια</p> <p>Κόπωση</p> <p>Ηλεκτροπληξία</p> <p>Ηλεκτρολυτικές διαταραχές</p> <p>Τραυματισμός</p>	<p>Πυρετός</p> <p>Υποθερμία</p> <p>Πνευμονία</p> <p>Πνευμονική εμβολή</p> <p>Θυρεοτοξίκωση</p> <p>Μη καρδιακές επεμβάσεις</p>
<p>Σπάνια αίτια</p> <p>Οξεία υποογκαιμία</p> <p>Συγγενής</p> <p>Σκλήρυνση κατά πλάκας</p> <p>Μυϊκή δυστροφία</p>	<p>Φαιοχρωμοκύτωμα</p> <p>Εγχυση ψυχρού ρευστού στον αριστερό κόλπο</p> <p>Κατάποση</p> <p>Τροφές που περιέχουν τυραμίνη</p>



Η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, οι βαλβιδοπάθειες και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι πιο συχνά απαντώμενες συνυπάρχουσες παθήσεις σε ασθενείς με χρόνια ΚΜ όπως φαίνεται από μεγάλες μελέτες (13-15). Στη μελέτη του Framingham (13) 45,7% των ανδρών και 51,2% των γυναικών είχαν υπερτασική καρδιοπάθεια και ακολουθούσε η στεφανιαία νόσος (16,3% των ανδρών και 4,1% των γυναικών), η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματική καρδιοπάθεια. Σε μια άλλη μελέτη που έγινε σε πληθυσμό της Ισλανδίας (15) υπερτασική καρδιοπάθεια διαπιστώθηκε κατά την παρακολούθηση στο 30% των ασθενών με χρόνια ΚΜ, στεφανιαία νόσος στο 28% των ασθενών και συμφορητική καρδιοπάθεια στο 36% των ασθενών.

Υπάρχουν επίσης μικρότερες μελέτες για την παροξυσμική ΚΜ (10,16,17). Οι Takahashi και συν. (10) βρήκαν ότι η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος (ένα ή και τα δυο) υπήρχαν σε 55% των ασθενών τους με παροξυσμική ΚΜ, ενώ παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν και οι Suttorp και συν (16). Αντίθετα σε μιαν άλλη μελέτη (17) υπέρταση υπήρχε σε 27,8% των ασθενών και στεφανιαία νόσος στο 5,8%. Φαίνεται λοιπόν ότι η υπέρταση είναι η πιο συχνά απαντώμενη πάθηση τόσο στην παροξυσμική όσο και στη χρόνια ΚΜ αντικατοπτρίζοντας έτσι το μεγάλο επιπολασμό της στο γενικό πληθυσμό.

Αντίστροφα τώρα η μελέτη του Framingham (18) εξέτασε με πολυπαραγοντική ανάλυση την επίδραση της ηλικίας, της κατανάλωσης οινόπνευματος, του δείκτη βάρους σώματος (ΒΜΙ), του καπνίσματος, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, του διαβήτη, της υπέρτασης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, των βαλβιδοπαθειών και του φύλου και βρήκε ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες πλην του ΒΜΙ και της κατανάλωσης οινόπνευματος σχετίζονταν σημαντικά με την πιθανότητα να αναπτύξει κάποιος ΚΜ.

Τέλος ένα ποσοστό ατόμων που κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες (19-21) από μικρότερο του 10% μέχρι και το ένα τρίτο αναπτύσσει ΚΜ χωρίς την παρουσία οποιασδήποτε νόσου ή παράγοντα κινδύνου (ιδιοπαθής-Idiopathic- ΚΜ). Έτσι π.χ στη μελέτη του Framingham (19) ιδιοπαθής ΚΜ συμβαίνει σε 11,4% όλων των περιπτώσεων ΚΜ, ενώ σε μια άλλη μελέτη (20) το ποσοστό των ασθενών με ιδιοπαθή



KM ήταν μόλις 2,7% από 3623 ασθενείς ηλικίας ≤ 60 χρόνων. Στην παροξυσμική KM πάντως φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών με ιδιοπαθή KM είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τη χρόνια KM. Στην πρόσφατη μελέτη ALFA(8) ιδιοπαθής KM υπήρχε σε 46,1% των ασθενών με παροξυσμική KM και σε 23,1% των ασθενών με χρόνια KM. Υπάρχουν τουλάχιστον δυο εξηγήσεις γι' αυτές τις διαφορές. Η πρώτη σχετίζεται με διαφορετικούς ασθενείς που παραπέμπονται για εκτίμηση στα τριτοβάθμια κέντρα που συνήθως κάνουν τις μελέτες (πιο σοβαρά πάσχοντες) και η δεύτερη μια αλλαγή στην επιδημιολογία της KM.

Το 1978 ο Coumel (22) περιέγραψε μια μορφή KM που ακολουθούσε τη δράση του παρασυμπαθητικού. Αυτός ο τύπος της KM φαίνεται ότι αφορά κυρίως τις γυναίκες, σχετίζεται με νόσο του φλεβόκομβου, ενώ συνήθως συνυπάρχει με υποκείμενη νόσο. Τα επεισόδια συνήθως συμβαίνουν κατά τον ύπνο ή μετά το φαγητό και είναι ανθεκτικά στην αγωγή με β -αποκλειστές ή δακτυλίτιδα. Η 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Holter) δείχνει ότι προηγείται προοδευτική επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας πριν την εκκίνηση της αρρυθμίας. Ο Coumel επίσης περιέγραψε και την αδρενεργική KM, που είναι λιγότερο συχνή από την προηγούμενη, συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ημέρας, και συνήθως ακολουθεί άσκηση ή συναισθηματική υπερένταση. Πολυουρία συνυπάρχει. Εδώ οι β -αποκλειστές είναι αποτελεσματικοί. KM αποκλειστικώς συμπαθητικής ή παρασυμπαθητικής αιτιολογίας δεν είναι συχνή, όμως στοιχεία που να μαρτυρούν δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι δυνατόν να υπάρχουν σε ασθενείς με KM.

Τέλος πρόσφατα ο Brugada (23) περιέγραψε μια οικογένεια με 26 μέλη από τα οποία τα 10 είχαν KM συμπεραίνοντας ότι πρόκειται για μορφή κληρονομικότητας με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Μια μετάλλαξη στο νούμερο 10 χρωμάτωμα αναγνωρίστηκε σαν πιθανή γενετική αιτία KM. Τα ευρήματα αυτά εγείρουν ερωτήματα για το κατά πόσο γενετικά ελλείμματα θα μπορούσαν να ευθύνονται για την KM.



4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Αν και η ΚΜ είναι η πιο κοινή σοβαρή αρρυθμία που απαντάται στην καθ'ημέρα κλινική πράξη, οι πληροφορίες γύρω από την επίπτωση και τον επιπολασμό της στο γενικό πληθυσμό είναι μάλλον λίγες. Τα δεδομένα από κλινικούς πληθυσμούς υπόκεινται σε παράγοντες που τείνουν να αλλοιώσουν την πραγματικότητα (24). Η μελέτη του Framingham παραμένει ακόμα η σπουδαιότερη πηγή δεδομένων γύρω από την ΚΜ (13,25,26). Η ερμηνεία όμως των ευρημάτων αυτής της μελέτης μπορεί να μην είναι ενδεικτική άλλων φυλών ή εθνοτήτων.

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ (Prevalence) Α. Συσχέτιση με την ηλικία: Στη μελέτη του Framingham (18) ο επιπολασμός εκτιμάται ότι είναι 0,5% για τις ηλικίες 50-59 χρονών και ανεβαίνει σε 8,8% στις ηλικίες 80-89, ενώ η μέση ηλικία των ανδρών ασθενών με ΚΜ είναι 72 έτη και των γυναικών 75 έτη. Σε μελέτη (15) σε περιοχή της Ισλανδίας εκτιμήθηκε ότι ο συνολικός επιπολασμός της χρόνιας ΚΜ ήταν 276 ανά 100.000 πληθυσμό και ήταν ψηλότερος για τους άνδρες (409 ανά 100.000) σε σχέση με τις γυναίκες (150/100.000). Στην πιο πρόσφατη Cardiovascular Health Study (14) που περιελάμβανε 5201 άνδρες και γυναίκες ασθενείς μεγαλύτερους των 65 χρόνων ο επιπολασμός της ΚΜ ήταν 4,8 % στις γυναίκες και 6,2% στους άνδρες κατά τη βασική εξέταση και είχε ισχυρή συσχέτιση με την ηλικία μόνο στις γυναίκες.. Σε μια ανασκόπηση τεσσάρων μελετών (27) φαίνεται ότι ο επιπολασμός της ΚΜ αρχίζει και αυξάνει μετά την ηλικία των 40 ενώ η αύξηση γίνεται σημαντική μετά την ηλικία των 65. Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τους πολύ ηλικιωμένους, όμως φαίνεται ότι ο επιπολασμός είναι περίπου 10%. Στην ίδια μεταανάλυση εκτιμάται ότι υπάρχουν στην Αμερική 2,23 εκατομμύρια ανθρώπων με ΚΜ δίνοντας ένα συνολικό επιπολασμό 0,89%. Η μέση ηλικία είναι περίπου 75 χρόνια. Πιο αναλυτικά ο επιπολασμός της ΚΜ εκτιμάται ότι είναι 2,3% στους άνω των 40 ετών και αυξάνει σε περίπου 6% για τις ηλικίες πάνω από 65. Το 84% των ασθενών με ΚΜ είναι μεγαλύτερο από 65 χρονών, το 32% είναι μεγαλύτερο από 80 χρονών, ενώ το 70% των ασθενών με ΚΜ είχαν ηλικία μεταξύ 65 και 85 ετών. Στην μεταανάλυση αναφέρεται ότι όλες οι παραπάνω εκτιμήσεις αφορούν ασθενείς με χρόνια και παροξυσμική ΚΜ.

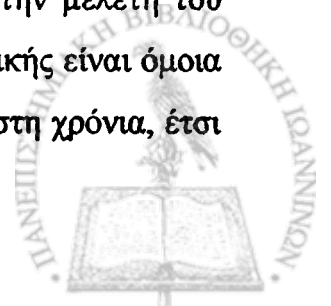


B. Συσχέτιση με το φύλο: Από τα αποτελέσματα τριών μελετών (14, 28,29) που μας δίνουν δεδομένα σχετικά με το φύλο φαίνεται ότι ο επιπολασμός της ΚΜ είναι μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες για όλες τις ηλικίες. Όμως επειδή οι γυναίκες ηλικίας άνω των 75 είναι σχεδόν διπλάσιες σε σχέση με τους άνδρες στον γενικό πληθυσμό, ο απόλυτος αριθμός γυναικών με ΚΜ είναι ίσος ή μεγαλύτερος σε σχέση με αυτόν των ανδρών. Έτσι φαίνεται ότι 50% έως 55% όλων των ατόμων με ΚΜ είναι γυναίκες, ενώ για τις ηλικίες άνω των 75 περίπου το 65% είναι γυναίκες.

Τέλος από δεδομένα της μελέτης του Framingham (30, 31) φαίνεται ότι ο επιπολασμός της ΚΜ έχει αυξηθεί σημαντικά στους άνδρες ηλικίας 65-84 χρονών από το 1968 ως το 1989 ακόμα και μετά από διόρθωση για την ηλικία και τις υποκείμενες νόσους.

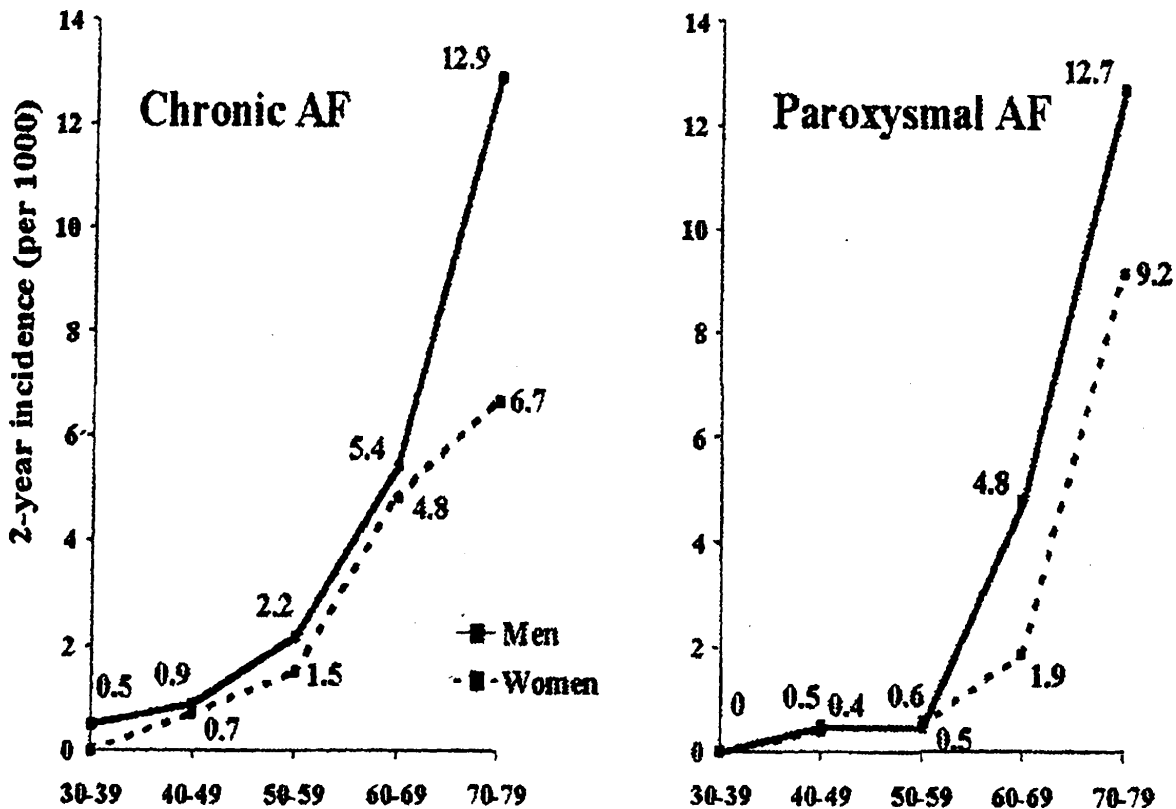
ΕΠΙΠΤΩΣΗ (Incidence): Στην μελέτη του Framingham (18) αναφέρεται ότι η επίπτωση της ΚΜ είναι 6,2 και 3,8 ανά 1000 ανθρώπους-εξετάσεις για άνδρες και γυναίκες ηλικίας 55-64 ετών αντίστοιχα και αυξάνεται σε 75,9 και 62,8 για άνδρες και γυναίκες ηλικίας 85-94 ετών αντίστοιχα. Η επίπτωση είναι ψηλότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Σε μια άλλη εργασία από την Cardiovascular Health Study οι Psaty και συν (32) αναφέρουν επίπτωση 3,1 ανά 1000 εξεταζόμενους/ έτος για άνδρες ηλικίας 55-64 ετών, ενώ αυξάνονται σε 38 για άνδρες ηλικίας 85-94 ετών. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τις γυναίκες ήταν 1,9 και 31,4. Τέλος στη Manitoba Follow-up Study (33) παρακολούθηθηκαν 3983 άνδρες (προσωπικό αεροπορίας) από το 1948 για 44 χρόνια. Από αυτούς 299 (7,5%) ανέπτυξαν συνολικά ΚΜ. Η επίπτωση κυμαινόταν από 0,5 ανά 1000 άτομα-χρόνια παρακολούθησης για τις ηλικίες κάτω από 50 χρόνια μέχρι 9,7 ανά 1000 άτομα-χρόνια για τις ηλικίες μετά τα 70 χρόνια. Φαίνεται λοιπόν ότι και η επίπτωση της ΚΜ έχει ισχυρή σχέση με την ηλικία και είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες.

Αντίθετα με τη χρόνια ΚΜ η επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη και η μόνη αναφορά για αυτήν είναι από την μελέτη του Framingham (34) που εκτιμά ότι η επίπτωση στη διατία της παροξυσμικής είναι όμοια με αυτήν της χρόνιας ΚΜ. Οι ερευνητές βρήκαν επίσης ότι όπως και στη χρόνια, έτσι



και στην παροξυσμική η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και είναι ελαφρά μεγαλύτερη για τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Η εικόνα 2 είναι από την προαναφερθείσα μελέτη και δείχνει σχηματικά την επίπτωση της παροξυσμικής και της χρόνιας ΚΜ.

Εικόνα 2: Επίπτωση της ΚΜ σε σχέση με το φύλο και την ηλικία



Αυτή η εκτίμηση για την παροξυσμική ΚΜ, αν και έχουν περάσει πάνω από 15 χρόνια, δεν έχει επιβεβαιωθεί ούτε ξανά αναφερθεί. Η έλλειψη περισσότερων δεδομένων για την παροξυσμική ΚΜ αποτελεί ένα σπουδαίο κενό στην επιδημιολογία της ΚΜ (35) γιατί είναι γνωστό ότι η αντιμετώπιση ασθενών με παροξυσμική ΚΜ αποτελεί συχνό πρόβλημα με σημαντικό κόστος.



Τέλος όταν κανείς προσπαθεί να εκτιμήσει την επίπτωση και τον επιπολασμό της ΚΜ πρέπει να ξέρει ότι υπάρχουν σοβαρές πιθανότητες για υποεκτίμηση αυτών (31). Αυτό συμβαίνει είτε εξαιτίας ελλείψεως συμπτωμάτων σε πολλούς ασθενείς είτε μη καταγραφής περιπτώσεων παροξυσμικής ΚΜ. Το 30% των ασθενών στην Cardiovascular Health Study (14) και 45% στην SPAF-III (36) είχαν ΚΜ που διαπιστώθηκε όταν έγινε ΗΚΓ για άλλο λόγο. Είναι επίσης γνωστό ότι σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ τα ασυμπτωματικά επεισόδια ΚΜ είναι 12 φορές πιο συχνά σε σχέση με τα συμπτωματικά (37).

Η ΚΜ είναι σπάνια στις 2 πρώτες δεκαετίες της ζωής και σχεδόν πάντοτε σχετίζεται με πρόσθετο δεμάτιο κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης. Μπορεί να υπάρξει αυτόματη διακοπή της αρρυθμίας στον πρώτο χρόνο της ζωής (38-40). Παρόμοια στους εφήβους μια υψίσυχη υπερκοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να εκφυλιστεί σε ΚΜ. Οι αθλητές επίσης ανταγωνιστικών αθλημάτων μπορεί να έχουν μεγαλύτερη επίπτωση ΚΜ σε σχέση με το μέσο πληθυσμό (41).

5. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ –ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ(morbidity) ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ(mortality) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Το κόστος νοσοκομειακής νοσηλείας για ασθενείς με ΚΜ είναι 17% ψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ (42). Το 1996 οι Maglio και συνεργάτες (43) αναφέρουν μέσο ετήσιο κόστος 9314\$ για την αντιμετώπιση ενός ασθενή με συμπτωματική ΚΜ. Στην Αμερική η National Stroke Association αναφέρει (44) ότι το 1998 από τα 700000 εγκεφαλικά τα 80000 (11,4%) ήταν επιπλοκή ΚΜ.

Η ΚΜ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας, όπως φάνηκε σε πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη του Framingham (45). Οι ασθενείς με ΚΜ είχαν ψηλότερη ολική αλλά και καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανεξάρτητα υποκείμενης νόσου. Έτσι οι άνδρες ασθενείς με ΚΜ έχουν 1,5 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου και οι γυναίκες 1,9 φορές. Σε πρόσφατη επίσης μελέτη (46) που περιελάμβανε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, στην ομάδα



των ασθενών με ΚΜ ή πτερυγισμό παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων κατά 29% σε σχέση με την ομάδα χωρίς αρρυθμίες.

6. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της ΚΜ στους ανθρώπους δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Αρχικά υπήρξε η θεωρία ότι μεμονωμένα ή πολλαπλά έκτοπα κέντρα δημιουργούν τη μαρμαρυγή στους κόλπους. Όμως το 1960 ο Moe (12,47) εισήγαγε τη θεωρία των πολλαπλών κυματιδίων. Σύμφωνα με αυτήν υπάρχουν πολλαπλά κυκλώματα επανεισόδου στους κόλπους, ανεξάρτητα μεταξύ τους, με ποικίλο μέγεθος, διάρκεια και κατεύθυνση. Τα κύματα αυτά μπορεί να χωριστούν σε μικρότερα εφόσον συναντήσουν κάποιο εμπόδιο ή και να συγκρουστούν μεταξύ τους. Ο ελάχιστος αριθμός κυμάτων που χρειάζεται για να διατηρηθεί η ΚΜ είναι 6 και φαίνεται ότι τα κύματα είναι μεγαλύτερα στην αδρή ΚΜ και μικρότερα στη λεπτή ΚΜ. Το μήκος κύματος, δηλαδή το γινόμενο ταχύτητας αγωγής επί την ανερέθιστη περίοδο, είναι σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση της ΚΜ. Παράγοντες που επιμηκύνουν το μήκος κύματος μπορούν να προλάβουν ή και να τερματίσουν την ΚΜ, ενώ αντίθετα αυτοί που βραχύνουν το μήκος κύματος της κολπικής διέγερσης μπορούν και αρχίζουν ή διατηρούν την ΚΜ (48,49). Το μήκος κύματος μπορεί να επιμηκυνθεί με αντιαρρυθμικά φάρμακα και να βραχυνθεί με αυξημένο παρασυμπαθητικό τόνο, με ταχεία κολπική βηματοδότηση, ή ενδοκοιλιακές διαταραχές της αγωγιμότητας. Παράλληλα με το μηχανισμό των πολλαπλών κυματιδίων έχει προταθεί και η άποψη ότι η αρρυθμία θα μπορούσε να προκληθεί από ένα ή δυο κυκλώματα επανεισόδου. Οι νεώτερες τεχνικές χαρτογράφησης δεν έδωσαν τέλος στην παλιά διαμάχη αν η ΚΜ είναι αποτέλεσμα της δραστηριότητας ενός «μητρικού» κύματος που ανακυκλούμενο διατηρεί την ΚΜ ή αν είναι αποτέλεσμα του θρυμματισμού του μητρικού σε πολλαπλά θυγατρικά κύματα(50).

Ένας διαφορετικός μηχανισμός από αυτόν της επανεισόδου, αυτός της αυξημένης αυτοματικότητας έχει πρόσφατα μελετηθεί. Βρέθηκε (51,52) ότι ένας εστιακός μηχανισμός πυροδότησης στην περιοχή της συμβολής των πνευμονικών φλεβών με τον αριστερό κόλπο μπορεί με συχνές μονόμορφες έκτακτες συστολές να



προκαλέσει ΚΜ. Η κατάλυση με ρεύμα ραδιοσυχνότητας στα στόμια των πνευμονικών φλεβών μπορεί να εξαλείψει αυτές τις μορφές ΚΜ.

Η εγκατάσταση της ΚΜ συνοδεύεται από ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων. Η ανερέθιστη περίοδος των κολπικών κυττάρων βραχύνεται και παράλληλα δεν προσαρμόζεται στις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας. Με αυτόν τον τρόπο η ΚΜ δημιουργεί εκείνες τις καταστάσεις που επιτρέπουν την υποτροπή της : “atrial fibrillation begets atrial fibrillation”. Παράλληλα η εγκατάσταση της ΚΜ επιφέρει και προοδευτική διάταση, «ανατομική αναδιαμόρφωση», των κόλπων.

7. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η ΚΜ μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική. Ακόμη και στον ίδιο ασθενή μπορεί να συμβαίνουν άλλοτε συμπτωματικά και άλλοτε ασυμπτωματικά επεισόδια. Τα ασυμπτωματικά επεισόδια μπορεί να ανιχνευθούν τυχαία κατά την κλινική εξέταση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα ή την 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Σε ομάδα ασθενών με παροξυσμική ΚΜ τα ασυμπτωματικά επεισόδια ήταν 12 φορές πιο συχνά από τα συμπτωματικά (37). Η διάρκεια της ΚΜ μπορεί να είναι άγνωστη αν δεν σχετίζεται με συμπτώματα. Η ΚΜ μπορεί να παρουσιαστεί για πρώτη φορά ταυτόχρονα με εμβολικό επεισόδιο ή με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα συμπτώματα σχετίζονται με την απώλεια της κολπικής συστολής και με την άρρυθμη και γρήγορη κοιλιακή ανταπόκριση. Η σχετική συμμετοχή καθενός εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως από την ύπαρξη ή όχι υποκείμενης νόσου, την ηλικία του ασθενή, την ικανότητα αγωγής του κολποκοιλιακού κόμβου και τη χρήση φαρμάκων. Στη μελέτη CARAF (53) από 674 ασθενείς με ΚΜ 532 ήταν συμπτωματικοί και 142 ασυμπτωματικοί. Αίσθημα παλμών περιέγραψαν 50% και προκάρδιο άλγος και κόπωση παραπάνω από 25% των ασθενών. Δύσπνοια παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 20% των ασθενών. Η συγκοπή είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή των ασθενών με ΚΜ και είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με δυσλειτουργία του φλεβόκομβου αλλά και παθήσεις όπως υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και στένωση αορτής. Τέλος οι ασθενείς με ΚΜ εμφανίζουν χειρότερη ποιότητα ζωής. (54-55).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο :

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από τα τέλη του 1970 η μη βαλβιδική ΚΜ είχε αναγνωριστεί ως ανεξάρτητη αιτία για εμβολικά επεισόδια. Ένα στα 6 εμβολικά συμβαίνει σε ασθενή με ΚΜ και 10% από όλα τα ισχαιμικά επεισόδια συμβαίνουν εξαιτίας εμβολών από τον αριστερό κόλπο. Στη χρόνια ΚΜ ο εμβολικός κίνδυνος είναι καλά τεκμηριωμένος. Ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ έχουν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων σε σχέση με αυτούς χωρίς ΚΜ, ενώ αυτοί με βαλβιδική ΚΜ έχουν 17,6 παραπάνω κίνδυνο (56,57). Ο κίνδυνος για ΑΕΕ σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ εκτιμάται ότι είναι 4,5%/έτος (58,59). Υπάρχει μεγάλη διακύμανση όσον αφορά σ' αυτόν τον κίνδυνο. Έτσι η ηλικία, η υπέρταση, το ιστορικό προηγούμενου εμβολικού επεισοδίου και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι παράγοντες που σταθερά σε πολλές μελέτες αυξάνουν τον εμβολικό κίνδυνο. Ο σακχαρώδης διαβήτης, ηλικία γυναικών άνω των 75 ετών, ορμονική υποκατάσταση, τακτική χρήση οινοπνεύματος, στεφανιαία νόσος ή προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, μέτρια ή σοβαρή υπέρταση είναι παράγοντες που αναφέρονται σε διάφορες μελέτες (60-66). Εκτός των προαναφερθέντων παραγόντων υπάρχουν και υπερηχογραφικοί δείκτες που προσδιορίζουν αυξημένο εμβολικό κίνδυνο για τους ασθενείς με ΚΜ. Τέτοιοι είναι στη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία το χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (<50%) και το αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου (>2,5cm/m² επιφανείας σώματος), ενώ στη διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία είναι η εύρεση θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου και η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης (67,68). Έτσι οι ασθενείς με ΚΜ μπορεί να διατρέχουν ψηλό (>=6%/έτος), μέτριο (3%/έτος) ή χαμηλό (1%/έτος) εμβολικό κίνδυνο ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους (πίνακας 4).



Πίνακας 4 : Εκτίμηση του εμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή.

Μελέτη	Υψηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου
<p>Ασθενείς χωρίς θεραπεία</p> <p>AF Investigators, (62)</p> <p>Am. College of Chest Physicians Consensus, (60)</p>	<p>Ηλικία\geq65χρονών</p> <p>Ιστορ. Υπέρτασης</p> <p>Διαβήτης</p> <p>Ιστορ. Εμβολών</p> <p>Ηλικία$>$75 χρόνια</p> <p>Ιστορ. Υπέρτασης</p> <p>Ιστορ. Εμβολών</p> <p>Δυσλ. ΑΡ κοιλίας</p> <p>$>$1παράγ.μετρ.κινδ</p>	<p>Ηλικία 65-75 χρ</p> <p>Διαβήτης</p> <p>Στεφανιαία νόσος</p> <p>Θυρεοτοξίκωση</p>	<p>Ηλικία$<$65χρ,</p> <p>Όχι υψηλού κινδύνου κριτήρια</p> <p>Ηλικία $<$65 χρονών, όχι παράγοντες κινδύνου</p>
<p>Ασθενείς σε αγωγή με ASA</p> <p>SPAF III, (65)</p> <p>SPAF Exploratory Analysis (64)</p>	<p>Γυναίκες$>$ 75 χρ</p> <p>ΑΠ$>$160 mmHg</p> <p>Ιστορ. εμβολών.</p> <p>Δυσλ.ΑΡ κοιλίας</p> <p>Γυναίκες $>$75 χρ.</p> <p>ΑΠ $>$160mmHg</p> <p>Υπέρταση και ηλικία $>$75 χρ</p> <p>Ιστορικό εμβολ. επεισοδίου</p>	<p>Ιστορ. υπέρτασης, όχι υψηλού κινδ. κριτήρια</p> <p>Υπέρταση και ηλικία \leq75 χρ</p> <p>Διαβήτης</p> <p>Όχι υψηλού κινδύνου κριτήρια</p>	<p>Όχι υψηλού κινδ. κριτήρια,</p> <p>Όχι ιστορικό υπέρτασης.</p> <p>Όχι κριτήρια υψηλού ή μέτριου κινδύνου</p>



Αντίθετα στην παροξυσμική ΚΜ ο εμβολικός κίνδυνος δεν είναι καλά τεκμηριωμένος και τα δεδομένα είναι λιγότερα και αντικρουόμενα. Η επικρατούσα γενική πεποίθηση που βασιζόταν σε παλαιότερες μελέτες, όπως σε αυτήν του Framingham (34) προσδιόριζε μικρότερο εμβολικό κίνδυνο στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ (ετήσιος κίνδυνος 1,3%). Οι Petersen και Godtfredsen (69) βρήκαν ετήσιο εμβολικό κίνδυνο σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ 2,0%, ο οποίος αυξανόταν σε 5,6% στους ασθενείς με χρόνια ΚΜ. Αντίθετα στη μελέτη SPAF (62) δε βρέθηκε διαφορά στον εμβολικό κίνδυνο ανάμεσα στους ασθενείς με παροξυσμική και χρόνια ΚΜ, εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε και στην μελέτη ΒΑΑΤΑΦ (63). Πάντως, μια μεταανάλυση πέντε μελετών για την αντιπηκτική αγωγή (64), που συμπεριέλαβε 3706 ασθενείς από τους οποίους 462 είχαν παροξυσμική ΚΜ, συμπέρανε ότι το είδος της ΚΜ (παροξυσμική ή χρόνια), η διάρκεια κάθε επεισοδίου, καθώς και η συνολική διάρκεια της ΚΜ δεν έχουν σαφή συσχέτιση με τον εμβολικό κίνδυνο. Τυπικά τα εμβολικά επεισόδια συμβαίνουν στην έναρξη του παροξυσμού της ΚΜ ή κατά τη μετατροπή της σε χρόνια (70). Στη μελέτη του Framingham (71) παρατηρήθηκε ότι 37,3% των εμβολικών επεισοδίων συνέβησαν τον πρώτο χρόνο και η πλειονότητά τους κατά την έναρξη της ΚΜ, ενώ σε άλλη αναφορά (72) περιγράφονται περιστατικά όπου το εμβολικό επεισόδιο ήταν η πρώτη εκδήλωση της ΚΜ. Πάντως η απουσία εμβολικού επεισοδίου τα πρώτα 2 ή 3 χρόνια από την έναρξη της ΚΜ σε καμιά περίπτωση δεν εγγυάται και απουσία τέτοιων φαινομένων και στο μέλλον. Συμπερασματικά φαίνεται ότι υπάρχει κίνδυνος εμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΚΜ η δε διαβάθμιση αυτού του κινδύνου πρέπει να γίνεται αφού ληφθεί υπόψη το σύνολο των παραγόντων με τους οποίους γίνεται η εκτίμηση του εμβολικού κινδύνου και για τους ασθενείς με χρόνια ΚΜ (73,74).

2. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ασθενείς με ρευματική βαλβιδοπάθεια και ΚΜ έχουν 16πλάσιο κίνδυνο εμβολικού επεισοδίου και συνεπώς η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί



απόλυτη ένδειξη. Το ίδιο αναγκαία είναι και η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες και ή χωρίς ΚΜ.

Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη μείωση του εμβολικού κινδύνου στη μη ρευματική ΚΜ έχει αποδειχθεί σε 7 πρόσφατες μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες: την Copenhagen AF, Aspirin, and Anticoagulation Trial (AFASAC), την Boston Area Anticoagulation Trial for AF (BAATAF), την Stroke Prevention in AF Trial (SPAF I), την Veterans Affairs Stroke Prevention in AF Trial (SPINAF), την Coumadin AF Anticoagulation Trial (CAFA), την Stroke Prevention in AF II Trial (SPAF II) και την European AF Trial (EAFT, δευτερογενής πρόληψη) (62,63,75-79) και σε μεταανάλυση (64) πέντε (AFASAC, BAATAF, CAFA, SPAF, SPINAF) από τις προαναφερθείσες μελέτες. Η χορήγηση βαρφαρίνης μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 62% ελαττώνοντας τον απόλυτο κίνδυνο κατά 2,7% ετήσια στην πρωτοπαθή πρόληψη και 8,4% ετήσια στη δευτερογενή πρόληψη, με κόστος την αύξηση του απόλυτου κινδύνου για σοβαρές εξωκράνιες αιμορραγίες κατά 0,3% ετήσια. Αντίθετα η χορήγηση ασπιρίνης μείωσε τον κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια κατά 22%, με μείωση του απόλυτου κινδύνου 1,5% ετήσια για πρωτοπαθή πρόληψη και 2,5% ετήσια για δευτεροπαθή πρόληψη. Καθίσταται σαφές ότι η αξία της βαρφαρίνης υπερτερεί αυτής της ασπιρίνης. Στην τελική αξιολόγηση αυτών των αποτελεσμάτων πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν σε πολύ στενή παρακολούθηση ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος. Αν αυτός παραμένει το ίδιο χαμηλός και στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστο.

Ο στόχος της αντιπηκτικής αγωγής (INR) πρέπει να παραμένει μεταξύ 2 και 3. Χαμηλής έντασης αντιπηκτική αγωγή μόνη ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη φαίνεται ότι είναι ελάχιστα αποτελεσματική (80,81).

Ένας πολύ χρήσιμος δείκτης που βοηθεί στο να καταλάβουμε το όφελος από την αντιπηκτική αγωγή είναι «ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να λάβει αγωγή-number needed to treat». Με τον τρόπο αυτό συνδυάζεται ο απόλυτος ρυθμός εμφανίσεως εμβολικών με τη σχετική μείωση που επιτυγχάνεται με την αντιπηκτική



αγωγή και προκύπτει έτσι ένας αριθμός που είναι ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, για να προληφθεί ένα εμβολικό επεισόδιο. Όσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμβολικού επεισοδίου, τόσο μεγαλύτερη είναι η προστασία από την αντιπηκτική αγωγή, και τόσο λιγότεροι είναι οι ασθενείς που πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, για να προληφθεί ένα εμβολικό. Ο πίνακας 5 μας δείχνει τον αριθμό των ασθενών με ΚΜ που πρέπει να λάβουν αγωγή με βαρφαρίνη για την πρόληψη ενός εμβολικού (82), ενώ ο πίνακας 6 δείχνει τη συνιστώμενη σε κάθε περίπτωση αντιθρομβωτική αγωγή ανάλογα με τον εμβολικό κίνδυνο(57, 60).



Πίνακας 5: Αριθμός ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που πρέπει να λάβουν βαρφαρίνη για την πρόληψη ενός εμβολικού

Κατηγορία	Απόλυτη μείωση κινδύνου (%/έτος)	Αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν βαρφαρίνη
Ηλικία <65 ετών και ≥ 1 παράγοντες κινδύνου	3,2	31
Ηλικία 65 έως 75 ετών και ≥ 1 παράγοντες κινδύνου	4,0	25
Ηλικία >75 ετών και ≥ 1 παράγοντες κινδύνου	6,9	14
Υπέρταση	3,7	27
Διαβήτης	5,8	17
Προηγούμενο εμβολικό	6,6	15
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	5,2	19
Στηθάγχη	5,8	17
Έμφραγμα μυοκαρδίου	4,9	20



**Πίνακας 6: Πρόληψη εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ: -
Συστάσεις**

Ομάδα κινδύνου	Συνιστώμενη αγωγή	Εναλλακτική αγωγή
Χαμηλού κινδύνου, ηλικία <60χρ	Καμιά	Ασπιρίνη
Χαμηλού κινδύνου	Ασπιρίνη (50-325mg/d)	Βαρφαρίνη (INR 1,6-3,0)
Μετρίου κινδύνου	Ασπιρίνη ή βαρφαρίνη	-
Υψηλού κινδύνου ≤75χρονών	Βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0)	Ασπιρίνη αν η βαρφαρίνη αντενδείκνυται
>75 χρονών	Βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0) ή βαρφαρίνη (INR 1,6-2,5)	Ασπιρίνη αν η βαρφαρίνη αντενδείκνυται
Ιστορικό εμβολικού (κάθε ηλικία)	Βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0)	Βαρφαρίνη (INR 2,5-4,0) Ασπιρίνη αν η βαρφαρίνη αντενδείκνυται

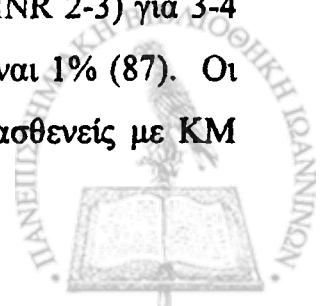
Υποχρησιμοποίηση της αντιπηκτικής αγωγής: Αν και τα οφέλη από την χρήση της αντιπηκτικής αγωγής είναι ξεκάθαρα, υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν την υποχρησιμοποίησή της από τους γιατρούς παρά την παραδοχή από τους ίδιους ότι η



θεραπεία είναι ωφέλιμη. Σε μελέτη από τις ΗΠΑ, τα ποσοστά συνταγογράφησης βαρφαρίνης κυμαίνονταν από 16% έως 36%, με τους ηλικιωμένους να έχουν τα μικρότερα ποσοστά (83). Σε άλλη μελέτη, τα 2/3 των ασθενών με ΚΜ και παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια δεν έπαιρναν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ακόμα και μετά την έξοδο από Πανεπιστημιακά νοσοκομεία (84). Μελέτη σε περιοχή του Ηνωμένου Βασιλείου, που διεξήχθη μετά τη δημοσίευση 3 από τις 5 μεγάλες μελέτες για την αντιπηκτική αγωγή έδειξε επίσης ότι οι γιατροί ήταν πολύ διστακτικοί στην έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής (85). Στη χώρα μας και σε μια περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας, όπως δείξαμε σε δική μας μελέτη, η αντιπηκτική αγωγή επίσης υποχρησιμοποιείται αφού λιγότεροι από το 1/3 των ασθενών λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή (86). Συγκεκριμένα στη μελέτη μας συνταγογράφηση κουμαρίνης γινόταν στο 27% των ασθενών με ΚΜ χωρίς να υπάρχει σαφής αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και αν σ' αυτό το ποσοστό προστεθεί και το 38% των ασθενών που έπαιρνε ασπιρίνη, τότε διαπιστώνουμε ότι στο 35% των ασθενών δε χορηγείται κανενός είδους αντιθρομβωτική θεραπεία. Καθίσταται σαφές ότι η εμπέδωση και η εφαρμογή της γνώσης την οποία έχουμε ήδη αποκτήσει γίνεται αργά. Η εμπειρία δείχνει ότι υπάρχει σε μεγάλο βαθμό αδυναμία να μεταφέρουμε τα αποτελέσματα από τις μεγάλες μελέτες στην καθ' ημέρα πράξη. Τα αίτια είναι πολλά και δεν εξαρτώνται μόνο από το γιατρό ή την απροθυμία των ασθενών να συμμορφώνονται με τη θεραπεία που τους συστήνεται αλλά και από τα συστήματα υγείας και την τοπογραφία της περιοχής.

3. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΤΑΞΗ

Σε ασθενείς με συμπτωματική ΚΜ διάρκειας άνω των 48 ωρών ή άγνωστης διάρκειας δεν πρέπει να επιχειρείται ανάταξη πριν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, γιατί υπάρχει κίνδυνος εμβολικού επεισοδίου σε ποσοστό 1-5%. Αντίθετα, αν σ' αυτούς τους ασθενείς χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη (INR 2-3) για 3-4 εβδομάδες πριν και 3-4 εβδομάδες μετά την ανάταξη, ο κίνδυνος είναι 1% (87). Οι Arnold και συν. (88) παρατήρησαν 6 εμβολικά επεισόδια σε 179 ασθενείς με ΚΜ



πάνω από 48 ώρες, στους οποίους δεν χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή, ενώ στην ίδια μελέτη κανένας από 153 ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή δεν εμφάνισε εμβολικό επεισόδιο ($p=0,026$). Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τον επιπολασμό της υπέρτασης, του διαβήτη, της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ιστορικού εμβολικού επεισοδίου ή στο μέγεθος του αριστερού κόλπου ανάμεσα στις δυο ομάδες. Μελέτες με Doppler (89) έδειξαν ότι η κολπική αποπληξία μπορεί να παραμείνει μέχρι και 3 εβδομάδες μετά την ανάταξη, ενώ αυτόματη ηχωαντίθεση παρατηρείται ως την ολική επαναφορά της μηχανικής λειτουργίας του κόλπου. Έτσι η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να διαρκέσει για 3-4 εβδομάδες μετά την ανάταξη. Αντίθετα σε ασθενείς με ΚΜ διάρκειας μικρότερης από 48 ώρες ο κίνδυνος εμβολικού επεισοδίου φαίνεται να είναι πολύ μικρός. Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 357 ασθενείς με ΚΜ διάρκειας μικρότερης από 48 ώρες μόνο 3 εμφάνισαν εμβολικό επεισόδιο (0,8%)(90).

Η διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία (Transesophageal Echocardiography TEE) έχει προταθεί σαν εναλλακτική μέθοδος πριν την ανάταξη σε ασθενείς με ΚΜ πάνω από 48 ώρες. Η TEE έχει πολύ καλή ευαισθησία (92%) και ειδικότητα (98%) στη ανίχνευση κολπικών θρόμβων. Η απουσία θρόμβων στον αριστερό κόλπο και αορτικών πλακών προσδιορίζει ομάδα χαμηλού εμβολικού κινδύνου (1,2%). Έτσι έχει προταθεί σαν ασφαλής η άμεση ανάταξη χωρίς την προηγούμενη χρήση για 3-4 εβδομάδες αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς (91). Η μελέτη ACUTE (92) εξέτασε αν η χρήση της TEE προ της ανάταξης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν ασφαλής εναλλακτική μέθοδος σε σχέση με την παραδοσιακή χρήση αντιπηκτικής αγωγής για 3-4 εβδομάδες πριν την ανάταξη. Συμπεριέλαβε 1222 ασθενείς και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προτεινόμενη μέθοδος δε μειώνει σημαντικά τον εμβολικό κίνδυνο σε περίοδο 8 εβδομάδων, αλλά μειώνει τις αιμορραγικές επιπλοκές από τη χρήση των αντιπηκτικών. Έτσι η νέα μέθοδος μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτική της κλασσικής μεθόδου για την ανάταξη των ασθενών με ΚΜ.

Τέλος να σημειωθεί ότι αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για τις μεταβολές που προκαλούν στον κόλπο οι διάφοροι τρόποι ανάταξης (ηλεκτρική, φαρμακευτική,



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο :

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού επιφέρει αρκετά πλεονεκτήματα στους ασθενείς με ΚΜ: ανακούφιση από τα συμπτώματα, βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην απόδοση της καρδιάς και μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Περίπου στους μισούς από τους ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ΚΜ η αρρυθμία θα αναταχθεί αυτόματα σε φλεβοκομβικό ρυθμό μέσα σε 24-48 ώρες από την παρουσίαση (97).

Γενικά τα συμπτώματα του ασθενούς θα οδηγήσουν στην απόφαση του θεράποντος γιατρού. Έτσι ένας ασθενής με έντονο αίσθημα παλμών συνοδευόμενο από ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση απαιτεί θεραπεία με στόχο τον έλεγχο της αγωγής μέσω του κολποκοιλακού κόμβου για μείωση της κοιλιακής συχνότητας πρώτα με φαρμακευτική αγωγή και επί αποτυχίας με μη φαρμακευτικούς τρόπους. Αντίθετα σε έναν ασθενή με ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της ΚΜ και κόπωση ή δύσπνοια, ανάταξη και διατήρηση σε φλεβοκομβικό ρυθμό ίσως είναι ο κυριότερος στόχος.

Συνοπτικά τρεις είναι οι θεραπευτικοί στόχοι, όταν αντιμετωπίζουμε κάποιον ασθενή με ΚΜ:

- έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης,
- ανάταξη και διατήρηση σε φλεβοκομβικό ρυθμό και
- πρόληψη εμβολικών επεισοδίων.

Οι κίνδυνοι και οι ωφέλειες από κάθε θεραπεία πρέπει να ελέγχονται σε κάθε ασθενή.



2. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Μόλις διαπιστωθεί ηλεκτροκαρδιογραφικά η ΚΜ, το επόμενο βήμα είναι η άμεση κλινική εκτίμηση. Όταν η ΚΜ συνοδεύεται από υπόταση, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, ευρήματα ισχαιμίας ή κάμψης -όταν βέβαια τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στην αρρυθμία-, υπάρχει επείγουσα ένδειξη για συγχρονισμένη ανάταξη με τη χορήγηση -συνήθως- βραχείας αναισθησίας. Αν τέτοια κλινική εικόνα δεν υφίσταται, το επόμενο βήμα είναι η λήψη ενός προσεκτικού ιστορικού προκειμένου να καθοριστούν η παρουσία και το είδος των συμπτωμάτων, ο τύπος της ΚΜ (παροξυσμική, χρόνια , πρόσφατης έναρξης), η συχνότητα και η διάρκεια των επεισοδίων, η διάρκεια του τρέχοντος επεισοδίου, η χρήση ή όχι φαρμάκων και η παρουσία ή όχι υποκείμενης νόσου. Δεν συνιστάται η χορήγηση μακροχρόνιας αντιαρρυθμικής ή αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενή μετά πρώτο επεισόδιο ΚΜ, επειδή είναι άγνωστο πότε και αν θα ξανασυμβεί υποτροπή. Εξαιρέση αποτελούν ασθενείς που παρουσιάστηκαν με βαρεία συμπτωματολογία, αυτοί με ιστορικό εμβολικού επεισοδίου ή αυτοί που ανήκουν σε ομάδα υψηλού εμβολικού κινδύνου (75).

Ο πίνακας 7 δείχνει τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την προσέγγιση ασθενούς με ΚΜ (97)



Πίνακας 7: Ελάχιστος έλεγχος σε ασθενή με κοιλιακή μαρμαρυγή

<p>(1) <i>Ιστορικό και φυσική εξέταση</i></p> <p>1.1 Παρουσία και είδος συμπτωμάτων</p> <p>1.2 Είδος ΚΜ : παροξυσμική, χρόνια ή πρόσφατης έναρξης</p> <p>1.3 Πιθανός χρόνος έναρξης επεισοδίου</p> <p>1.4 Συχνότητα, διάρκεια, εκλυτικοί παράγοντες, τρόπος τερματισμού του επεισοδίου</p> <p>1.5 Έλεγχος υποκείμενης καρδιακής νόσου ή άλλων πιθανών αιτιών (κατανάλωση οινοπνεύματος, διαβήτη, υπερθυρεοειδισμός) που θα μπορούσαν να θεραπευθούν</p>
<p>(2) <i>Ηλεκτροκαρδιογράφημα</i></p> <p>2.1 Υπερτροφία αριστερής κοιλίας</p> <p>2.2 Διάρκεια και μορφολογία του κύματος P επί φλεβοκ. ρυθμού</p> <p>2.3 Άλλα ευρήματα (διαταραχές επαναπόλωσης, RBBB ή LBBB, παλιό έμφραγμα, άλλη ανωμαλία)</p>
<p>(3) <i>Υπερηχοκαρδιογράφημα (M Mode, 2-D)</i></p> <p>3.1 Αναζήτηση και είδος υποκείμενης νόσου</p> <p>3.2 Μέγεθος αριστερού κόλπου</p> <p>3.3 Μέγεθος και λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας</p> <p>3.4 Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας</p> <p>3.5 Ενδοκοιλιακοί θρόμβοι</p>
<p>(4) <i>Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας</i></p> <p>4.1 Αν είναι πρώτο επεισόδιο ή αν η κοιλιακή ανταπόκριση είναι δύσκολο να ελεγχθεί ή αν υπάρχει προηγούμενη χρήση αμιωδαρόνης</p>

Σε μερικούς ασθενείς η τεκμηρίωση των επεισοδίων ΚΜ μπορεί να απαιτήσει τη χρήση 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής (Holter).



3. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΡΟΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Το πρόσθετο δεμάτιο σε ασθενείς με σύνδρομο προδιέγερσης (Wolff-Parkinson-White, WPW) μπορεί να επιτρέψει την έναρξη διαφόρων υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών. Η πιο κοινή είναι η ταχυκαρδία επανεισόδου, όπου το ερέθισμα κατεβαίνει φυσιολογικά μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου δίνοντας έτσι γένεση σε ταχυκαρδία με φυσιολογικό QRS. Σε 10% των περιπτώσεων όμως άγει το πρόσθετο δεμάτιο οδηγώντας σε ταχυκαρδία με ευρύ QRS(98). Σε αντίθεση με τις άλλες υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες η ΚΜ σε παρουσία επιπρόσθετου δεματίου είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή. Από εργασία σε πληθυσμό της περιοχής μας ΚΜ διαπιστώθηκε σε 12 (8%) ασθενείς από το σύνολο των 157 ασθενών με WPW (99). Επίσης σε συνάρτηση με την ανερέθιστη περίοδο του πρόσθετου δεματίου η 1:1 κάθοδος των κολπικών ερεθισμάτων μπορεί να οδηγήσει σε πολύ ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση και εκφυλισμό σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει συγκοπτικό ή προσυγκοπτικό επεισόδιο ή και αιφνίδιο θάνατο. Έτσι ασθενείς με WPW και συμπτωματικές αρρυθμίες απαιτούν επιθετική θεραπεία. Η θεραπεία των υπερκοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με WPW εξαρτάται από τον τύπο της ταχυκαρδίας. Τα φάρμακα που επιβραδύνουν την αγωγιμότητα διαμέσου του κολποκοιλιακού κόμβου, όπως αδενοσίνη, βεραπαμίλη μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ανάταξη υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών, όχι όμως και της ΚΜ (100-101). Φαίνεται λοιπόν ότι η διαφοροδιάγνωση του τύπου της ταχυκαρδίας είναι απαραίτητη για τη σωστή αντιμετώπιση. Η θεραπεία επιλογής για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς είναι αναμφίβολα η ηλεκτρική ανάταξη, ενώ αντιαρρυθμικά φάρμακα που επιβραδύνουν την αγωγιμότητα στο βοηθητικό δεμάτιο, όπως φάρμακα της ομάδας ΙΑ και ΙC και αμιωδαρόνη αποτελούν εναλλακτική λύση. Τις πιο πολλές φορές η κατάλυση με ρεύμα ραδιοσυχνότητας του πρόσθετου δεματίου μπορεί να οδηγήσει σε οριστική ίαση.



4. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

4.1 ΑΝΑΤΑΞΗ

4.1.α ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ

Η διάρκεια του επεισοδίου είναι μια σπουδαία παράμετρος στην ανάταξη της ΚΜ. Έτσι αυτόματη ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό εντός 24 ωρών από την έναρξη του επεισοδίου της ΚΜ μπορεί να επιτευχθεί μέχρι και στα 2/3 των ασθενών. Όμως αν η διάρκεια του επεισοδίου ξεπεράσει τις 24 ώρες, η πιθανότητα αυτόματης ανάταξης μειώνεται και τέλος στην ΚΜ διάρκειας μεγαλύτερης των 7 ημερών αυτόματη ανάταξη είναι σπάνια (74, 102). Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα παρατείνοντας την αγερέθιστη περίοδο ή επιταχύνοντας την αγωγή στον κόλπο μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των κυμάτων που διασπείρονται στους κόλπους και έτσι να τερματίσουν την ΚΜ. Επιπρόσθετα μπορεί να καταστείλουν τον αυτοματισμό που πιθανώς, όπως περιγράψαμε, να είναι ένας επιπλέον μηχανισμός προκλήσεως της ΚΜ. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που είναι αποτελεσματικά στην ανάταξη της ΚΜ είναι αυτά που έχουν ιδιότητες IA, IC και III σύμφωνα με την κατάταξη κατά Vaughan Williams.

Κινιδίνη: Έχουν δοκιμαστεί διάφορα σχήματα από του στόματος. Μεγάλες δόσεις (3,2gr/ημέρα) επιτυγχάνουν ανάταξη σε 80% των περιπτώσεων αλλά με πολλές παρενέργειες που κάνουν το σχήμα μη ανεκτό. Συνήθεις δοσολογίες μέχρι 1200 mg/ημέρα επιτυγχάνουν ανάταξη σε 60% των περιπτώσεων (103). Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη είναι συνηθισμένη η χορήγηση 150 mg υδροκινιδίνης επαναλαμβανόμενη ανά δίωρο (μέχρι 1,5gr) ή ως την εμφάνιση παρενεργειών. Οι πιο συνηθισμένες εξωκαρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι διάρροια, ερυθρότητα του δέρματος, αναφυλακτική αντίδραση, θρομβοκυτοπενία.



Προκαϊναμίδη: Χρησιμοποιείται συνήθως ενδοφλέβια σε δόση 10-15mg/kg που δίνεται με ρυθμό 100mg κάθε 5 min με αργή χορήγηση (λόγω του κινδύνου της υπότασης) μέχρι ολικής δόσης 1-2 g. Είναι αποτελεσματική για ανάταξη σε 43-90% των ασθενών (104-106).

Δισοπυραμίδη: Χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά, από του στόματος ή ενδοφλέβια, λόγω της μικρότερης αποτελεσματικότητας (20-71%) αλλά και των αντιχολινεργικών αποτελέσμάτων (102). Η δοσολογία είναι μια αρχική δόση 0,5-2mg/kg σε 5-10 min και εν συνεχεία σε συνεχή έγχυση 1mg/kg ανά ώρα, ενώ η από του στόματος δόση είναι 200-300mg κάθε 12 ώρες.

Φλεκαινίδη και προπαφαινόνη: Ανήκουν στην ομάδα IC. Η φλεκαινίδη –δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα- σε μια εφ' άπαξ από του στόματος δόση 300mg και η προπαφαινόνη σε δόση 600 mg εφ' άπαξ από του στόματος ανατάσσουν μέχρι 80% των ασθενών με υγιές μυοκάρδιο και πρόσφατης έναρξης ΚΜ (107-111).

Αμιωδαρόνη: Η από του στόματος χορήγηση μιας εφ' άπαξ δόσης (15mg/kg) για τον οξύ τερματισμό μιας πρόσφατης έναρξης ΚΜ χρησιμοποιείται, αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της μεθόδου (97). Η ενδοφλέβια χορήγηση της (με δόση εφόδου 5mg/kg -διαλυμένα σε 100cc ορό- για 30 min και συνέχιση με 600-1200mg για 24 ώρες) αναφέρεται ότι έχει αποτελεσματικότητα από 25% έως 83% (112). Γενικά πάντως χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΚΜ και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση φαρμάκων της ομάδας IC.

Σοταλόλη: Ανήκει και αυτή κυρίως στην κατηγορία III των αντιαρρυθμικών. Η από του στόματος χορήγηση της έχει μέτρια αποτελεσματικότητα στην ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό (113-114).

Ιβουτιλίδη: Η ενδοφλέβια χορήγηση της έχει γρήγορα αποτελέσματα και σε έγχυση 1 mg εντός 10min (επανάληψη της δόσης σε 10min αν δεν αναταχθεί) ανατάσσει 35-50% των ασθενών εντός 30 λεπτών (115). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι ο κίνδυνος για ριπιδοειδή κοιλιακή ταχυκαρδία, ιδιαίτερα σε γυναίκες, με βραδυκαρδία, υποκαλιαμία ή υπομαγνησιαμία, υπερτροφία ή δυσλειτουργία της



αριστερής κοιλίας. Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου μπορεί εκτός από θεραπευτικά να δράσει και προληπτικά.

Δοφετιλίδη: Πρόσφατα δόθηκε έγκριση από τον FDA. Φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματική από το placebo στην ανάταξη της ΚΜ(116).

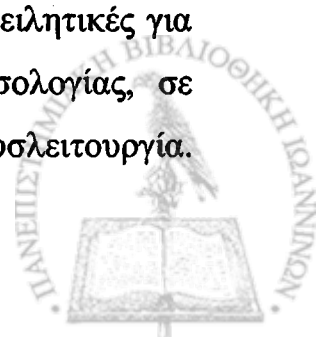
Εδώ θα πρέπει να τονισθεί ότι η αποτυχία κάποιου φαρμάκου να ανατάξει την ΚΜ δε σημαίνει αναγκαστικά και παρόμοια αποτυχία στην προσπάθεια διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού (74).

Πού και πώς να ξεκινήσει η αντιαρρυθμική αγωγή:

Σε αντίθεση με τις κοιλιακές αρρυθμίες, όπου η αντιαρρυθμική αγωγή αρχίζει πάντα στο νοσοκομείο, φαίνεται ότι υπάρχει διάσταση απόψεων για τις υπερκοιλιακές αρρυθμίες όπως και για την ΚΜ.

Έτσι όσον αφορά στην κινιδίνη και μετά τα αποτελέσματα της μεταανάλυσης του Coplen (117) θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de pointes) οι ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, υποκαλιαιμία ή παράταση του βασικού QT. Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να εμφανιστεί και μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Έτσι προτείνεται για τους ασθενείς αυξημένου κινδύνου η θεραπεία να ξεκινά στο νοσοκομείο και ο ασθενής να παραμένει νοσηλευόμενος για 24-48 ώρες μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού (24). Νεότερα δεδομένα θεωρούν αυξημένου κινδύνου για προαρρυθμία και τους ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (24). Είναι τέλος γνωστό ότι πριν από τη χρήση της κινιδίνης πρέπει να έχει προηγηθεί χορήγηση φαρμάκων που επιβραδύνουν την αγωγιμότητα στον κολποκοιλιακό κόμβο (δακτυλίτιδα) λόγω των παρασυμπαθητικολυτικών ιδιοτήτων των φαρμάκων της ομάδας ΙΑ στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Αν και η προπαφαινόνη και η φλεκαινίδη δεν παρατείνουν την κοιλιακή αναπόλωση, μπορούν να προκαλέσουν διαφορετικής μορφής κοιλιακές αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή. Αυτό συνήθως συμβαίνει σε γρήγορες αυξήσεις της δοσολογίας, σε συνύπαρξη άλλων απειλητικών για τη ζωή ταχυκαρδιών ή σε κοιλιακή δυσλειτουργία.



Σε κάθε λοιπόν κλιμάκωση της δόσης συνιστάται ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση (24). Επίσης επειδή επιβραδύνουν την κοιλική συχνότητα, μπορούν δυνητικά να επιτρέψουν πιο πολλές κοιλικές διεγέρσεις να περάσουν τον κολλοκοιλιακό κόμβο οδηγώντας σε ταχύτερη κοιλιακή ανταπόκριση. Η κατάσταση αυτή μπορεί να προληφθεί ή να θεραπευθεί με τη χορήγηση φαρμάκων που αποκλείουν τον κολλοκοιλιακό κόμβο.

Συμπερασματικά θεωρείται λογική η εξωνοσοκομειακή έναρξη της αντιαρρυθμικής αγωγής σε ανθρώπους χωρίς καρδιοπάθεια λόγω του πολύ χαμηλού κινδύνου για προαρρυθμία, σε αντίθεση με αυτούς με αυξημένο κίνδυνο όπου προτείνεται η ενδονοσοκομειακή αγωγή (24).

4.1.β ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ

Η ηλεκτρική ανάταξη συνήθως ενδείκνυται σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ και συμπτώματα αιμοδυναμικής επιβάρυνσης, μετά αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής ή και σαν πρώτη επιλογή (118-122). Η ηλεκτρική ανάταξη παραμένει επίσης η πρώτη επιλογή σε ασθενείς με χρόνια ΚΜ. Η σωστή εφαρμογή αυτής της τεχνικής με κατάλληλο μέγεθος ηλεκτροδίων, κατάλληλη θέση, μείωση των αντιστάσεων του θωρακικού τοιχώματος και κατάλληλη ενέργεια μπορεί να βελτιώσει την απόδοση της τεχνικής. Η συνιστώμενη αρχική ενέργεια είναι 200J με επιτυχία στην ανάταξη σε 75% των περιπτώσεων (97). Μεγαλύτερη ενέργεια απαιτείται επί αποτυχίας αυτής. Απαραίτητος φυσικά είναι ο συγχρονισμός με το κύμα R. Με τη χρήση της ηλεκτρικής ανάταξης τα ποσοστά επιτυχίας κυμαίνονται από 65% έως 90%. Είναι πιο πολλές οι πιθανότητες υποτροπής μετά από επιτυχημένη ανάταξη παρά αυτή καθ' αυτή η αποτυχία κατά την ανάταξη(97). Το άμεσο αποτέλεσμα εξαρτάται από τη διάρκεια της αρρυθμίας. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα είναι το βάρος του ασθενούς και η παρουσία πνευμονοπάθειας, που αυξάνουν τις θωρακικές αντιστάσεις (118-120). Το μέγεθος του αριστερού κόλπου καθορίζει πιο πολύ τη διατήρηση παρά το άμεσο αποτέλεσμα. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες και μπορεί να είναι συστηματική εμβολή, κοιλιακές εκτακτοσυστολές, εμμένουσες ή μη κοιλιακές



ταχυκαρδίες, φλεβομομβική βραδυκαρδία, υπόταση, πνευμονικό οίδημα και πρόσκαιρες ανασπάσεις του ST (120).

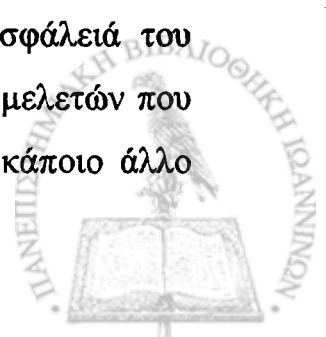
4.1.γ ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Όταν η διαθωρακική ηλεκτρική ανάταξη δεν είναι επιτυχής, η αποτελεσματικότητα της μεθόδου μπορεί να αυξηθεί με τον εσωτερικό κοιλιακό απινιδισμό ή με τη χρήση αντιαρρυθμικής αγωγής πριν από την ανάταξη. Οι Levy και συνεργάτες συγκρίνοντας τον εξωτερικό απινιδισμό (300 έως 360J) με τον εσωτερικό απινιδισμό (200 έως 300J) διαμέσου ηλεκτροδίου στον αριστερό κόλπο βρήκαν ότι ο δεύτερος είχε ψηλότερα ποσοστά ανάταξης (91% έναντι 67%)(121).

Όσον αφορά στη χρήση αντιαρρυθμικών πριν την ηλεκτρική ανάταξη έχει βρεθεί ότι ο ουδός απινιδισμού αυξάνεται με την χρήση αντιαρρυθμικών τάξης I και αμιωδαρόνης και μειώνεται με τη χρήση ιβουτιλίδης, σοταλόλης, δοφετιλίδης, αζιμιλίδης και δακτυλίτιδας (122-124).

4.2 ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

Οι υποτροπές της ΚΜ είναι συχνές σε απουσία προφυλακτικής αντιαρρυθμικής αγωγής (44-85%). Με τη χρήση φαρμάκων το ποσοστό των υποτροπών μειώνεται, αλλά παραμένει σημαντικό (17-89%) κυρίως στη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά την ανάταξη (97,125). Ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων υπάρχει στη διάθεση του θεράποντος γιατρού. Αυτά τα φάρμακα συχνά δεν εξαφανίζουν τελείως τα επεισόδια της ΚΜ, αλλά αυξάνουν το μεσοδιάστημα μεταξύ των παροξυσμών. Να σημειωθεί ότι αν και αυτή η μείωση της συχνότητας των παροξυσμών είναι συχνά αρκετή για τη βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενή, εν τούτοις δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν και ανάλογη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου (74). Η απόφαση για το ποιο αντιαρρυθμικό θα χρησιμοποιηθεί κάθε φορά βασίζεται στη γνώση των ιδιοτήτων του φαρμάκου, στις παρενέργειές του και φυσικά στην ασφάλειά του ανάλογα με την υποκείμενη πάθηση. Υπάρχει μικρός σχετικά αριθμός μελετών που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου σε σχέση με κάποιο άλλο



(74). Οι Kochiadakis και συν (126) βρήκαν ότι τόσο η αμιωδαρόνη όσο και η σοταλόλη μπορούν να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ΚΜ, με την αμιωδαρόνη να είναι πιο αποτελεσματική αλλά με περισσότερες παρενέργειες. Σε άλλη μελέτη οι Roy και συν κατέληξαν ότι η αμιωδαρόνη ήταν ανώτερη από την προπαφαινόνη και τη σοταλόλη στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού (127). Για την επιλογή του καταλληλότερου φαρμάκου έχουν προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι. Πρέπει όμως να γνωρίζει κανείς ότι, αφενός επειδή κανένα φάρμακο δεν είναι τέλειο στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και αφετέρου επειδή οι υποτροπές της ΚΜ σπάνια είναι θανατηφόρο συμβάν, θεωρείται επιτυχία η μείωση στη συχνότητα, διάρκεια και σοβαρότητα των υποτροπών με συνέπεια τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής (24).

Μια από τις επιλογές του θεράποντος είναι και η μηχανιστική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των υποτροπών της ΚΜ(124). Έτσι στους ασθενείς με αυξημένο παρασυμπαθητικό τόνο, όπως σ' αυτούς που εμφανίζουν ΚΜ μετά τα γεύματα ή νυχτερινά επεισόδια, θεωρείται ότι ωφελούν τα βαγολυτικά φάρμακα (δισοπυραμίδη) σε αντίθεση με αυτούς που εμφανίζουν ΚΜ μετά από άσκηση ή καφεΐνη ή υπερένταση οι οποίοι ωφελούνται από β-αποκλειστές. Όμως είναι λίγες οι περιπτώσεις που εμπίπτουν στην αναφερθείσα θεραπευτική τακτική και έτσι στους περισσότερους ασθενείς χρησιμοποιούμε φάρμακα ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της υποκείμενης πάθησης. Βασική αρχή είναι η αποφυγή φαρμάκων με σοβαρές τοξικότητες (λύκος, ουδετεροπενία, πνευμονική ίνωση, ηπατίτιδα) και η ελαχιστοποίηση του κινδύνου προαρρυθμίας. Έτσι θα μπορούσε κανείς να προτείνει (124, 128):

A) Σε απουσία δομικής καρδιοπάθειας:

1. Πιθανή βαγοτονική μορφή: δισοπυραμίδη.
2. Πιθανή συμπαθητική πυροδότηση: β-αποκλειστής ή σοταλόλη και επί αντενδείξεων βεραπαμίλη.
3. Μη ύπαρξη συσχέτισης με το αυτόνομο νευρικό σύστημα:
 - σαν πρώτη επιλογή φάρμακα της ομάδας IC (προπαφαινόνη ή φλεκαινίδη).



- με δεύτερη επιλογή τη σοταλόλη, δοφετιλίδη , δισοπυραμίδη και πιθανόν και την αζιμιλίδη. Με κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα εκτός της σοταλόλης θα χρειαστεί και ταυτόχρονη χρήση φαρμάκου για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης (σε περίπτωση υποτροπής). Έτσι αν ληφθεί υπόψη το κριτήριο της ευκολίας, η σοταλόλη φαίνεται η κατάλληλη επιλογή. Θα μπορούσε να προστεθεί και η επιλογή των β-αποκλειστών που αποτελούν φάρμακα με μεγάλη ασφάλεια αλλά μικρή αποτελεσματικότητα.

Β) Σε περίπτωση υπέρτασης

- Χωρίς υπερτροφία και με ικανοποιητική λειτουργία της αριστερής κοιλίας οι επιλογές παραμένουν οι ίδιες, όπως προαναφέραμε.
- Με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας η αμιωδαρόνη φαίνεται η κατάλληλη επιλογή λόγω του κινδύνου προαρρυθμίας άλλων φαρμάκων.

Γ) Σε στεφανιαία νόσο

- Με ικανοποιητική λειτουργία της αριστερής κοιλίας η σοταλόλη είναι η πρώτη επιλογή και εναλλακτικά β-αποκλειστής με δοφετιλίδη.
- Με επηρεασμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας η αμιωδαρόνη φαίνεται ότι είναι η καλύτερη επιλογή.

Δ) Σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

- Η αμιωδαρόνη αποτελεί την πρώτη επιλογή

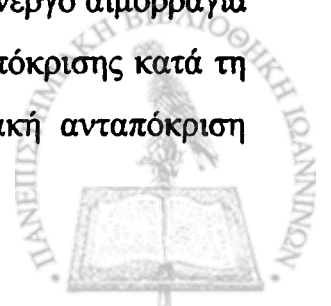
Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν εντός 3 μηνών από την ανάταξη ενός πρώτου επεισοδίου ΚΜ, ανεξάρτητα από το αντιαρρυθμικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε. Οι ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΚΜ, μεγάλο μέγεθος αριστερού κόλπου και ιστορικό υποτροπών παρά τη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων εμφανίζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να υποτροπιάζουν (24). Υποτροπή εντός τριμήνου συνήθως σημαίνει και αποτυχία του αντιαρρυθμικού φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκε ή ανεπαρκή δόση, οπότε και απαιτείται ή αλλαγή του φαρμάκου ή αύξηση της δόσης μετά τη νέα ανάταξη. Αν αντίθετα η περίοδος μέχρι τη νέα υποτροπή είναι μεγαλύτερη από τρεις μήνες ή ακόμα καλύτερα από έξι μήνες, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί πάλι το ίδιο αντιαρρυθμικό μετά από την ανάταξη (74).



5. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης σε ασθενή με ΚΜ μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενή που η αντιαρρυθμική αγωγή απέτυχε να ελέγξει τις υποτροπές ή σαν κυρίως λύση αντί της αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού (129-131). Επίσης έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης μπορεί να γίνει είτε στην οξεία φάση (μετάπτωση σε ΚΜ), όπου συνήθως προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων (ιδιαίτερα επί παρουσίας συμπτωμάτων), είτε σε χρόνια με από του στόματος συνήθως χορηγούμενη αγωγή.

Παράγοντες που καθορίζουν την κοιλιακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της ΚΜ είναι η δομή και οι ηλεκτρικές ιδιότητες του κολποκοιλιακού κόμβου, ο οποίος εμφανίζει χαρακτηριστικά συγκαλυμμένης αγωγής (132). Σε απουσία νόσου του κολποκοιλιακού κόμβου ή του συστήματος His-Purkinje η κοιλιακή ανταπόκριση κατά την οξεία ΚΜ πρέπει να είναι «μη ελεγχόμενη». Όσον αφορά στον ορισμό «ελεγχόμενη ή μη» κοιλιακή ανταπόκριση τα πράγματα δεν είναι ξεκαθαρισμένα. Έτσι υπάρχει ένας ορισμός σε σχέση με τα συμπτώματα του ασθενούς και άλλος ένας σε σχέση με το ΗΚΓ (133,134). Επίσης μια ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση σε ηρεμία δε σημαίνει το ίδιο και κατά τη διάρκεια της κόπωσης και τούτο, γιατί μια «ελεγχόμενη» κοιλιακή ανταπόκριση σε ηρεμία μπορεί να αντιστοιχεί σε μια πολύ ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση ακόμα και σε πολύ μικρή άσκηση. Τα κριτήρια για τον έλεγχο θα πρέπει τέλος να λαμβάνουν υπ' όψη και την ηλικία. Πάντως γενικά θεωρούμε ότι υπάρχει έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης, όταν η συχνότητα είναι μεταξύ 60 και 80 σφύξεων/λεπτό σε ηρεμία και 90 και 115 σφύξεων/λεπτό κατά τη διάρκεια μέτριας κόπωσης. Η δοκιμασία κόπωσης και η 24ωρη ΗΚΓκή καταγραφή μπορούν να δώσουν συμπληρωματικά στοιχεία (135). Είναι επίσης γνωστό ότι αν η κοιλιακή συχνότητα σε συνθήκες ηρεμίας ξεπερνά τις 150 σφύξεις το λεπτό επί απουσίας συνδρόμου προδιέγερσης, τότε εγείρονται υποψίες υπεραδρενεργικής καταστάσεως, όπως συμβαίνει στον υπερθυρεοειδισμό, εμπύρετο ή ενεργό αιμορραγία του πεπτικού (74). Είναι σημαντικός ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της ΚΜ, γιατί πλην των συμπτωμάτων η ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση



μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιοπάθεια η οποία είναι αναστρέψιμη με τον έλεγχο της συχνότητας (136), όπως επίσης και σε ενεργοποίηση νευροορμονικών αγγειοσυσπαστικών ουσιών αλλά και έκκριση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου.

Οι φαρμακευτικές ουσίες που μειώνουν την αγωγιμότητα και παρατείνουν την ανερεθιστότητα του κολποκοιλιακού κόμβου χρησιμοποιούνται συχνά. Η δακτυλίτιδα, οι β-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου είναι τα πιο συνηθισμένα φάρμακα. Αναλυτικά για κάθε παράγοντα:

Δακτυλίτιδα: Στην οξεία φάση: Αν και μειώνει την κοιλιακή ανταπόκριση, εν τούτοις υπάρχει μια καθυστέρηση στην έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος για 60 τουλάχιστον λεπτά στους περισσότερους ασθενείς, ενώ το πλήρες αποτέλεσμα μπορεί να χρειαστεί μέχρι και 6 ώρες. Στη χρόνια φάση επίσης δεν επιτυγχάνει κατάλληλο έλεγχο ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Έτσι δεν θεωρείται φάρμακο για μονοθεραπεία πλην των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (137-139).

Μη διυδροπυρινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου: Οξεία φάση: Η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη χορηγούμενες ενδοφλέβια επιφέρουν ταχύ έλεγχο (εντός λεπτών) της κοιλιακής ανταπόκρισης. Η από του στόματος χορήγησή τους σε απουσία σοβαρών συμπτωμάτων φαίνεται ότι μειώνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (υπότασης). Η αρνητική ινóτροπη ιδιότητά τους πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπ' όψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε χρόνια φάση οι ανταγωνιστές ασβεστίου μπορεί να αυξήσουν την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με ΚΜ (140-142).

Β-αποκλειστές: Στην οξεία φάση κατά τη μετάπτωση σε ΚΜ η ενδοφλέβια χορήγηση προπρανολόλης ή ατενολόλης ή μετοπρολόλης ενδείκνυται σε ορισμένους ασθενείς, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση εσμολόλης (β-αποκλειστής με βραχεία ημίσεια ζωή) μπορεί να ελέγξει την κοιλιακή ανταπόκριση εντός 15min με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε χρόνια φάση η χρήση τους είναι ασφαλής. Προλαβαίνουν την έκλυση αυξημένου συμπαθητικού τόνου, ελέγχουν καλύτερα την κοιλιακή ανταπόκριση στην άσκηση σε σχέση με τη δακτυλίτιδα. Επίσης επιτυγχάνεται καλύτερη ανοχή στην άσκηση με λιγότερα συμπτώματα (142, 143).



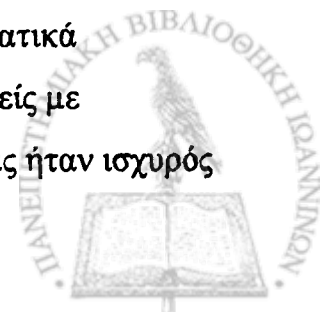
Τέλος η κλονιδίνη (144) έχοντας αντιαδρενεργικές ιδιότητες μπορεί να μειώσει την κοιλιακή συχνότητα κατά 15-20% και μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική λύση ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς.

Άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα: Οι αναστολείς των διαύλων νατρίου και καλίου χρησιμοποιούνται κυρίως για την ανάταξη και σπανιότερα για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης. Αντίθετα μάλιστα μπορεί να εκλύσουν πιο επικίνδυνες αρρυθμίες. Η προπαφαινόνη θα μπορούσε να βοηθήσει στον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης με σχετικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ η σοταλόλη δίδει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Δεν υπάρχουν μελέτες για την αμιωδαρόνη και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πρώτη επιλογή για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης.

6. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια και η ΚΜ παρουσιάζουν αρκετά κοινά σημεία (13,15,31,145): εμφανίζουν τον ίδιο περίπου επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό (1-2%), ο οποίος αυξάνει σημαντικά με την ηλικία. Μοιράζονται επίσης κοινούς παράγοντες κινδύνου και κατά συνέπεια συχνά συνυπάρχουν.

Καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να υπάρχει σε ποσοστό μέχρι και πάνω από 50% των ασθενών με ΚΜ (146), ενώ ο επιπολασμός της ΚΜ εμφανίζει σαφή διακύμανση σε σχέση με τη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας: Στη μελέτη SOLVD (147) 5% περίπου των ασθενών τάξης I κατά NHYA είχαν ΚΜ, ενώ στη μελέτη CONSENSUS (148) 50% περίπου ασθενών με NHYA IV είχαν ΚΜ. Σχετικά πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη του Framingham (149) δείχνουν ότι η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με κίνδυνο αναπτύξεως ΚΜ αυξημένο κατά 4,5 και 5,9 σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Η εμφάνιση ΚΜ σε ασθενείς με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μπορεί να έχει δραματικά αποτελέσματα. Στη μελέτη SOLVD (150) η παρουσία ΚΜ σε ασθενείς με συμπτωματική ή ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ήταν ισχυρός



ανεξάρτητος δείκτης θανάτου λόγω ανεπάρκειας αντλίας αλλά και συχνών νοσηλειών λόγω απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας. Πάντως ο μηχανισμός με τον οποίο η ΚΜ επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση είναι πολυπαραγοντικός σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (31). Οι αιμοδυναμικές συνέπειες της απόλυτης αρρυθμίας αλλά και οι προαρρυθμικές δράσεις φαρμάκων είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που ευθύνονται.

Παράλληλα έχει περιγραφεί μια μορφή μυοκαρδιοπάθειας ως αποτέλεσμα ΚΜ με ταχεία, μη ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση. Όμως η ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό ή ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης μπορεί να επαναφέρει το κλάσμα εξωθήσεως και τις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας στα φυσιολογικά όρια (151,152).

7. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΜΕΤΑ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ

Καθένας που υποβάλλεται σε χειρουργείο καρδιάς διατρέχει κίνδυνο ΚΜ. Η μετεγχειρητική εμφάνιση ΚΜ είναι η κύρια αιτία που παρατείνει την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και καθυστερεί την ανάρρωση. ΚΜ εμφανίζεται σε 11-40% των ασθενών μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη και σε περισσότερο από 50% των ασθενών μετά χειρουργείο βαλβίδας (153-159). Επίσης η εκδήλωση ΚΜ μετά από μεταμόσχευση καρδιάς έχει συνδεθεί με χαμηλότερη επιβίωση (160). Η μετεγχειρητική ΚΜ συνήθως εμφανίζεται τις πρώτες 1 έως 4 μετεγχειρητικές μέρες και σπάνια μετά τις 3 εβδομάδες. Οι λόγοι δεν είναι γνωστοί και μπορεί να περιλαμβάνουν μηχανική αναδιαμόρφωση, υπεραδρενεργική κατάσταση της καρδιάς κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης και περικαρδίτιδα.

Παράγοντες κινδύνου: Επειδή η επίπτωση της ΚΜ αυξάνεται με την ηλικία, περισσότερο από 1/3 των ασθενών με μετεγχειρητική ΚΜ είναι μεγαλύτεροι από 70 ετών (153,158). Ιστορικό ΚΜ και χειρουργείο βαλβίδας αυξάνει τον κίνδυνο. Άλλοι παράγοντες που πιθανόν αυξάνουν τον κίνδυνο ΚΜ είναι η υπέρταση, η



δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η στηθάγχη και συνυπάρχουσες νόσοι. Η διάρκεια της σύγκλεισης της αορτής αποτελεί ασθενή δείκτη αρρυθμιών.

Επιπλοκές της μετεγχειρητικής ΚΜ: Η ΚΜ παρατείνει τις ημέρες νοσηλείας στην εντατική μονάδα και μπορεί να παρατείνει σημαντικά τη νοσηλεία του ασθενή. Επίσης σε ασθενείς που αναρρώνουν από αορτοστεφανιαία παράκαμψη η εμφάνιση κολπικών ταχυαρρυθμιών τριπλασιάζει το σχετικό κίνδυνο εμβολικού επεισοδίου (161). Τέλος προκαλεί ανησυχία, αιμοδυναμική αστάθεια και παρατείνει την ανάγκη για στήριξη από ινότροπα ή ενδοαορτική αντλία ή και επανεγχείριση.

Πρόληψη της ΚΜ (162-166): Αποτελεί σημαντικό στόχο για κάθε ασθενή. Αν και η δακτυλίτιδα χρησιμοποιείται τακτικά, μια μεταανάλυση 24 μελετών τυχαιοποιημένων με placebo έδειξε ότι δεν προστατεύει τους ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Όμως οι περισσότερες μελέτες έδειξαν προστατευτικό ρόλο για τους β-αποκλειστές. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει νωρίς μετεγχειρητικά, αλλά τα οφέλη είναι πιο πολλά όταν η αγωγή ξεκινήσει προεγχειρητικά. Αντιθετα δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία για τη χρήση της αμιωδαρόνης και της προκαιναμίδης.

Πρόληψη θρομβοεμβολών: Αν και δεν υπάρχει καμιά μεγάλη μελέτη για αντιπηκτικά σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, εν τούτοις πρέπει να τα χορηγούμε αντισταθμίζοντας πάντα τα οφέλη με τον κίνδυνο της αιμορραγίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Ανάταξη και διατήρηση σε φλεβοκομβικό ρυθμό: Εκτός από μια πιθανή αύξηση στο συμπαθητικό τόνο που υπάρχει στη μετεγχειρητική ΚΜ, για την αντιμετώπισή της ισχύουν οι ίδιες αρχές όπως και για τους μη χειρουργημένους ασθενείς. Η μετεγχειρητική ΚΜ είναι συνήθως αυτοανατασσόμενη. Έτσι ο έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας είναι συνήθως η πιο σωστή τακτική. Η αμιωδαρόνη και η δακτυλίτιδα δε φαίνεται να έχουν αποδεδειγμένα οφέλη, ενώ σε πρόσφατες μελέτες (167) η ιβουτιλίδη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από τη σοταλόλη ή την προκαιναμίδα. Η εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη πρέπει να είναι μέθοδος εκλογής μόνο για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς και για αυτούς που απέτυχε η χημική ανάταξη.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο :

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

1. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου και τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη:

Ενδείκνυται σε ασθενείς με έντονα συμπτώματα και ανεπαρκή έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης. Καλοί υποψήφιοι είναι ηλικιωμένοι ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η κατάλυση γίνεται με ρεύμα ραδιοσυχνότητας στον κολποκοιλιακό κόμβο (πρόσθια-διαφραγματική περιοχή), πρόκληση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού και τοποθέτηση μόνιμου μονο- ή διπλο-εστιακού βηματοδότη ανάλογα με το είδος της ΚΜ (μόνιμη ή παροξυσμική) (168-172).

Τροποποίηση του κολποκοιλιακού κόμβου:

Εδώ η κατάλυση γίνεται στην οπίσθια διαφραγματική περιοχή, κατά αντιστοιχία με την κατάλυση της βραχείας οδού στην κομβική ταχυκαρδία. Η αποτελεσματικότητά της στη μείωση της κοιλιακής ανταπόκρισης είναι περίπου 70%, ενώ πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός προκύπτει σε 16%. Σε σχέση πάντως με την πλήρη κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου πετυχαίνει μικρότερη μείωση των συμπτωμάτων της ΚΜ(173,174).

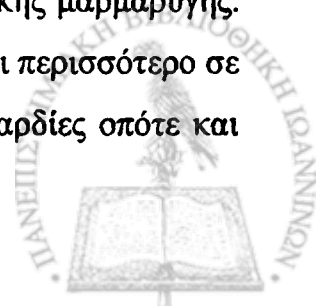


2. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

Χειρουργική θεραπεία: (τεχνικές διαδρόμου-Corridor και λαβυρίνθου-Maze): Στην τεχνική διαδρόμου (175) δημιουργείται ένας διάδρομος στο δεξιό κόλπο, που συνδέει το φλεβόκομβο με τον κολποκοιλιακό κόμβο επιτρέποντας έτσι την αγωγή του ερεθίσματος στη συγκεκριμένη οδό από τον υπόλοιπο κοιλιακό ιστό που μαρμαίρει. Τείνει να εγκαταλειφθεί, γιατί παραμένει ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος παρά την εκτεταμένη χειρουργική προσπάθεια.. Η τεχνική λαβυρίνθου στηρίζεται στο μηχανισμό δημιουργίας της ΚΜ και δημιουργώντας τομές στο κοιλιακό μυοκάρδιο προσπαθεί να προκαλέσει ανατομικά εμπόδια στη δημιουργία των κυμάτων που διατηρούν την ΚΜ. Σήμερα χρησιμοποιείται μια από τις τελευταίες τροποποιήσεις (176,177) στην εγχειρητική αυτή τακτική, κατά την οποία εκτέμνονται τα ωτία του δεξιού και αριστερού κόλπου, απομονώνονται οι πνευμονικές φλέβες και δημιουργούνται αρκετές επιπρόσθετες εντομές στον κοιλιακό ιστό. Φαίνεται ότι δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα και μπορεί να εφαρμοστεί ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται παράλληλα σε άλλες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ειδικά κέντρα.

Προφυλακτική κοιλιακή βηματοδότηση (178-180): Η προσπάθεια αυτή ξεκίνησε από αρκετές αναδρομικές μελέτες που έδειξαν ότι η κοιλιακή βηματοδότηση μείωσε τους παροξυσμούς της ΚΜ σε ασθενείς με νόσο του φλεβόκομβου. Ακολούθησαν μικρές μελέτες όπου διεστιακή βηματοδότηση του δεξιού κόλπου ή δι-κολπική βηματοδότηση διατήρησαν ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ελεύθερους αρρυθμιών. Οι μέθοδοι αυτές πάντως παραμένουν υπό διερεύνηση.

Κολπικοί απινιδιστές (181-184): Η εσωτερική απινίδωση έχει χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτική της εξωτερικής, όταν η τελευταία έχει αποτύχει. Έχει ψηλότερο ποσοστό επιτυχίας χρησιμοποιώντας μικρότερη ενέργεια. Εξέλιξη αυτής της τεχνολογίας θεωρούνται οι εμφυτεύσιμοι κολπικοί απινιδιστές. Υπάρχουν δυο συσκευές εγκεκριμένες στην Αμερική. Έχουν υψηλό κόστος και φυσικά το μεγαλύτερο πρόβλημα συνδέεται με τον κίνδυνο πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής. Φαίνεται ότι επί του παρόντος τουλάχιστον η εφαρμογή τους ταιριάζει περισσότερο σε ασθενείς που παράλληλα με την ΚΜ πάσχουν από κοιλιακές ταχυκαρδίες οπότε και



γίνεται συνδυασμένη τοποθέτηση κοιλιακού και κοιλιακού συστήματος απινιδισμού. Κατάλυση με ρεύμα ραδιοσυχνότητας: Στοχεύοντας το υπόστρωμα της ΚΜ αρχικά οι Swartz και συνεργάτες (185) και αργότερα πιο ολοκληρωμένα ο Haissaguerre και συνεργάτες (186) προκάλεσαν γραμμικές βλάβες και στους δυο κόλπους δημιουργώντας έτσι οργανωμένη κοιλιακή δραστηριότητα. Οι επεμβάσεις αυτές εκτός του ότι έχουν μεγάλο χρόνο έκθεσης στην ακτινοβολία (>10 ώρες) διατηρούν και έναν κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων (1-2%). Τέλος μια άλλη μέθοδος (51), αυτή της κατάλυσης της εστιακής ΚΜ στοχεύει τον πυροδοτικό μηχανισμό της έναρξης της ΚΜ. Ξεκίνησε από την παρατήρηση (52) ότι σε ορισμένους ασθενείς η έναρξη γίνεται από μιας μορφολογίας έκτακτες συστολές που στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο βρέθηκε ότι ξεκινούν από τα στόμια των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο. Μετά από επιτυχή κατάλυση αυτών των εστιών αναφέρεται ότι 62% των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών για χρονικό διάστημα 8 ± 6 μηνών.



ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το τελευταίο τμήμα του γενικού μέρους αποτελεί μια ανασκόπηση όσων αναφέρθηκαν μέχρι τώρα και θα μπορούσε να αποτελεί ένα χρήσιμο οδηγό στην αντιμετώπιση κάθε ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή.

Έτσι για πρακτικούς και μεθοδολογικούς λόγους η αντιμετώπιση του ασθενούς με ΚΜ μπορεί να χωριστεί σε 4 στάδια:

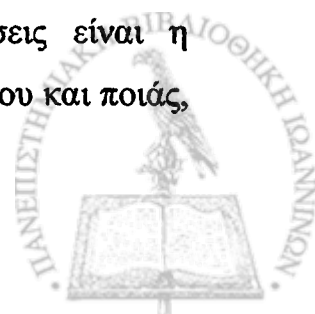
1. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ-ΠΡΩΤΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ
2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ
3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
4. ΧΡΟΝΙΑ ΑΓΩΓΗ

1. Κατά την παρουσίαση του ασθενούς απαραίτητη είναι η καλή κλινική εξέταση, η εκτίμηση των συμπτωμάτων (κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, μειωμένη ικανότητα για άσκηση, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας) και η λήψη ενός καλού ιστορικού για προσδιορισμό της διάρκειας του επεισοδίου ή της συχνότητας υποτροπιάζόντων επεισοδίων. Ο έλεγχος θα ολοκληρωθεί με τη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος και βασικού εργαστηριακού ελέγχου (γεν αίματος, ηλεκτρολύτες, θυρεοειδική λειτουργία). Η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση πολλές φορές θα βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων.

2. Ταξινόμηση της ΚΜ του ασθενούς:

- Παροξυσμική ΚΜ (Paroxysmal): Φλεβοκομβικός ρυθμός εναλλασσόμενος με επεισόδια ΚΜ που συνήθως ανατάσσονται αυτόματα.
- Επίμονη ΚΜ (Persistent): Επεισόδια ΚΜ μεγάλης διάρκειας που ανατάσσονται κατόπιν ιατρικής παρέμβασης.
- Χρόνια ΚΜ (Permanent): Βασικός ρυθμός η ΚΜ. Φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη μπορεί να επαναφέρει τον φλεβοκομβικό ρυθμό αλλά μόνο για βραχύ χρονικό διάστημα.

3. Η αντιμετώπιση ασθενούς με ΚΜ σίγουρα θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή. Παράγοντες που επιδρούν σημαντικά στις αποφάσεις είναι η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, η ύπαρξη ή όχι υποκείμενης νόσου και ποιός,



η γνώση ή όχι της διάρκειας του επεισοδίου καθώς και το αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη ή όχι αντιπηκτικά. Έτσι άλλη παρέμβαση απαιτεί ο ασθενής που βρίσκεται σε αιμοδυναμική αστάθεια, σε σχέση με τον αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή.

Ενδονοσοκομειακά θα αντιμετωπιστεί ο ασθενής με

- Αιμοδυναμική αστάθεια ή με σοβαρά συμπτώματα
- ΚΜ άγνωστης διάρκειας ή χωρίς αντιπηκτική αγωγή
- Αυξημένο εμβολικό κίνδυνο

Εξωνοσοκομειακά μπορεί να αντιμετωπιστεί ο ασθενής με

- Επίμονη ΚΜ διάρκειας πάνω από 48 ώρες σε καλή κλινική κατάσταση, υπό αντιπηκτική αγωγή και ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση
- Γνωστό ιστορικό παροξυσμικής ΚΜ υπό αντιπηκτική αγωγή
- Μόνιμη ΚΜ, σταθερή κλινική κατάσταση, υπό αντιπηκτική αγωγή.

Η ηλεκτρική ή φαρμακευτική ανάταξη θεωρείται ασφαλής σε κάθε ασθενή με ΚΜ διάρκειας μικρότερης από 48 ώρες και σίγουρα αναβάλλεται σε κάθε ασθενή με ΚΜ διάρκειας άνω των 48 ωρών χωρίς αντιπηκτική αγωγή.

4. Στη χρόνια αγωγή μπορούμε να χορηγήσουμε

- Φάρμακα για την πρόληψη νέων επεισοδίων ΚΜ (πίνακας 8) ή
- Φάρμακα για τον έλεγχο της ΚΜ (πίνακας 9)
- ή να μη χορηγήσουμε καμιά αγωγή σε ασθενή με πρώτο επεισόδιο.

Απαραίτητη επίσης είναι η λήψη απόφασης για χορήγηση ή όχι της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής ανάλογα με τον εμβολικό κίνδυνο κάθε ασθενούς (πίνακας 10).



Πίνακας 8: Φάρμακα για την ανάταξη και πρόληψη υποτροπών κολπικής μαρμαρυγής (74,128)

Φάρμακο	Ομάδα	Συνήθης δόση για ανάταξη	Συνήθης δόση από το στόμα για πρόληψη (mg)
Κινιδίνη	IA	PO: 150mg υδροκινιδίνης ανά 1-2 ώρες (μέχρι 1,5g)	Συνήθως 200 X3 διημερή κινιδίνη Βραδείας αποδέσμευσης, μέχρι 1200mg/ημέρα
Προκαϊναμίδη	IA	PO: 20-30 mg/min μέχρι την ανάταξη ή παρενέργειες	Πολύ σπάνια χορηγείται
Δισοπυραμίδη	IA	Σπάνια χρησιμοποιείται	Συνήθως 250 X2 βραδείας αποδέσμευσης, μέχρι 500 X2
Προπαφαινόνη	IC	PO: 600mg σε μια εφ' άπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις	Συνήθως 150 X2-3, μέχρι 900mg
Φλεκαινίδη	IC	IV: 2mg/kg σε 10 λεπτά ή PO: 300mg εφάπαξ	100 X2 και αύξηση κατά 50 mg κάθε 3 μέρες μέχρι 200 X2
Αμιωδαρόνη	III	IV: 2-5 mg/kg σε 20 min και στάγδην 500-1000mg σε 24h PO: 30mg/kg εφάπαξ και 15 mg/kg σε 24 ώρες αν χρειαστεί	Μετά από φόρτιση, δόση συντήρησης 100-200mg X1 μέχρι 400mg X1
Σοταλόλη	III	PO: 80-160mg φόρτιση και 160-320mg /24h	80 X2 και σταδιακά μέχρι 160 X2
Ιβουτιλίδη	III	IV: 1mg (έγχυση 10min) και αν χρειαστεί άλλο 1 mg μετά 10 min	

PO: από του στόματος

IV: ενδοφλέβια



Πίνακας 9: Φάρμακα για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με ΚΜ (απουσία προδιέγερσης) (74,128)

Φάρμακο	Δόση φόρτισης σε οξεία IV χορήγηση	Χρόνια θεραπεία από το στόμα
Διλτιαζέμη	0,25mg/kg σε 2min, επανάληψη 0,25-0,35 mg/kg σε 15 min αν χρειαστεί, μετά 5-15mg/h	60-120mg τρεις φορές ημερησίως ή 120-300 mg εφάπαξ βραδείας αποδέσμευσης
Βεραπαμίλη	5mg σε 2' και επανάληψη 5-10 mg κάθε 30' μέχρι 20mg ή στάγδην 0,005 mg/kg/min. Μετά 5-10mg/h με μέγιστο 100mg/ημέρα	40-120mg τρεις φορές ημερησίως ή 120-360mg βραδείας αποδέσμευσης μια φορά τη μέρα
Προπρανολόλη	1-5mg (1mg ανά 2min)	10-120mg τρεις φορές ημερησίως
Ατενολόλη	5mg σε 5min, επανάληψη 5mg σε 10 min	25-100mg μια φορά ημερησίως
Μετοπρολόλη	5mg κάθε 5min μέχρι 15mg	25-100mg δυο φορές ημερησίως
Εσμολόλη	0,5mg/kg σε 2' εφάπαξ, μετά 0,05mg/kg/min. Αν χρειαστεί επανάληψη της εφάπαξ δόσεως και έγχυση 0,1 mg/kg/min	
Δακτυλίτιδα	1-1,5 mg ενδοφλέβια ή από του στόματος σε 24 ώρες, με προσαυξήσεις κατά 0,25-0,5mg	0,125-0,5mg ημερησίως

IV ενδοφλέβια

PO από του στόματος



ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Διαβάθμιση του εμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με ΚΜ μη ρευματικής αιτιολογίας και αντίστοιχη θεραπεία (57,60)

Κατηγορία	Θεραπεία
Υψηλού κινδύνου (ετήσιος κίνδυνος:8-12%) Ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού επεισοδίου Ασθενείς ηλικίας >75 με διαβήτη και/ή Υπέρταση Ασθενείς με κλινικές ενδείξεις βαλβιδοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας, και/ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ηχοκαρδιογραφικά	Sintrom (INR: 2,0-3,0) αν δεν υπάρχει αντένδειξη
Μετρίου κινδύνου (ετήσιος κίνδυνος:4%) Ηλικία <65 με παράγοντες κινδύνου: Διαβήτης, υπέρταση, περιφερική αγγειοπάθεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια	Sintrom ή ασπιρίνη Εξατομίκευση
Χαμηλού κινδύνου (ετήσιος κίνδυνος: 1%) Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς <65 ετών χωρίς ιστορικό εμβολικού, διαβήτη, υπέρτασης	Ασπιρίνη 75-300mg/ημ



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ:

Η ΚΜ είναι η πιο κοινή εμμένουσα αρρυθμία που απαντάται στην καθημερινή κλινική πράξη και η παροξυσμική ΚΜ είναι μια συχνή μορφή ΚΜ. Παρ' όλα αυτά οι πληροφορίες γύρω από την επίπτωση και τον επιπολασμό της ΚΜ στο γενικό πληθυσμό είναι ελάχιστες. Ακόμα λιγότερα είναι τα δεδομένα για την επιδημιολογία της παροξυσμικής ΚΜ. Η καλύτερη πηγή επιδημιολογικών δεδομένων γύρω από την ΚΜ παραμένει η μελέτη του Framingham που όμως μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική άλλων εθνοτήτων ή φυλών (24). Πρόσφατες ανασκοπήσεις γύρω από την ΚΜ δεν προσθέτουν περισσότερα επιδημιολογικά στοιχεία (31,74). Η έλλειψη περισσότερων δεδομένων γύρω από την επιδημιολογία της παροξυσμικής ΚΜ αποτελεί ένα σπουδαίο κενό στην επιδημιολογία της ΚΜ, γιατί ασθενείς με αυτήν τη μορφή ΚΜ είναι πιθανόν να έχουν ανάγκη για αύξηση των ιατρικών πόρων (35).

Σκοπός της μελέτης μας: Να εκτιμήσει τη συχνότητα των καινούργιων συμπτωματικών περιπτώσεων παροξυσμικής ΚΜ (επίπτωση) στο γενικό πληθυσμό και να συγκρίνει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της με αυτά των ασθενών με χρόνια ΚΜ.

2. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Πληθυσμός και περιοχή της μελέτης

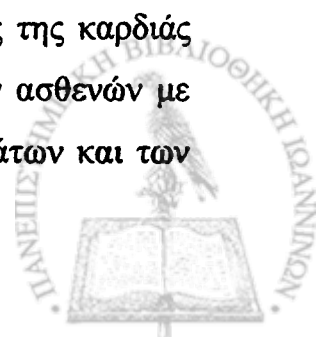
Η περιοχή της μελέτης -ο νομός Ιωαννίνων με έκταση 4490km²- αποτελεί περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Έχει πληθυσμό περίπου 160 000 κατοίκους - σύμφωνα με τη γενική απογραφή του 1991- με γνωστή κατανομή για το φύλο και την ηλικία. Η πλειονότητα του πληθυσμού ζει στην πόλη των Ιωαννίνων (περίπου 100 000) και το υπόλοιπο σε αγροτικές περιοχές. Η περιοχή μελέτης διαθέτει ορισμένα «πλεονεκτήματα» για επιδημιολογικές μελέτες. Πρώτον, ο πληθυσμός είναι αρκετά σταθερός-η γεωγραφική κατανομή είναι τέτοια που 'απομονώνει' την



περιοχή- και δεύτερο, η περιοχή εξυπηρετείται από 2 νοσοκομεία που βρίσκονται στην πόλη και στα οποία καθένας έχει άμεση πρόσβαση ακόμα και για πρωτοβάθμια περίθαλψη χωρίς άλλες διαδικασίες. Η περιοχή κατά τη διάρκεια της μελέτης είχε επίσης 5 κέντρα υγείας και 20 ιδιώτες καρδιολόγους γιατρούς με σχετικό γνωστικό αντικείμενο. Τέλος τα νοσοκομεία των Ιωαννίνων προσφέρουν περίθαλψη και σε ασθενείς παρακειμένων περιοχών με πληθυσμό που φτάνει τελικά τις 350 000.

2.2 Σχεδιασμός της μελέτης:

Η μελέτη ήταν μια πληθυσμιακή έρευνα που διεξήχθη μεταξύ του Ιανουαρίου 1992 και Δεκεμβρίου 1995 με σκοπό την διερεύνηση της επίπτωσης της παροξυσμικής ΚΜ. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής καταγράψαμε όλους τους ασθενείς με ΚΜ που προσήλθαν στα επείγοντα ιατρεία των 2 νοσοκομείων και για κάθε έναν από αυτούς συμπληρωνόταν ένα φύλλο ιστορικού. Το ίδιο γινόταν και με τα κέντρα υγείας της περιοχής μας όπως και με την πλειονότητα των ιδιωτών γιατρών που ήταν ενημερωμένοι για τη μελέτη και συμπλήρωναν επίσης το φύλλο ιστορικού. Σε τακτά χρονικά διαστήματα προσπαθούσαμε αφ'ενός να ενημερώνουμε και να παρακολουθούμε τη συγκέντρωση των στοιχείων από τους συναδέλφους ούτως ώστε να υπάρχει διαρκής ενεργός συμμετοχή και αφ'ετέρου να γίνεται η συλλογή των ιστορικών και η συμπλήρωση, αν υπήρχε, κάθε ελλιπούς πληροφορίας. Το φύλλο ιστορικού περιελάμβανε το όνομα του ασθενούς, τα συμπτώματα, την ημέρα έναρξης της αρρυθμίας, τη διάρκεια, τους παράγοντες κινδύνου και τις συνυπάρχουσες παθήσεις (υπέρταση, στεφανιαία νόσο, βαλβιδοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, υπερθυρεοειδισμό, πνευμονοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και μυοκαρδιοπάθειες, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, σύνδρομο προδιέγερσης). Η αντιμετώπιση ήταν ελεύθερη στην κρίση κάθε θεράποντος ιατρού και απλά γινόταν καταγραφή. Σε όλους τους ασθενείς γινόταν εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας (νοσοκομειακά ή εξωνοσοκομειακά), ενώ υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς έγινε σε 93% των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ και στο 88% των ασθενών με χρόνια ΚΜ. Τέλος έγινε έλεγχος όλων των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και των



σημειωμάτων εξόδου στις παθολογικές κλινικές των νοσοκομείων μας κατά τη διάρκεια της μελέτης, καθώς και των καρδιολογικών προεγχειρητικών ελέγχων για κάθε εξωκαρδιακό χειρουργείο με σκοπό να καταγραφούν όλες οι περιπτώσεις παροξυσμικής και χρόνιας ΚΜ.

2.3 Ορισμοί

Ως παροξυσμική ΚΜ ορίσαμε την ηλεκτροκαρδιογραφικά αποδεδειγμένη ΚΜ διάρκειας μικρότερης από 7 μέρες. Οι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης. Η διάρκεια της ΚΜ εκτιμήθηκε από την ξαφνική, καλά περιγραφόμενη έναρξη συμπτωμάτων όπως παλμών, δυσφορίας στο προκάρδιο, δύσπνοιας, ζάλης ή συγκοπής. Όλοι οι άλλοι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που απέτυχαν να αναταχθούν στη διάρκεια των 7 ημερών ή αυτών με άγνωστης διάρκειας ΚΜ, θεωρούνταν ότι είχαν χρόνια ΚΜ. Δεν καταγράφηκαν ασθενείς με ΚΜ ως επιπλοκή οξέων συμβαμάτων όπως οξείας περικαρδίτιδας, οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, πνευμονικής εμβολής ή ως μετεγχειρητική επιπλοκή. Κατά τη λήψη του ιστορικού δινόταν ιδιαίτερη βαρύτητα στο αν ο ασθενής είχε και προηγούμενα επεισόδια στο παρελθόν, πράγμα το οποίο διαπιστωνόταν είτε από την περιγραφή παρομοίων συμπτωμάτων είτε από προηγούμενα ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή ιατρικά σημειώματα και τελικά γινόταν η καταγραφή του συμβάματος. Καταγράφονταν επίσης όλοι οι προδιαθεσικοί παράγοντες για ΚΜ που προαναφέρθηκαν. Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας γινόταν με βάση το ιστορικό (περιορισμός της δραστηριότητας, κόπωση, δύσπνοια ή ορθόπνοια), την κλινική εξέταση (οίδημα κάτω άκρων, αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, υγροί ρόγχοι, καλπαστικός ρυθμός), ακτινογραφία θώρακα (καρδιοθωρακικός δείκτης πάνω από 55%) και υπερηχοκαρδιογράφημα με αυξημένη τελοδιαστολική διάμετρο (>55mm) ή μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως ($\leq 45\%$). Ασθενής με βαλβιδοπάθεια ήταν κάθε ένας με διαστολικό ή συστολικό φύσημα πάνω από 3/6 κατά την κλινική εξέταση ή με ιστορικό διόρθωσης ή αντικατάστασης της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας. Προσπάθεια για υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση γινόταν σε κάθε περίπτωση. Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη ήταν κάθε ένας με σάκχαρο αίματος νηστείας



πάνω από 140mg/dl ή με ιστορικό λήψης αντιδιαβητικών δισκίων ή ινσουλίνης. Ασθενείς με υπέρταση ήταν όλοι που είχαν αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση από 160/95mmHg ή έκαμαν συστηματική χρήση αντιυπερτασικής αγωγής. Ως στεφανιαίος θεωρούνταν ο ασθενής με ιστορικό στηθάγχης ή θετική δοκιμασία κόπωσης ή ιστορικό εμφράγματος ή με στένωση μεγαλύτερη του 70% επικάρδιας αρτηρίας κατά το στεφανιογραφικό έλεγχο ή επέμβαση επαναγγείωσης. Η εκτίμηση της πνευμονοπάθειας γινόταν από την κλινική εκτίμηση, τα ακτινολογικά ευρήματα και/ή τα ευρήματα από τη σπυρομέτρηση. Ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου ήταν αυτοί στους οποίους τα επεισόδια ΚΜ εναλλάσσονταν με επεισόδια φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας. Κατάχρηση οينوπνεύματος θεωρούνταν ότι είχαν κάνει όλοι οι ασθενείς που ανέφεραν κατανάλωση πάνω από 6 μονάδες (μια μονάδα:μισό ποτήρι μπύρας, ένα ποτήρι κρασί ή ένα ουίσκι ή τσίπουρο ή liqueur) ως 12 ώρες πριν από το καταγραφόμενο επεισόδιο. Κριτήρια για υπερθυρεοειδισμό ήταν υψηλή T3 ή υψηλή T4 ή χαμηλή TSH συνοδευόμενα από ανάλογα συμπτώματα. Ασθενείς που δεν είχαν συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου ή υπερθυρεοειδισμού θεωρούνταν ότι είχαν ιδιοπαθή (Idiopathic) ΚΜ. Η αντιμετώπιση της οξείας φάσης ήταν ελεύθερη στην κρίση του θεράποντος γιατρού. Σε όλους τους ασθενείς γίνονταν νέα ΗΚΓ στις 2, 5 και 15 ημέρες μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Ο επιπολασμός υπολογίστηκε από το κλάσμα των ασθενών με ΚΜ προς το σύνολο των κατοίκων μιας ηλικίας. Ο υπολογισμός της επίπτωσης (νέων περιπτώσεων) γίνονταν με παρόμοιο τρόπο αλλά με αποκλεισμό αυτών που είχαν ιστορικό προηγουμένων επεισοδίων πριν την είσοδο στη μελέτη. Έτσι με τον όρο 'επίπτωση' εννοούμε τις νέες περιπτώσεις ασθενών με ΚΜ ανά έτος, ενώ με τον όρο 'επιπολασμό' το σύνολο των περιπτώσεων (παλαιών και νέων) που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

2.4 Διαλαθόντα δεδομένα

Στην προσπάθειά μας να μειώσουμε κατά το δυνατό τις περιπτώσεις ΚΜ που μας είχαν διαφύγει από την καταγραφή γινόταν έλεγχος των βιβλιαρίων υγείας σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονταν για κάθε λόγο στα εξωτερικά ιατρεία



των νοσοκομείων και των κέντρων υγείας της περιοχής. Από τη διάγνωση ή τη νέα χρήση δακτυλίτιδας και την απαραίτητη συγκέντρωση στοιχείων που ακολουθούσε, καταγραφόταν κάθε περίπτωση ασθενή με ΚΜ που είχε διαφύγει. Παρατείναμε επίσης τη μελέτη μας κατά ένα χρόνο, ούτως ώστε να καταγραφούν έστω και αναδρομικά περιπτώσεις ασθενών με ΚΜ που είχαν διαφύγει στη χρονική διάρκεια της μελέτης.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Τα ποσοτικά δεδομένα εκφράστηκαν σαν μέσες τιμές \pm μια σταθερή απόκλιση, ενώ η δοκιμασία t χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκρισή τους. Η σύγκριση των ποιοτικών δεδομένων έγινε με την μέθοδο χ^2 και τη διόρθωση κατά Yates. Τιμές $p < 0,05$ (με δυο ουρές) θεωρήθηκαν σημαντικές. Ο υπολογισμός του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% έγινε με την κατανομή του Poisson. Οι συγκρίσεις των ηλικιακών ομάδων έγινε με τη δοκιμασία χ^2 για γραμμική τάση.



3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της 4ετούς χρονικής περιόδου της μελέτης καταγράφηκαν 1994 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή από τους οποίους 1066 άνδρες (43,4%). Ογδόντα εννιά από τους 1994 ασθενείς καταγράφηκαν αναδρομικά με τις μεθόδους που περιγράψαμε. Παροξυσμική ΚΜ είχαν 443 ασθενείς (264 άνδρες-59,6%, 179 γυναίκες) με μέση ηλικία $61,8 \pm 12,4$ χρόνια. Τριακόσιοι πενήντα ένας από τους 443 ασθενείς (79,2%) είχαν διάρκεια μικρότερη των 3 ημερών. Οι υπόλοιποι 1551 (802 άνδρες-51,7%, 749 γυναίκες) ασθενείς είχαν χρόνια ΚΜ με μέση ηλικία $72 \pm 10,7$ χρόνια. Σε 84 (5,4%) από τους 1551 ασθενείς ο χρόνος έναρξης της ΚΜ ήταν άγνωστος. Από τους 443 ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ οι 302 (68,2%) είχαν πρώτο επεισόδιο ΚΜ, οι υπόλοιποι 141 είχαν ιστορικό υποτροπών, ενώ σε 12 ασθενείς η ΚΜ καταγράφηκε κατά τη διάρκεια 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής που έγινε για τον έλεγχο επεισοδίου αισθήματος παλμών. Κατά την περίοδο της μελέτης υποτροπές εμφάνισαν 89 ασθενείς. Ογδονταπέντε ασθενείς (19,2%) ανατάχθηκαν αυτόματα χωρίς τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου και 279 (63%) ανατάχθηκαν εντός 4 ωρών με τη χορήγηση δακτυλίτιδας (συνήθως ενδοφλέβια) που έγινε λόγω συμπτωμάτων και ανάγκης ελέγχου της κοιλιακής ανταπόκρισης σε κάθε ασθενή που παρουσιαζόταν. Στους υπόλοιπους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν για την ανάταξη αμιωδαρόνη, κινιδίνη, ανταγωνιστές ασβεστίου, β-αναστολείς, προπαφαινόνη (με σειρά ανάλογη με τη συχνότητα χρησιμοποίησης). Σε 8 από αυτούς τους ασθενείς εμφανίστηκαν κοιλιακές αρρυθμίες μετά την ανάταξη, ενώ μια γυναίκα ασθενής εμφάνισε επεισόδιο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας που ανατάχθηκε επιτυχώς. Τρεις ασθενείς ανατάχθηκαν ηλεκτρικά εξαιτίας αιμοδυναμικής επιβάρυνσης ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς ανατάχθηκαν φαρμακευτικά εντός 7 ημερών. Ο πίνακας 1 δείχνει τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με παροξυσμική και χρόνια ΚΜ.



Πίνακας 1: Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με παροξυσμική και χρόνια κολπική μαρμαρυγή

Χαρακτηριστικά	Παροξυσμική n: 443	Χρόνια n: 1551	P value
Άνδρες (%)	264 (59,6)	802 (51,7)	P<0,005
Μέση ηλικία (έτη)	61,8±12,4	72±10,7	P<0,0001
Ηλικία ανδρών (έτη)	59±13,3	71±10,4	P<0,0001
Ηλικία γυναικών (έτη)	65,2±10,1	73,1±10,8	P<0,0001
Υπέρταση (%)	180 (40,6)	634 (40,8)	ΜΣ
Στεφανιαία νόσος (%)	56 (12,7)	172 (11,1)	ΜΣ
Έμφραγμα (%)	21 (4,7)	62 (4,0)	
Επαναγγείωση (%)	11 (2,5)	27 (1,5)	
Βαλβιδοπάθεια (%)	46 (10,4)	230 (14,8)	P<0,05
Σακχ. Διαβήτης (%)	38 (8,6)	180 (11,6)	P<0,08
Υπερθυρεοειδισμός (%)	28 (6,3)	136 (8,8)	ΜΣ
Πνευμονοπάθεια (%)	23 (5,2)	101 (6,5)	ΜΣ
Καρδιακή Ανεπάρκεια- Μυοκαρδιοπάθειες (%)	17 (3,8)	349 (22,5%)	P<0,0001
Σύνδρομο Νοσούντος Φλεβοκόμβου (%)	15 (3,7)	0 (0)	
Σύνδρομο Προδιέγερσης (%)	6 (1,4)	0 (0)	
>1 παράγοντας κινδύνου	78 (17,6)	397 (25,6)	P<0,001
Ιδιοπαθής (%)	143 (32,3)	242 (15,6)	P<0,0001

ΜΣ Μη σημαντικό



Όπως φαίνεται στον πίνακα 1 η μέση ηλικία των ασθενών με χρόνια ΚΜ είναι μεγαλύτερη από τη μέση ηλικία των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ ($72 \pm 10,7$ έναντι $61,8 \pm 12,4$ χρόνια, $p < 0,0001$). Και στις δυο μορφές οι γυναίκες εμφανίζουν ΚΜ σε μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τους άνδρες ($P < 0,001$). Η πιο συχνή υποκείμενη νόσος ήταν η υπέρταση και στη χρόνια και στην παροξυσμική ΚΜ. Οι βαλβιδοπάθειες και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζονταν λιγότερο συχνά στην παροξυσμική ΚΜ σε σχέση με τη χρόνια, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, του σακχαρώδη διαβήτη και της θυρεοειδοπάθειας μεταξύ των ασθενών με παροξυσμική και χρόνια ΚΜ.

Η παροξυσμική ΚΜ συμβαίνει σε μικρότερη ηλικία στους άνδρες ($59,6 \pm 13,3$ χρόνια) συγκριτικά με τις γυναίκες ($65,2 \pm 10,1$ χρόνια $p < 0,0001$). Συμβαίνει πιο συχνά σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 (266 ασθενείς -60%) σε σχέση με αυτούς με ηλικία < 60 χρόνων. Οι γυναίκες με παροξυσμική ΚΜ είχαν πιο συχνά υπέρταση, βαλβιδοπάθειες και υπερθυρεοειδισμό, ενώ η ιδιοπαθής κολπική μαρμαρυγή ήταν πιο συχνή στους άνδρες. Κατάχρηση οινόπνεύματος προηγήθηκε της αρρυθμίας σε 75 (16,9%) ασθενείς.

Ο πίνακας 2 δείχνει τους παράγοντες κινδύνου ανάλογα με το φύλο στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ.



Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή σε σχέση με το φύλο.

	Άνδρες (n:264)	Γυναίκες (n:179)	P value
Μέση ηλικία (χρόνια)	59,6±13,3	65,2±10,1	P<0,0001
Υπέρταση (%)	85 (32,2)	95 (53,1)	P<0,0005
Στεφανιαία νόσος(%)	36 (13,6)	20 (11,2)	ΜΣ
Βαλβιδοπάθειες (%)	19 (7,2)	27 (15,1)	P<0,05
Διαβήτης (%)	23 (8,7)	15 (8,4)	ΜΣ
Υπερθυρεοειδισμός (%)	10 (3,8)	18 (8,4)	P<0,05
Πνευμονοπάθεια (%)	14 (5,3)	9 (5)	ΜΣ
Καρδιακή ανεπάρκεια- Μυοκαρδιοπάθειες (%)	9 (3,4)	8 (4,5)	ΜΣ
Σύνδρομο Νοσούντος Φλεβοκόμβου (%)	7 (2,7)	8 (4,5)	ΜΣ
Σύνδρομο Προδιέγερσης (%)	5 (1,9)	1 (0,6%)	ΜΣ
Ιδιοπαθής (%)	99 (37,5)	44 (24,6)	P<0,01

ΜΣ μη σημαντικό



Τα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάστηκαν οι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ ήταν αίσθημα παλμών, δύσπνοια, προκάρδια δυσφορία και συγκοπή ή προσυγκοπή και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι υποκείμενης νόσου, όπως φαίνεται στον πίνακα 3 που ακολουθεί. Έξι ασθενείς παρουσιάστηκαν με κλινική εικόνα συμβατή με ΑΕΕ (ακολούθησε επιβεβαίωση με απεικονιστική μέθοδο) και επεισόδιο ΚΜ που ανατάχθηκε. Οι ασθενείς με ιδιοπαθή παροξυσμική ΚΜ ήταν νεώτεροι (<65 χρονών, 72%) και είχαν πιο συχνά φυσιολογικό μέγεθος αριστερού κόλπου (<4cm, 77,6%) σε σχέση με τους ασθενείς με μη ιδιοπαθή (παρουσία υποκείμενης νόσου) παροξυσμική ΚΜ που ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (>65χρονών, 54%) και είχαν πιο συχνά διατεταμένο (≥ 4 cm) αριστερό κόλπο.



Πίνακας 3: Κλινικά και υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με ιδιοπαθή και μη, παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ).

Χαρακτηριστικά	Ιδιοπαθής παροξυσμική ΚΜ n:143	«Μη ιδιοπαθής» παροξυσμική ΚΜ η:300	P value
Ηλικία ≥ 65 χρόνων (%)	40 (28)	162 (54)	P<0,0001
Αίσθημα παλμών (%)	113 (79)	219 (73)	ΜΣ
Δύσπνοια (%)	33 (23)	85 (28,3)	ΜΣ
Συγκοπή και Προσυγκοπή (%)	24 (16,8)	66 (22)	ΜΣ
Προκάρδια δυσφορία (%)	7 (4,9)	25 (8,3)	ΜΣ
Μέγεθος αριστερού κόλπου ≥ 4 cm (%)	32 (22,4)	112 (37,3)	P<0,005

ΜΣ μη σημαντικό



Από τους 116 594 κατοίκους ηλικίας >20 χρόνων που αποτελούν τον πληθυσμό της μελέτης (νομός Ιωαννίνων) 363 είχαν παροξυσμική ΚΜ και 1160 χρόνια ΚΜ. Έτσι στην περιοχή μας ο συνολικός επιπολασμός της ΚΜ ήταν 1,3% για τις ηλικίες πάνω από 20 χρόνων ενώ για τις ηλικίες άνω των 40 και άνω των 60 ήταν 2% και 3,6% αντίστοιχα. Για τον πληθυσμό άνω των 80 εκτιμάται ότι ο επιπολασμός είναι 6,8%. Ο επιπολασμός στην τετραετία της μελέτης αυξάνεται με την ηλικία για τη χρόνια ΚΜ από 10,3 ανά 10.000 κατοίκους για τις ηλικίες 40-49 χρόνων σε 638,1 ανά 10000 για τις ηλικίες πάνω από 80. Η παροξυσμική ΚΜ αποτελεί το 25% του συνόλου των περιπτώσεων με ΚΜ. Ο επιπολασμός της παροξυσμικής ΚΜ αυξάνεται επίσης με την ηλικία, αλλά πέφτει μετά τα 80 έτη. Στον πίνακα 4 φαίνεται αναλυτικά ο επιπολασμός στην τετραετία ανά ηλικία και είδος ΚΜ, ενώ στην εικόνα 1 που ακολουθεί αυτό φαίνεται σχηματικά.



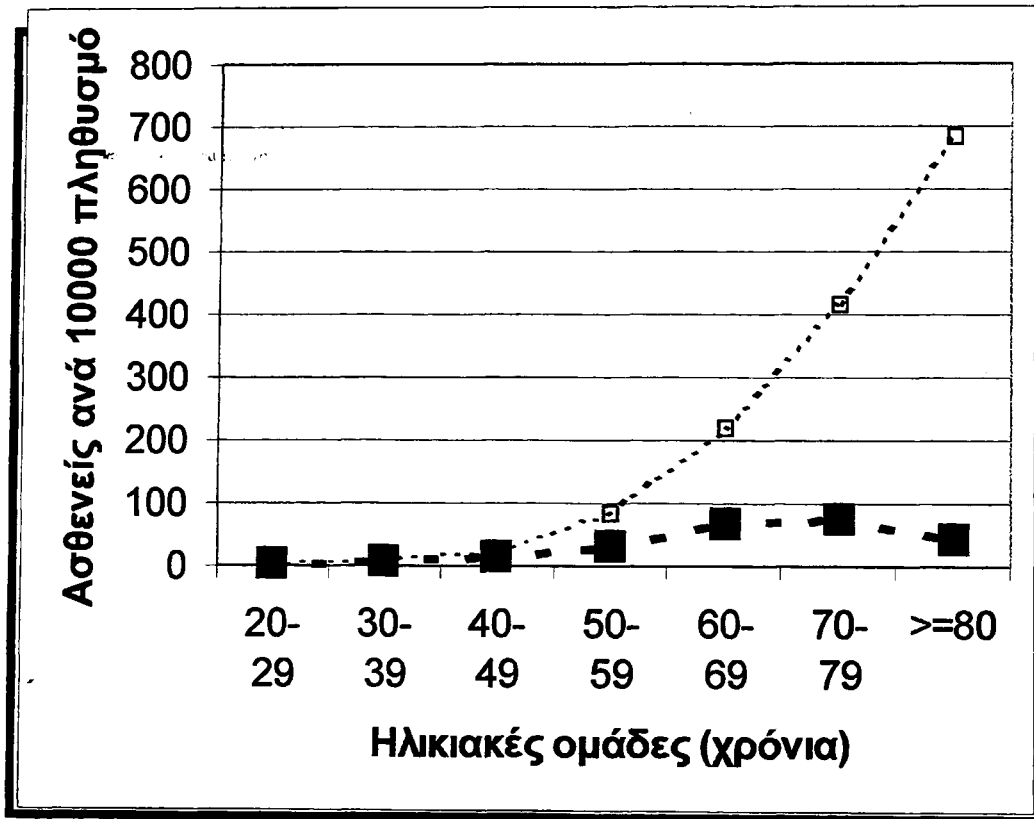
Πίνακας 4: Επιπολασμός στην τετραετία (αριθμός ασθενών/10.000 άτομα) της παροξυσμικής και της χρόνιας κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ) σε σχέση με την ηλικία.

Ηλικία (χρόνια)	Ολικός πληθυσμός	Παροξυσμική ΚΜ	Χρόνια ΚΜ	Σύνολο ΚΜ
20-29	21854	3,7 (8)	0 (0)	3,7 (8)
30-39	20648	9,7 (20)	2,4 (5)	12,1 (25)
40-49	18441	15,7 (29)	10,3 (19)	26 (48)
50-59	19840	33,3 (66)	48,9 (97)	82,2 (163)
60-69	18772	69,8 (131)	151,3 (284)	221,1 (415)
70-79	11225	74,8 (84)	342,1 (384)	416,9 (468)
≥80	5814	45 (25)	638,1 (371)	683,1 (396)
Σύνολο	116594	31,3 (363)	90,5 (1160)	130,6 (1523)

()= απόλυτος αριθμός ασθενών σε κάθε ηλικιακή ομάδα.



Εικόνα 1: Επιπολασμός στην τετραετία της παροξυσμικής (—■—) και της χρόνιας ΚΜ ανάλογα με την ηλικία (—□—)



Για τον υπολογισμό της επίπτωσης (νέες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης) της παροξυσμικής ΚΜ αποκλείσαμε 74 ασθενείς (20,4%), επειδή είχαν ιστορικό επεισοδίων πριν αρχίσει η μελέτη. Η μέση ετήσια επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ στους άνω των 20 ετών ήταν 72 στον συνολικό πληθυσμό των 116.594 ασθενών (νομός Ιωαννίνων) ή 6,2 ανά 10.000 πληθυσμό (95% διάστημα εμπιστοσύνης 4,8-7,6 ανά 10.000 πληθυσμό). Ο πίνακας 5 δείχνει την ετήσια επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ ανάλογα με την ηλικία και το φύλο ανά 10.000 πληθυσμό. Η ετήσια επίπτωση παροξυσμικής ΚΜ ήταν 6,2 ασθενείς ανά 10.000 για το 1992, 6,8 ασθενείς ανά 10.000 για το 1993, 5,9 για το 1994 και 5,8 ανά 10.000 για το 1995. Η ολική επίπτωση για τους άνδρες ήταν 7,2/10.000/έτος (95% διάστημα εμπιστοσύνης 5-9,4 ασθενείς/10.000) και ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p < 0,01$) σε σχέση με τις γυναίκες (5,3/10.000/χρόνο με διάστημα εμπιστοσύνης 3,4-7,1). Υπάρχει επίσης μια στατιστικά σημαντική υπεροχή των ανδρών στις ηλικίες 30-39 ($p < 0,02$) και 40-49 ($p < 0,0001$) αλλά όχι στις άλλες ηλικίες. Η επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ αυξάνει με την ηλικία μέχρι τα 80, αλλά μετά μειώνεται (για τους άνδρες μετά την ηλικία των 70). Η ροπή με την ηλικία ήταν στατιστικά σημαντική για τους άνδρες και τις γυναίκες. Η εικόνα 2 δείχνει σχηματικά την επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ ανάλογα με την ηλικία για τους άνδρες, για τις γυναίκες και για το σύνολο των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ.



Πίνακας 5 : Ετήσια επίπτωση ανάλογα με το φύλο και την ηλικία της παροξυσμικής ΚΜ ανά 10000 πληθυσμό

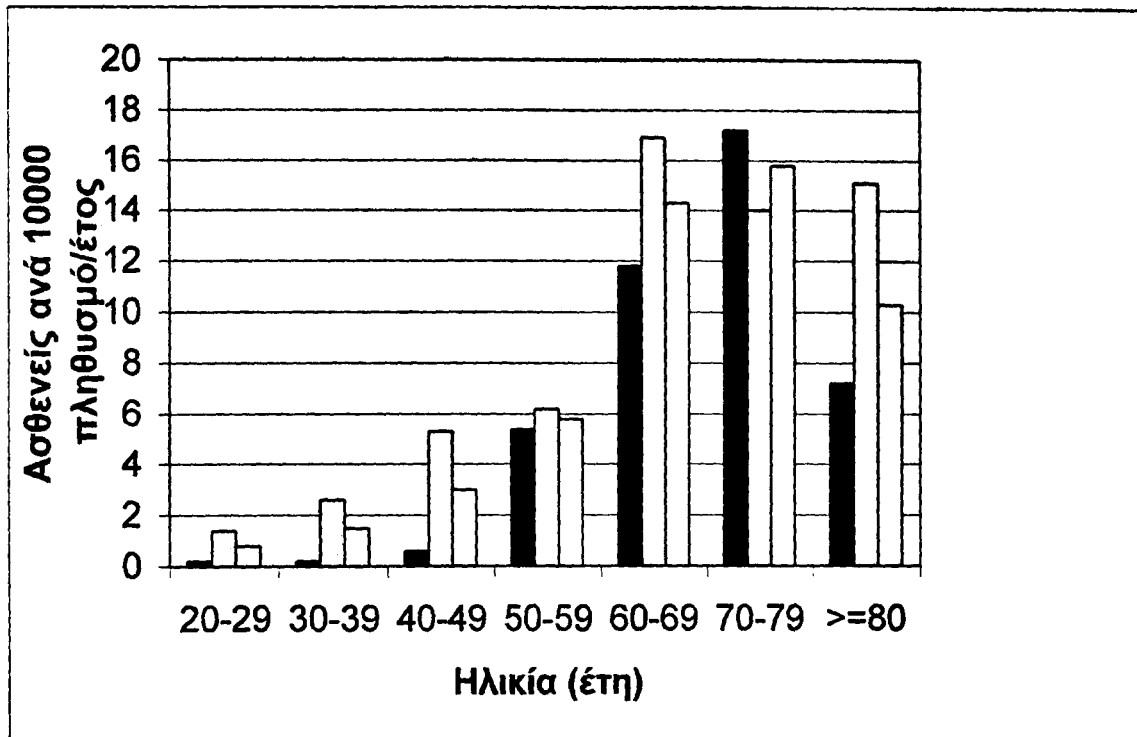
Ηλικία (Χρόνια)	Γυναίκες		Άνδρες		Σύνολο		P
	Αριθμός Περιπτώσεων/ Σύνολο	Επίπτωση	Αριθμός περιπτώσεων/ Σύνολο	Επίπτωση	Αριθμός περιπτώσεων/ Σύνολο	Επίπτωση	
20-29	1/11076	0,2	6/10778	1,4	7/21854	0,8	0-1,8 ΜΣ
30-39	1/10056	0,2	11/10592	2,6	12/20648	1,5	0-3,1 <0,025
40-49	2/9010	0,6	20/9431	5,3	22/18441	3	0,5-5,5 <0,0001
50-59	22/10211	5,4	24/9629	6,2	46/19840	5,8	2,5-9,2 ΜΣ
60-69	46/9723	11,8	61/9049	16,9	107/18772	14,3	8,9-19,7 ΜΣ
70-79	44/6410	17,2	27/4815	14,0	71/11225	15,8	8,5-23,2 ΜΣ
>=80	10/3494	7,2	14/2320	15,1	24/5814	10,3	2,1-18,6 ΜΣ
Σύνολο	126/59980	5,3	163/56614	7,2	289/116594	6,2	4,8-7,6 <0,01

ΜΣ μη σημαντικό

CI διάστημα εμπιστοσύνης



Εικόνα 2: Ετήσια επίπτωση ανάλογα με την ηλικία και το φύλο της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. ■ =γυναίκες, ▨ =άνδρες, □ =σύνολο



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

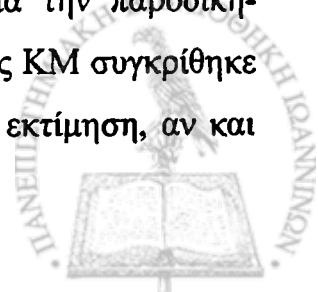
Η ΚΜ μπορεί να εμφανισθεί με πολλές μορφές ο δε τρόπος αντιμετώπισης διαφέρει ανάλογα με τη φύση και την παρουσία υποκείμενης νόσου (αν υπάρχει). Η παροξυσμική ΚΜ είναι μια κοινή μορφή ΚΜ που αν και αντιμετωπίζεται συχνά από πολλούς γιατρούς, η επιδημιολογία της συνεχίζει να είναι παραμελημένη στην ιατρική βιβλιογραφία. Υπάρχουν τουλάχιστον δυο λόγοι γι' αυτό. Πρώτα, ότι στην παροξυσμική ΚΜ τα ασυμπτωματικά επεισόδια μπορεί να είναι ως και 12 φορές πιο συχνά από τα συμπτωματικά (37), κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε συστηματική υποτίμηση της πραγματικής επίπτωσης της παροξυσμικής ΚΜ. Δεύτερο, πολλοί ασθενείς που έχουν περάσει επεισόδιο παροξυσμικής ΚΜ θα μπορούσαν να αντιμετωπίζουν άλλα παρόμοια χωρίς την ανάγκη ιατρικής βοήθειας. Το πρόβλημα γίνεται ακόμα πιο δύσκολο, γιατί δεν υπάρχει γενική συμφωνία για την ορολογία που χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει τα διάφορα κλινικά σύνδρομα της ΚΜ (6,7). Ανασκοπώντας τη διεθνή βιβλιογραφία ο αναγνώστης θα βρεθεί μπροστά σε μια πλειάδα όρων (τουλάχιστον 20) που χρησιμοποιούν οι ερευνητές στις διάφορες εργασίες. Αναφέρουμε μερικές από αυτές όπως οξεία (acute), νέα ή πρόσφατης έναρξης (new or recent onset), χρόνια (chronic), επιμένουσα (persistent), εδραιωμένη (established), μόνιμη (permanent), σταθερή (constant), παροξυσμική (paroxysmal), ανθεκτική (resistant-refractory), ακατάπαυστη (incessant), διαλείπουσα (intermittent), υποτροπιάζουσα (recurrent).

Η μεγαλύτερη μελέτη που δίνει επιδημιολογικά δεδομένα είναι αυτή του Framingham, στην οποία οι συχνότητες της παροξυσμικής και της χρόνιας ΚΜ είναι περίπου ίδιες (34), αλλά σε άλλες μελέτες (10-12) η παροξυσμική ΚΜ αποτελεί το 35-65% του συνόλου των περιπτώσεων της ΚΜ. Στη δική μας μελέτη η παροξυσμική ΚΜ αποτελεί το 25% του συνόλου των περιπτώσεων. Φαίνεται σαφώς ότι η έντονη διακύμανση που υπάρχει εξαρτάται από τον πληθυσμό της μελέτης και τον ορισμό της παροξυσμικής ΚΜ που κάθε φορά δίνεται. Σύμφωνα με τα δεδομένα μας αυτή είναι η πρώτη μελέτη στη βιβλιογραφία, όπου επιχειρείται προοπτική εκτίμηση της συχνότητας της παροξυσμικής ΚΜ στο γενικό πληθυσμό.



Ο επιπολασμός της ΚΜ ποικίλλει από 0,4% ως 1% στο γενικό ενήλικο πληθυσμό και αυξάνει με την ηλικία. Στη μελέτη του Framingham (18) ο επιπολασμός ήταν 0,5% για τις ηλικίες 50-59 χρονών και αυξάνεται σε 8,8% στις ηλικίες 80-89 χρονών. Στην Cardiovascular Health Study (14), μια διαχρονική μελέτη σε πληθυσμιακή βάση που έγινε σε 5201 άνδρες και γυναίκες ασθενείς ηλικίας ≥ 65 χρονών, ΚΜ διαγνώστηκε στο 4,8% των γυναικών και στο 6,2% των ανδρών κατά τη βασική εξέταση και ο επιπολασμός είχε ισχυρή συσχέτιση με την ηλικία στις γυναίκες. Σε ανασκόπηση τεσσάρων μελετών (27) ο επιπολασμός της ΚΜ εκτιμήθηκε ότι ήταν περίπου 2,3% στον ενήλικα πληθυσμό άνω των 40 χρονών στις ΗΠΑ, ενώ μετά τα 65 ήταν 6% και περίπου το 70% των ασθενών με ΚΜ είχαν ηλικία μεταξύ 65 και 85 χρόνων. Οι διαφορές μεταξύ των δημοσιευμένων επιδημιολογικών μελετών πιθανόν αντανακλούν τις μεθόδους, με τις οποίες γίνεται η επιλογή των ασθενών και η διάγνωση της ΚΜ. Στη δική μας μελέτη ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία. Όμως αν και υπάρχει ξεκάθαρη αύξηση του επιπολασμού της χρόνιας ΚΜ με την ηλικία, στην παροξυσμική ΚΜ η αύξηση αυτή κρατά μέχρι τα 80 και μετά πέφτει. Δεν υπάρχει ξεκάθαρη εξήγηση γι' αυτό πιθανόν στους ηλικιωμένους επειδή αυτοί δεν μπορούν να καταλάβουν τη χρονική στιγμή της έναρξης της αρρυθμίας η ΚΜ κατατάσσεται στην χρόνια. Μια άλλη εξήγηση είναι ότι ένας αριθμός παροξυσμικών ΚΜ στις μεγάλες ηλικίες γίνονται χρόνιες. Μια τρίτη πιθανή εξήγηση είναι ότι στις μεγάλες ηλικίες, μιας και αρχίζει η ΚΜ δεν αποκαθίσταται αυτόματα ή με ιατρική πράξη κι έτσι γίνεται εξαρχής χρόνια.

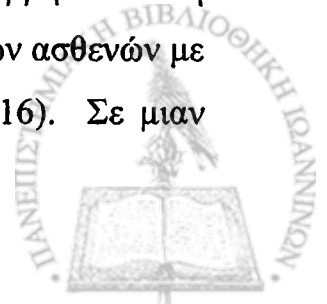
Η επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη (24,35) και αυτή είναι η πρώτη φορά που επιχειρείται προοπτική εκτίμηση αυτής. Στην εργασία μελετήσαμε την επίπτωση των νέων περιπτώσεων ΚΜ. Ο τρόπος συλλογής των περιστατικών μαρτυρεί ότι εκτιμήθηκε η επίπτωση της συμπτωματικής παροξυσμικής ΚΜ και όχι η επίπτωση όλων των περιπτώσεων ΚΜ. Η πιο συχνά αναφερόμενη μελέτη, η μελέτη του Framingham, σε μια ανακοίνωση για την ΚΜ και τη στεφανιαία νόσο το 1983 (34) δίνει κάποιες πληροφορίες για την παροδική-transient- ΚΜ. Σε αυτήν την εργασία η διετής επίπτωση της χρόνιας ΚΜ συγκρίθηκε με αυτήν της παροδικής ΚΜ και βρέθηκε ότι ήταν ίδιες. Αυτή η εκτίμηση, αν και



πέρασαν πάνω από 15 χρόνια, δεν έχει επιβεβαιωθεί ξανά. Η έλλειψη μελετών γύρω από την επιδημιολογία της παροξυσμικής ΚΜ αποτελεί ένα σπουδαίο επιδημιολογικό κενό στην ΚΜ (35). Στη μελέτη μας η μέση ετήσια επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 6 ασθενείς/10000 κατοίκους και είναι μεγαλύτερη για τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (7 και 5/10000 αντίστοιχα). Παρόμοια είναι τα ευρήματα από τη μελέτη του Framingham για τη χρόνια ΚΜ (13) όπου επίσης υπάρχει μια ελαφρά ανδρική υπεροχή. Επίσης βρήκαμε ότι αν και η επίπτωση είναι μεγαλύτερη για τους άνδρες σε όλες τις ηλικίες, η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική μόνο για τις ηλικίες 30-49 χρόνων. Αξιόπιστη πάντως εκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της παροξυσμικής ΚΜ είναι δύσκολο να υπάρξει, γιατί κάθε επεισόδιο δεν είναι πάντα αρκετό για να δώσει συμπτώματα. Άλλο ένα σπουδαίο σημείο στη μελέτη μας είναι ότι σχεδόν το 85% των ασθενών μας ανατάχθηκαν χωρίς φάρμακα ή με μόνη τη χρήση της δακτυλίτιδας και αυτό ελαχιστοποιεί την παρέμβαση στη φυσική ιστορία της παροξυσμικής ΚΜ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας οι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ τείνουν να είναι νεώτεροι (μέση ηλικία 62 έτη) σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια ΚΜ (μέση ηλικία 72 έτη). Ακόμα η παροξυσμική ΚΜ εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία στους άνδρες (μέση ηλικία 60 έτη) σε σχέση με τις γυναίκες (μέση ηλικία 65 έτη). Στη μελέτη του Framingham η μέση ηλικία των ανδρών με ΚΜ ήταν 72 έτη και των γυναικών 75 έτη (18), ενώ στη μεταανάλυση των μελετών για την αντιπηκτική αγωγή στην ΚΜ η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 69 έτη (64).

Οι περισσότεροι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ έχουν υποκείμενη νόσο. Σε ποιά έκταση οι αναφερόμενες περιπτώσεις ΚΜ συμβαίνουν ταυτόχρονα με υπέρταση, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή ρευματική καρδιοπάθεια, είναι κατά το πλείστο άγνωστο. Οι παράγοντες κινδύνου και οι υποκείμενες καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν μελετηθεί σε πολλές εργασίες όσον αφορά στη χρόνια ΚΜ (13-15). Υπάρχουν ωστόσο λιγότερες εργασίες που έχουν εξετάσει τις υποκείμενες παθήσεις σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ. Οι Takahashi και συνεργάτες (10) βρήκαν ότι η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος (ένα ή και τα δυο) υπήρχαν σε 55% των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ και παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και ο Suttoip (16). Σε μια



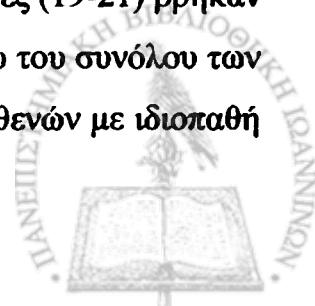
άλλη μελέτη (17) όμως υπέρταση βρέθηκε σε 27,8% των ασθενών και στεφανιαία νόσος σε 5,8%. Τέλος στη μεταανάλυση των μελετών για την αντιπηκτική αγωγή (64), που συμπεριέλαβε 3706 ασθενείς από τους οποίους οι 462 είχαν παροξυσμική ΚΜ, 46% είχαν ιστορικό υπέρτασης, 14% ιστορικό διαβήτη, 20% ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και 23% ιστορικό στηθάγχης. Στη δική μας μελέτη η υπέρταση ήταν η πιο συχνή αιτία στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ και ακολουθούσε η στεφανιαία νόσος. Περισσότεροι από 50% των ασθενών μας είχαν μια ή και τις δυο αυτές αιτίες. Η υπέρταση είναι επίσης η πιο συχνά απαντώμενη αιτία και στους ασθενείς με χρόνια ΚΜ τόσο στη δική μας μελέτη όσο και σε άλλες. Είναι ξεκάθαρο ότι η συχνότητα που απαντάται η υπέρταση στους ασθενείς με παροξυσμική και χρόνια ΚΜ αντανακλά το μεγάλο επιπολασμό της στο γενικό πληθυσμό. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας κοινός παράγοντας κινδύνου στους ασθενείς με χρόνια ΚΜ. Στη μελέτη μας 25% των ασθενών με χρόνια ΚΜ είχαν καρδιακή ανεπάρκεια σε αντίθεση με 4% των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ.

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι ένας ακόμα γνωστός παράγοντας κινδύνου για ΚΜ. Η ΚΜ συμβαίνει σε 10-30% των ασθενών ως επιπλοκή θυρεοτοξικώσεως, ενώ μικρότερο είναι το ποσοστό ασθενών με ΚΜ που έχουν υπερθυρεοειδισμό (187,188). Στην παρούσα μελέτη 6,3% των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ είχαν υπερθυρεοειδισμό και το ποσοστό είναι ελαφρά ψηλότερο από αυτό άλλων προηγούμενων μελετών.

Η δυνατότητα του οίνοπνεύματος να προκαλεί ΚΜ είναι αναγνωρισμένη (189). Είκοσι-επτά από τους ασθενείς μας (6%, όλοι άνδρες) είχαν καταναλώσει αυξημένη ποσότητα οίνοπνεύματος προ του επεισοδίου της ΚΜ.

Τέλος θα πρέπει κανείς να δώσει σημασία και στο σακχαρώδη διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου για ΚΜ ειδικά μετά τα νέα (αυστηρότερα) κριτήρια ορισμού για αυτήν την πάθηση (126 mg/dl).

Κολπική μαρμαρυγή μπορεί επίσης να συμβεί και επί απουσίας κάθε καρδιαγγειακής νόσου ή παράγοντα κινδύνου. Προηγούμενες μελέτες (19-21) βρήκαν το ποσοστό της ιδιοπαθούς ΚΜ να είναι μεταξύ 10% και ενός τρίτου του συνόλου των ασθενών με χρόνια ΚΜ. Αντίθετα φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών με ιδιοπαθή



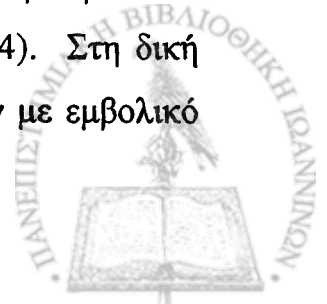
παροξυσμική ΚΜ είναι μεγαλύτερο και κυμαίνεται μεταξύ 24,5 και 46% σε προηγούμενες μελέτες (8,10). Στη δική μας μελέτη στο 15% των ασθενών με χρόνια και στο 1/3 των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ η αρρυθμία ήταν ιδιοπαθής. Μεγάλη ωστόσο σημασία στην εκτίμηση του επιπολασμού της ιδιοπαθούς ΚΜ πρέπει να έχουν ο ορισμός και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εύρεση υποκείμενης κλινικής ή υποκλινικής νόσου.

Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ είναι σαφής θεραπευτικός στόχος (74). Ένας μεγάλος αριθμός ανατάσσεται αυτόματα (ή με μόνη τη χρήση φαρμάκων που ελέγχουν την κοιλιακή ανταπόκριση, με συχνότερη τη δακτυλίτιδα). Μικρός αριθμός ασθενών θα χρειασθούν αντιαρρυθμικά φάρμακα, η δε ηλεκτρική ανάταξη πρακτικά αφορά μόνο στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς.

Πολλά προβλήματα εξακολουθούν να υπάρχουν στην αντιμετώπιση των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ και μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενα μελλοντικής έρευνας. Τέτοια είναι η αναζήτηση της ιδανικής μεθόδου για αναγνώριση αυτών των ασθενών στο γενικό πληθυσμό (190,191). Όπως περιγράψαμε, υπάρχουν πολλά προβλήματα στην εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ, που ακριβώς αντανακλούν τη δυσκολία ανίχνευσης αυτών των ασθενών. Η ψηλάφηση του σφυγμού από εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό σε πρωτοβάθμια περίθαλψη έχει υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή θετική προγνωστική αξία της τάξης του 8-23% (191).

Το πρόβλημα επίσης των υποτροπών στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ είναι πολύ συχνό. Η αναζήτηση φαρμάκων που δίνουν το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις λιγότερες παρενέργειες αποτελεί ακόμα στόχο έρευνας.

Τέλος, αν τόσο ο κίνδυνος για εμβολικά επεισόδια όσο και τα οφέλη από τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής είναι ξεκάθαρα στους ασθενείς με χρόνια ΚΜ, δε συμβαίνει το ίδιο και με την παροξυσμική ΚΜ. Φαίνεται πάντως ότι σε αντίθεση με αυτό που πιστευόταν παλιότερα κανείς γιατρός δεν μπορεί πλέον να αγνοήσει τον εμβολικό κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ (74). Στη δική μας σειρά έξι από τους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ παρουσιάστηκαν με εμβολικό



επεισόδιο σαν εκδήλωση της αρρυθμίας, ενώ σε πρόδρομα αποτελέσματα από το follow-up των ασθενών μας εμβολικό κίνδυνο διατρέχουν και οι ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΚΜ. καταδεικνύεται έτσι ο κίνδυνος που υφίσταται και για αυτήν την κατηγορία ΚΜ. Η ηλικία και η αναζήτηση παραγόντων αυξημένου εμβολικού κινδύνου παρομοίων με αυτούς που ισχύουν για τους ασθενείς με χρόνια ΚΜ, θα βοηθήσει το γιατρό να δώσει την καλύτερη θεραπευτική λύση όσον αφορά στην αντιπηκτική αγωγή(73,74).

Η αντιμετώπιση των υπερήλικων ασθενών, η υποχρησιμοποίηση της αντιπηκτικής αγωγής, ο ιδανικός τρόπος παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή είναι μερικά ακόμα προβλήματα (190) τα οποία αντιμετωπίζει κάθε γιατρός στην καθ'ημέρα κλινική πράξη, η λύση των οποίων ασφαλώς δεν υπάρχει σε κατευθυντήριες γραμμές ιατρικών εταιρειών, αλλά απαιτεί εξατομίκευση στην αντιμετώπιση κάθε ασθενούς.



5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παροξυσμική ΚΜ συμβαίνει σε μικρότερη ηλικία από τη χρόνια ΚΜ. Οι άνδρες παθαίνουν ΚΜ σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες και στις δυο μορφές της ΚΜ. Η ετήσια επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ εκτιμάται ότι είναι 6,2 ανά 10000 πληθυσμό και είναι μεγαλύτερη για τους άνδρες. Η επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ αυξάνει με την ηλικία μέχρι τα 80 και μετά μειώνεται. Η υπέρταση είναι η πιο κοινή υποκείμενη νόσος, αλλά οι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ φαίνεται ότι έχουν πιο συχνά ιδιοπαθή ΚΜ σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια ΚΜ.



6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Αν και η κολλική μαρμαρυγή είναι η πιο κοινή εμμένουσα αρρυθμία, οι πληροφορίες γύρω από την επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό είναι λίγες. Ακόμα πιο λίγα είναι τα δεδομένα για μια σημαντική μορφή της ΚΜ, την παροξυσμική ΚΜ. Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να εκτιμήσουμε τη συχνότητα που συμβαίνουν νέα επεισόδια συμπτωματικής παροξυσμικής ΚΜ ανά έτος (επίπτωση) στο γενικό πληθυσμό και να συγκρίνουμε τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της με αυτά της χρόνιας ΚΜ.

Μέθοδοι-Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια 4 χρόνων (1992-1995) κάναμε μια προοπτική πληθυσμιακή μελέτη καταγραφής όλων των περιπτώσεων ΚΜ σε μια ορισμένη γεωγραφική περιοχή με γνωστό πληθυσμό και γνωστή κατανομή για ηλικία και φύλο. Πηγές άντλησης των περιστατικών ήταν τα δυο νοσοκομεία και τα κέντρα πρωτοβάθμιας περίθαλψης της περιοχής μας. Σε όσα περιστατικά η ΚΜ ήταν διάρκειας μικρότερης από 7 μέρες, χαρακτηρίστηκε ως παροξυσμική ΚΜ, ενώ στα υπόλοιπα ως χρόνια ΚΜ. Κατά την περίοδο της μελέτης αναγνωρίστηκαν 1551 ασθενείς με χρόνια ΚΜ (51,7% άνδρες, μέση ηλικία $71 \pm 10,4$ χρόνια και 48,3% γυναίκες με μέση ηλικία $73,1 \pm 10,8$ χρόνια) και 443 ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ (59,6% άνδρες με μέση ηλικία $59,6 \pm 13,3$ χρόνια και 40,4% γυναίκες με μέση ηλικία $65,2 \pm 10,1$ χρόνια). Υποκείμενη νόσος δεν ανιχνεύθηκε στο 15,5% των ασθενών με χρόνια ΚΜ και στο 32,2% των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ. Η μέση ετήσια επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ ήταν 6,2/10000 πληθυσμό και ήταν μεγαλύτερη ($p < 0,01$) για τους άνδρες (7,2/10000/χρόνο) παρά για τις γυναίκες (5,3/10000/χρόνο). Η επίπτωση των νέων περιπτώσεων παροξυσμικής ΚΜ αυξάνει με την ηλικία, φτάνει το μέγιστο στη δεκαετία 70-79 και στη συνέχεια πέφτει.

Συμπεράσματα: Συμπεραίνουμε ότι η παροξυσμική ΚΜ είναι μια σχετικά συχνή αρρυθμία, η συχνότητα της οποίας αυξάνει με την ηλικία και είναι πιο διαδεδομένη



στους νέους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Οι ασθενείς με χρόνια ΚΜ είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και έχουν πιο συχνά υποκείμενες νόσους (καρδιακές και μη) σε σχέση με τους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ.



7. SUMMARY:

Aim: Although atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia, information about its incidence in the general population is sparse. Even more sparse is information on an important variety of AF, paroxysmal AF. The aim of our study is to assess the frequency of new cases of symptomatic paroxysmal AF per year ('incidence') in a general unselected population and to compare other epidemiological features with chronic AF.

Methods and Results: Over a 4-year period (1992-1995), we conducted a prospective population based survey of cases of AF in defined geographical area with known population size stratified for age and sex. Sources for identification were the two hospitals which serve the area and all the primary care settings. Patients with AF of less than 7 days duration were characterized as paroxysmal AF and all others as chronic AF. During the study period we identified 1551 patients with chronic AF (51,7% male, mean age $71,1 \pm 10,4$ years and 48,3% female, mean age $73,1 \pm 10,8$ years) and 443 patients with paroxysmal AF (59,6 % male, mean age $59,6 \pm 13,3$ years and 40,4 female, mean age $65,2 \pm 10,1$ years). There was no underlying cardiovascular disease in 15,6% and 32,3% of patients with chronic and paroxysmal AF respectively. The mean annual occurrence of new cases of paroxysmal AF was 6,2/10000/year and was higher ($p < 0,01$) for men (7,2/10000/year) than women (5,3/10000/year). The frequency of new paroxysmal AF cases rises with age, reaching a peak at 70-79 years and then declines.

Conclusions: We conclude that paroxysmal AF is a relatively common arrhythmia, the occurrence of which increases with age and is more frequent in younger men than women. Patients with chronic AF are older and more often have underlying heart and other disease than patients with paroxysmal AF.



Summary

Although atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia, information about its incidence in the general population is sparse. Even more sparse is information on an important variety of AF, paroxysmal AF. The aim of our study is to assess the frequency of new cases of symptomatic paroxysmal AF per year (incidence) in a general unselected population and to compare other epidemiological features with chronic AF.

Methods and Results Over a 4-year period (1992-1995) we conducted a prospective population based survey of cases of AF in defined geographical sites with known population size stratified for age and sex. Sources for identification were the two hospitals which serve the area and all the primary care settings. Patients with AF of less than 7 days duration were characterized as paroxysmal AF and all others as chronic AF. During the study period we identified 1221 patients with chronic AF (3176 male, mean age 71.1±10.4 years and 483 female, mean age 73.1±10.3 years) and 443 patients with paroxysmal AF (296 male, mean age 59.6±13.3 years and 404 female, mean age 62.2±10.1 years). There was no underlying cardiovascular disease in 12.6% and 32.2% of patients with chronic and paroxysmal AF, respectively. The mean annual occurrence of new cases of paroxysmal AF was 6.2/1000/year and was higher ($p < 0.01$) for men (7.2/1000/year) than women (5.2/1000/year). The frequency of new paroxysmal AF cases rises with age, reaching a peak at 70-79 years and then declines.

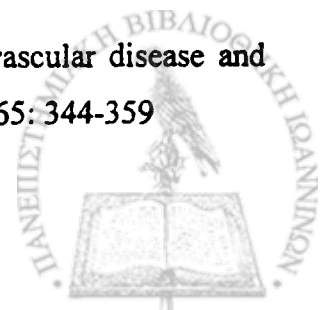
Conclusions We conclude that paroxysmal AF is a relatively common arrhythmia, the occurrence of which increases with age and is more frequent in younger men than women. Patients with chronic AF are older and more often have underlying heart and other disease than patients with paroxysmal AF.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murgatroyd FD, Camm JA. The pathophysiology of atrial fibrillation. In: Camm JA ed. Atrial fibrillation for the clinician. Futura Publishing Company Inc 1995: p 1-5
2. Gallacher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1998; 82: 18N-28N
3. Ruffly R. Atrial fibrillation. In Zipes and Jalife. Cardiac Electrophysiology, 2nd Ed, W. B. Saunders, 1995, pp 682-699.
4. Gallacher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. PACE 1997;20:1603-5
5. Pritchett ELC. The case for just plain 'Atrial Fibrillation'. PACE 1998;21:637-40.
6. Levy S, Novella P, Ricard Ph, et al. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. J Cardiovasc Electrophysiol 1995;6:69-74
7. Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9 (8 Suppl):S78-82.
8. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al, on behalf of the College of French Cardiologists. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practise in France The ALFA study. Circulation 1999;99:3028-3035
9. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2000; 15: 54-57
10. Takahashi N, Seki A, Imataka K, et al. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. Jpn Heart J 1981;22:143-149
11. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, et al. Atrial fibrillation. Arch Intern Med 1989;149:457-459
12. Sra J, Dhala A, Blanck Z, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, mechanisms, and management. Curr Probl Cardiol 2000;25:405-524.
13. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. N Engl J Med 1982;306: 1018-1022.
14. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Heart Study). Am J Cardiol 1994; 74:236-241.
15. Onundarson PT, Thorgeirsson G, Jonmundsson E, et al. Chronic atrial fibrillation-epidemiological features and 14 years follow-up : Eur Heart J 1987;8:521-527.



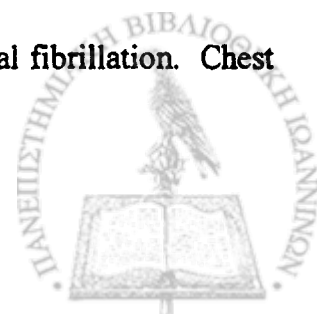
16. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1993 ; 71:710-713
17. Clementy J, Dulhoste MN, Laiter C, et al, Flecainide acetate in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: a nine-month follow-up of more than 500 patients. *Am J Cardiol* 1992 ;70(suppl):44A-49A.
18. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study *JAMA* 1994; 271:840-4.
19. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449-3453
20. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon KM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-74
21. Lip GYH, Beevers G. History, epidemiology and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995; 1361-3
22. Coumel P. Neurogenic and humoral influences of the autonomic nervous system in the determination of paroxysmal atrial fibrillation. In: Attuel P, Coumel P, Janse MJ, editors. *The atrium in health and disease.* Mount Kisco (NY): Futura Publishing;1989. P.213-32.
23. Brugada R, Tapscoff T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for Familial Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-911
24. Prystowsky EN, Benson W, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the subcommittee on electrocardiography, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:1262-77.
25. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987; 147:1561-1564
26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22: 983-988
27. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73
28. Lake RR, Cullen KJ, deKlerk NH, et al. Atrial fibrillation in an elderly population. *Aust N Z J Med.* 1989; 19:321-326
29. Philips SJ, Whisnant J, O'Fallon WM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-359



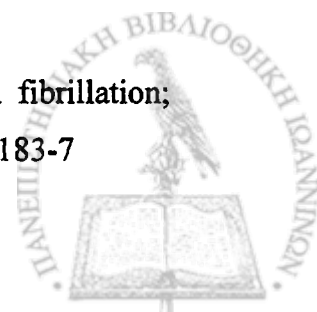
30. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131: 790-5
31. Chugh SS, Blackshear JL, Shen W-K, et al. Epidemiological and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 371-8
32. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96:2455-2461
33. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation; Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484
34. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396
35. Pritchett ELC. Editorial comments. In: DiMarco JP, Prystowsky EN editors. *Atrial arrhythmias: the state of the art*. Armonk, NY: Futura Publishing Co, 1994:23-29
36. Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC, et al. Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 150-60.
37. Page PL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224-227.
38. Radford DJ, Izukawa T. Atrial fibrillation in children. *Pediatrics* 1997; 99: 250-6
39. Belhassen B, Pauzner D, Blieden L. Intrauterine and postnatal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1982;66: 1124-8
40. Benson DW, Dunnigan DG, Benditt DG. Follow-up evaluation of infant paroxysmal atrial tachycardia: a transesophageal study. *Circulation* 1987; 75: 542-549
41. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M. Atrial fibrillation in elite athletes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: S63-S68
42. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Mortality and hospital costs associated with atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: I-40. abstract.
43. Maglio C, Ayers GM, Tidball EW, et al. Health care utilization and cost of care in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94:I-169. abstract.
44. Stroke risk factors and their impact.. National Stroke Association ;1999
45. Benjamin EJ, Wolf PA, D' Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on risk of death; The Framingham study. *Circulation* 1998; 98: 946-52



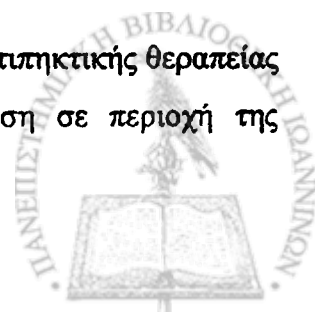
46. Petersen CT, for the DIAMOND Study Group. The effect of atrial fibrillation/flutter on all-cause mortality in patients with heart failure or myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *PACE* 1999; II-719
47. Moe GK: On the multiple wavelets hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodynam Ther* 140: 183-88,1962.
48. Chen PS, Athill CA, Wu TJ, et al. Mechanisms of atrial fibrillation and flutter and implications for management. *Am J Cardiol* 1999; 84 (9A); 125R-130R.
49. Allessie MA, Boyden PA, Camm JA, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-777
50. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9: S2-S12
51. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95:572-6
52. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66
53. Kerr C, Boone J, Connolly SJ, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: A noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82: 82N-85N.
54. Jenkins LS, Ellenbogen K, Kay N. Quality of life in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92:I-490.
55. Luderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1749-1757
56. Fuster V, Verstraete M. Hemostasis. Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular disease in Heart Disease: a textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald E 1997; p1830-1832
57. Hart RG. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2:51-55.
58. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: A decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med.*1999;131:688-695
59. Connolly SJ. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke. *BMJ* 2000; 320: 1219-20
60. Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114:579S-589S.



61. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501
62. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991;84:527-539
63. Boston Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-1511
64. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
65. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998; 279:1273-7
66. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III study clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223-9
67. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316-1320
68. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1830-1835
69. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; 15:622-25
70. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal Atrial Fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996; 156: 362-367
71. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharoucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1983; 14: 664-667
72. Lin H-J, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. *Stroke* 1995; 26:1527-1530
73. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation; Incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000: 35;183-7



74. Falk RH. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-1078
75. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-9
76. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327: 1406-12
77. Connolly SL, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55
78. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study (SPAF II). *Lancet* 1994; 343: 687-91
79. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-62
80. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8
81. Hylek EM, Skates SJ, Sheeman MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335:540-6
82. Akhtar W, Reeves WE, Movahed A. Indications for anticoagulation in atrial fibrillation. *Am Fam Physician* 1998; 58: 130-136
83. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-2541
84. Albers GW, Yim JM, Belew KM. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2311-2316.
85. Lip GYH, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994; 71: 92-95
86. Πατσούρας Δ, Βακάλης Ι, Γιόγιακας Β. και συν. Χρησιμοποίηση αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή: Η κατάσταση σε περιοχή της βορειοδυτικής Ελλάδας. *Ελλ Καρδ Επιθ* 1998; 39: 237-45



87. Kinch JW, Davidoff R. Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*; 155:1353-1360
88. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-855
89. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, et al. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 617-623.
90. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-620.
91. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-647
92. Klein AL, Grimm RA, Murray D, et al, for the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20.
93. Harjai KJ, Mobarek SK, Cheirif J, et al. Clinical variables affecting recovery of left atrial mechanical function after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 481-486.
94. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1355-1359.
95. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1092-1096
96. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: Role of rate control, spontaneous conversion; medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 36D- 45D.



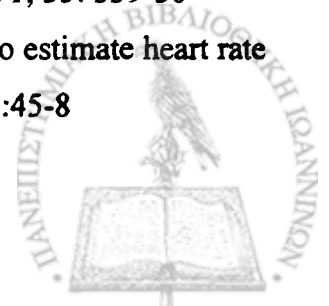
97. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. Lombardi F, Luderitz B on behalf of the Working Group on Arrhythmias of European Society of Cardiology. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320
98. Viskin S, Barron HV, Olgin JE, et al. The treatment of atrial fibrillation: pharmacologic and nonpharmacologic strategies. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22:62-63
99. Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G, et al. Ventricular pre-ecitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 2000; 81: 29-34
100. McGovern B, Garan H, Ruskin JN. Precipitation of cardiac arrest by verapamil in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1983; 106:145-7
101. Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 791-4
102. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1264-71
103. Borgeat A, Goy JJ, Meandly R, Kaufmann U, et al. Flecainide versus quinidine for cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58:496-498.
104. Kayden HJ, Brodie BB, Steele JM. Procainamide. *Circulation* 1957; 15:118-126.
105. Fenster PE, Comess KA, Marsh R, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983; 106: 501-4
106. Halpern SW, Ellrodt G, Singh BN, et al. Efficacy of intravenous procainamide infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm: relation to left atrial size. *Br Heart J* 1980; 44: 589-95.
107. Capucci A, Boriani A, Rubino I, et al. A controlled study of oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994; 43: 305-11.
108. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 621-4.
109. Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-5.



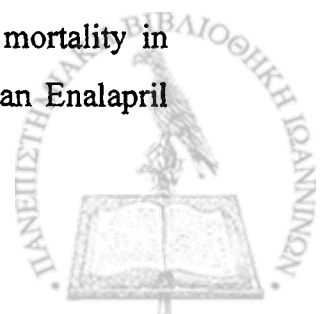
110. Aliot E, Denjoy I and the Flecainide AF French Study Group. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital-outpatients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996; 77: 60A-65A.
111. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 693-7
112. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in the treatment of recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079-82
113. Singh S, Saini RK, DiMarco J, et al. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation: the Sotalol Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1227-30
114. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study: Sotalol Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1995; 129:739-48.
115. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-6.
116. Greenbaum R, Campell TJ, Channer KS, et al. Conversion of AF and maintenance of sinus rhythm by dofetilide. *Eur Heart J* 1998; 19:661. abstract
117. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116
118. Eway GA. Effectiveness of direct current of defibrillation. Role of paddle electrode size. *Am Heart J* 1977; 93: 674-5
119. Connell PN, Ewy GA, Dahl CF, et al. Transthoracic impedance to defibrillator discharge; effect of electrode size and chest wall interface. *J Electrophysiol* 1973; 6: 313-7
120. Van Gelder IC, Crijns HJGM, Hillege H, et al. Value and limitations of DC electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. *PACE* 1995; 18 (II): 798.
121. Levy S, Lauribe P, Dolla E, et al. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1992; 86: 1415-20



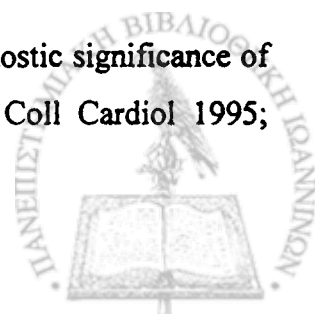
122. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide. *N Engl J Med* 1999; 340:1849-1854.
123. Wang M, Dorian P. DL and D Sotalol decrease defibrillation energy requirements. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 1522-1529.
124. Reiffel JA. Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 12D-19D.
125. Golzari A, Cebul RD, Bahler R. Atrial fibrillation: Restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med* 1996; 125:311-323
126. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000; 84: 251-257
127. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20
128. Jung F, DiMarco JP. Antiarrhythmic drug therapy in the treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 1996; 14: 507-20.
129. Costeas C, Kassotis J, Blitzer M, et al. Rhythm management in atrial fibrillation-with a primary emphasis on pharmacological therapy: part 2 and part 3. *PACE* 1998; 21: 742-752 & 1133-1145
130. Prystowsky EN. Perspectives and controversies in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:31-61
131. Waldo L, Prystowsky EN. Drug treatment of atrial fibrillation in the managed care era. *Am J Cardiol* 1998;81(suppl): 23C-29C
132. Toivonen L, Kadish A, Kou W, et al. Determinants of the ventricular rate during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1194-200
133. Rawles JM. What is meant by a 'controlled' ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1971; 33: 339-50
134. Resnekov L, Mc Donald L. Electroversion of lone atrial fibrillation and flutter including hemodynamic studies at rest and on exercise. *Br Heart J* 1971; 33: 339-50
135. Atwood JE, Myers J, Sandhu S, et al. Optimal sampling interval to estimate heart rate at rest and during exercise in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:45-8



136. Lemery R, Brugada P, Cheriex E, et al. Reversibility of tachycardia induced dysfunction after closed chest ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1406-8
137. Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, et al. Effectiveness and cost of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993; 72: 567-73
138. David G, Segni ED, Klein HO, et al. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation : Beneficial effect of an added beta-adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1378-82
139. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) trial group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997; 18: 649-54
140. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ , et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter. A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 891-7.
141. Rikkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, et al. Effects of intravenous and chronic oral verapamil. *Circulation* 1980; 62: 996-1010.
142. Platia EV, Michelson EL, Portefield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. A multicenter study. *Am J Cardiol* 1989; 63: 925-9
143. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 1-6
144. Scardi S, Humar F, Pandullo C, et al. Oral clonidine for heart rate control in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1993; 341:1211-2
145. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614-632.
146. Jordaens L Trouerbach J Calle P. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo *Eur Heart J* 1997; 18: 643-8
147. Johnstone D, Limacher M, Rousseau M. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) *Am J Cardiol* 1992; 70: 894-900
148. Swedberg K, Idanpaan Heikkila U, Remes J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Coperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35



149. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing conditions For Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N
150. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies Of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703
151. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 709-715
152. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Intervent Cardiol Electrophysiol* 1998; 2: 121-35
153. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, et al. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 338-42
154. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 539-49
155. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:56-65
156. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 405-9
157. Omnen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429-34
158. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:821-5
159. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, et al. Risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990;66: 1420-2
160. Pavri BB, O'Numain SS, Newell JB, et al. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1673-80



161. Reed GL, Singer DE, Picard EH, et al. Stroke following coronary-artery bypass surgery: a case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med* 1988; 319: 1246-50
162. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, et al. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992; 69:963-5
163. Andrews TC, Reimold SC, Berlin SJ, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of randomized control trials *Circulation* 1991;84(5 Suppl): III 236-244.
164. Abel RM, van Gelder HM, Pores IH, et al. Continued propranolol administration following coronary bypass grafting: antiarrhythmic effects. *Arch Surg* 1983; 118: 727-31
165. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1785-91
166. Redle JD, Khurana S, Marzan R, et al. Prophylactic oral amiodarone compared with placebo for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1999; 138:144-50
167. Foster RH, Wilde MI, Markham A. Ibutilide. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the acute management of atrial flutter and fibrillation. *Drugs* 1997; 54: 312-30
168. Scheinman MM, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 2120-2125
169. Yeung-Lai-Wah JA, Alison JF, et al. High success rate of atrioventricular node ablation with radiofrequency energy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1753-8
170. Feld GK. Radiofrequency catheter ablation versus modification of the AV node for control of rapid ventricular response in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 217-28
171. Mond HG, Barold SS. Dual chamber, rate adaptive pacing in patients with paroxysmal supraventricular arrhythmias: protective measures for rate control. *PACE*; 1993: 2168-85
172. Fananapazir L, Bennett DH, Monks P. Atrial synchronized ventricular pacing: contribution of the chronotropic response to improved exercise performance. *PACE* 1983; 6: 601-8



173. Narashimhan C, Blanck Z, Akhtar M. Atrioventricular nodal modification and atrioventricular junctional ablation for control of ventricular rate during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: S146-S150
174. Williamson BD, Man KC, Daoud E, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1994; 331: 910-7
175. Leitch J, Klein G, Yee R, et al. Sinus node atrioventricular node isolation: long-term results with the "corridor" operation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 970-5
176. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation:III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-83
177. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, et al. An 8 ½ -year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996; 224:267-75
178. Delfault P, Saksena S, Prakash A, et al. Long-term outcome of patients with drug refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual- site right atrial pacing for arrhythmia prevention. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1900-8
179. Saksena S, Prakash A, Hill M, et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:687-94
180. Saksena S, Delfault P, Prakash A, et al. Multisite electrode pacing for prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:S155-S162
181. Sra JS, Maglio C, Dhala A, et al. Feasibility of atrial fibrillation detection and use of a preceding synchronization interval as a criterion for shock delivery in humans with atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1532-8
182. Wellens HJ, Lau CP, Luderitz B, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1651-6
183. Fellows CL, Hoyt RH, Sra JS, and the Metrix investigators. Clinical use of the Metrix implantable atrial defibrillator. *PACE* 1998; 21: II-986
184. Wharton M, Santini M. Treatment of spontaneous atrial tachyarrhythmias with Medtronic 7250 Jewel AF: worldwide clinical experience. *PACE* 1998; 21: II-986
185. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J, et al. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90: I-335. abstract.



186. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1132-44
187. Forfar JC, Toft AD. Thyrotoxic atrial fibrillation: an under-diagnosed condition? *BMJ* 1982; 117: 909-10
188. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989; 117: 976-97
189. Koskinen P, Kupari M. Alcohol and cardiac arrhythmias. Patients with unexplained tachyarrhythmias: should be questioned about their drinking. *BMJ* 1992; 304: 1394-5
190. Hobbs R. Identification and treatment of patients with atrial fibrillation in primary care. *Heart* 1999; 81: 333-334
191. Sudlow M, Rodgers H, Kenny RA. Identification of patients with atrial fibrillation in general practice: a study of screening methods. *BMJ* 1998; 317: 327-8



ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Μικρότερα ή μεγαλύτερα μέρη της παρούσας διατριβής δημοσιεύθηκαν ή ανακοινώθηκαν στα παρακάτω περιοδικά και συνέδρια αντίστοιχα:

1. Goudevenos JA, Vakalis JN, Giogiakas V, Lathridou P, Katsouras C, Michalis LK, Sideris DA. An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *EUROPACE* 1999; 1:226-233
2. Goudevenos J, Vakalis J, Lathridou V, Pappa E, Papathanasiou A, Michalis L, Sideris D. Epidemiology of paroxysmal atrial fibrillation. Presented at the 18th Annual Congress of the European Society of Cardiology, Birmingham, Aug 1996 and published in abstract form *Eur Heart J* 1996; 17: 1146 (Abstract Supplement)
3. Goudevenos JA, Vakalis JN, Giogiakas V, Lathridou P, Katsouras C, Michalis L, Sideris DA. Cardioversion of atrial fibrillation; How safe really is? Presented at the 19th Annual Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Aug 1997 and published in abstract form *Eur Heart J* 1997; 18: 889 (Abstract Supplement)
4. Goudevenos JA, Vakalis JN, Sioros L, Novas I, Michalis L, Sideris D. Does paroxysmal atrial fibrillation confer thromboembolic risk? Presented at the 23th Annual Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Sep 2001 and published in abstract form *Eur Heart J* 2001; 22: 487 (Abstract Supplement).
5. Vakalis J, Giogiakas V, Lathridou V, Argiri O, Goudevenos J, Sideris D. Safety of cardioversion for patients with atrial fibrillation of less than 48 hours duration. Presented at the 8th Congress of the Working Groups on Cardiac Pacing and Cardiac Arrhythmias of the European Society of Cardiology Athens Jun 1997 *PACE* 1997; 20 (II): 556
6. Vakalis J, Giogiakas V, Lathridou V, Argiri O, Goudevenos J, Sideris D. Stroke as initial presentation in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation. Presented at the 8th Congress of the Working Groups on Cardiac Pacing and Cardiac Arrhythmias of the European Society of Cardiology Athens Jun 1997 and published in abstract form *PACE* 1997; 20(II): 557
7. Βακάλης ΙΝ, Γουδέβενος ΙΑ, Λαθρίδου Π, Παππά Ε, Γιόγιακας Β, Σιδερής Δ. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής. *Ελλ Καρδ Επιθ* 1996; 37: 441-447
8. Πατσούρας Δ, Βακάλης Ι, Γιόγιακας Β, Κιτσανού Μ, Οικονομίδης Κ, Γουδέβενος Ι. Χρησιμοποίηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μη βαλβοδική κοιλιακή μαρμαρυγή: Η κατάσταση σε περιοχή της βορειοδυτική Ελλάδος *Ελλ Καρδ Επιθ* 1998; 39: 237-245



9. Βακάλης Ι, Γουδέβενος ΙΑ. Επιδημιολογία της κολπικής μαρμαρυγής. Στο: Υπερκοιλιακές αρρυθμίες. Κολιόπουλος Ν. Πάτρα 1997
10. Βακάλης Ι. Αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής σε πρόσφατη έναρξη και πρόληψη υποτροπών. Νοσοκομειακά Χρονικά 1999:61 (Suppl 1999) 153-155
11. Βακάλης ΙΝ, Γιόγιακας Β, Λαθρίδου Β, Χατζηιωαννίδης Β, Γουδέβενος Ι, Σιδεράς Δ.. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παροξυσμικής ή πρώτης ενάρξεως κολπικής μαρμαρυγής 16^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, .. Ρόδος Οκτ 1995.
12. Βακάλης ΙΝ, Γιόγιακας Β, Λαθρίδου Β, Χατζηιωαννίδης Β, Γουδέβενος Ι, Σιδεράς Δ. Επιδημιολογικές διαφορές παροξυσμικής και χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής. 17^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Αθήνα Οκτ 1996
13. Βακάλης ΙΝ, Γουδέβενος ΙΑ, Νόβας Ι, Σιώρος Λ, Κατσούρας Χ, Μιχάλης Λ, Σιδεράς Δ. Παροξυσμική κολπική Μαρμαρυγή: Ενέχει κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων; 21^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Αθήνα Νοεμ 2000
14. Βακάλης ΙΝ, Νόβας Ι, Σιώρος Λ, Γουδέβενος Ι, Σιδεράς Δ. Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών μετά από επεισόδιο οξείας κολπικής μαρμαρυγής 3^ο Σεμινάριο Κλινικής Καρδιολογίας; Θεσσαλονίκη 1999
15. Βακάλης ΙΝ, Γιόγιακας Β, Λαθρίδου Π, Οικονομίδης Κ, Κατσούρας Χ, Τζιόβας Α, Γουδέβενος ΙΑ. Σύγκριση επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και κίνδυνος προαρρυθμίας στην παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή με ή χωρίς υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο. 24^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 1998.
16. Βακάλης Ι, Γιόγιακας Β, Λαθρίδου Π, Καραχάλιου Α, Αχενμπαχ Κ, Μιχάλης Λ, Γουδέβενος Ι. Πόσο ασφαλής είναι η ανάταξη της οξείας κολπικής μαρμαρυγής. 24^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 1998.
17. Βακάλης Ι, Λαθρίδου Π, Παππάς Σ, Γουδέβενος Ι, Σιδεράς Δ. Επιδημιολογικά ευρήματα σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. 15^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων. Θεσσαλονίκη Νοεμ 1994
18. Βακάλης Ι, Λαθρίδου Π, Αχενμπαχ Κ, Γουδέβενος Ι. Κλινικά χαρακτηριστικά και ασφάλεια ανάταξης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μικρότερης από 3 μέρες. 17^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων. Θεσσαλονίκη Νοεμ 1998
19. Χατζηιωαννίδης ΒΓ, Βακάλης Ι, Παππά ΕΚ, Λαθρίδου Π, Παππάς Σ, Γουδέβενος Ι. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. 10ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη Απρ 1995

