

Άρθρο Σύνταξης

**Ιδιοπαθής Υποτροπιάζουσα Περικαρδίτιδα:
Αναζητώντας το Μίτο της Αριάδνης**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ, ΧΡΙΣΤΟΦΑΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
**Περικάρδιο,
υποτροπιάζουσα
περικαρδίτιδα,
παθογένεια,
θεραπεία,
πρόγνωση.**

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Γεώργιος Λάζαρος

Αγγλέως 31,
Π. Φάληρο 175 62
Αθήνα
e-mail:
glaz35@hotmail.com

Η ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (ΙΥΠ) αποτελεί συχνή και επίφοβη επιπλοκή της οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας και χαρακτηρίζεται από επανεμφάνιση του θωρακικού άλγους κατά την ανάρρωση ή και μετά την αποθεραπεία της αρχικής προσβολής.¹ Η ΙΥΠ είναι μια από τις δυναμικές εκδηλώσεις των νόσων του περικαρδίου το κλινικό φάσμα των οποίων είναι ευρύ και περιλαμβάνει μεταξύ άλλων: την οξεία και υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, τον καρδιακό επιπωματισμό, τη συμπίεστική και υγρή-συμπιεστική περικαρδίτιδα, καθώς και τις ειδικές μορφές της νόσου.² Θεμελιώδης προϋπόθεση για τη διάγνωση της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας είναι το ιστορικό τεκμηριωμένου πρώτου επεισοδίου οξείας περικαρδίτιδας.^{2,3} Η οξεία περικαρδίτιδα υπενθυμίζεται ότι χαρακτηρίζεται από θωρακικό άλγος, περικαρδιακό ήχο τριβής, εν σειρά χαρακτηριστικές ΗΚΓγραφικές μεταβολές των διαστημάτων PR, ST και του επάρματος T καθώς και περικαρδιακή συλλογή.⁴ Οι κατευθυντήριες Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2004 έθεσαν ως αναγκαίο κριτήριο για να τεκμηριωθεί η διάγνωση την ύπαρξη δύο από τα ανωτέρω τέσσερα στοιχεία.²

Προσβολή του περικαρδίου παρατηρείται σε ποικίλα νοσήματα, κυρίως λοιμώδη και συστηματικά.² Ωστόσο, με τις καθιερωμένο εργαστηριακό έλεγχο η αι-

τιολογική προσέγγιση της οξείας περικαρδίτιδας σπάνια καθίσταται δυνατή, ειδικά εάν δεν χρησιμοποιούνται τεχνικές μοριακής βιολογίας.³ Κατά συνέπεια με τους τρέχοντες διαγνωστικούς αλγορίθμους, σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς και στις ανεπτυγμένες χώρες, στο 80-90% των περιπτώσεων η οξεία περικαρδίτιδα χαρακτηρίζεται τελικά ως ιδιοπαθής.⁵ Πιθανότατα, στις παραπάνω περιπτώσεις το υποκείμενο αίτιο είναι μια μη αναδειχθείσα ιογενής λοίμωξη, έτσι ώστε πρακτικά οι όροι οξεία ιογενής και ιδιοπαθής περικαρδίτιδα να θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν την ίδια οντότητα.^{3,6}

Η ΙΥΠ αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας.² Περιλαμβάνει δύο υποκατηγορίες: i) τον διαλείποντα τύπο (intermittent), στον οποίο το μεσοδιάστημα μεταξύ οξέος επεισοδίου και υποτροπής είναι μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων και ii): τον συνεχή τύπο (incessant) στον οποίο η διακοπή (ή η μείωση της δόσης) της αντιφλεγμονώδους θεραπείας επιφέρει υποτροπή των συμπτωμάτων σε χρονική περίοδο μικρότερη των 6 εβδομάδων από το οξύ επεισόδιο.^{2,6,7} Υποτροπή μετά από ένα οξύ επεισόδιο περικαρδίτιδας περιγράφεται σε ποσοστό 8-80% (μέση τιμή ~ 24%) σε κλινικές σειρές με αριθμό ασθενών >40, χωρίς ωστόσο να διευκρινίζεται ο τύπος της υποτροπής (συνεχής ή διαλείπων).^{3,8,9}

Ει κλινική εικόνα των υποτροπών είναι παρόμοια με εκείνη του οξέος επεισοδίου αν και οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συνήθως ηπιότερες.^{2,4} Δεν παύει όμως να προκαλείται αρνητικός αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά ταυτόχρονα και προβληματισμός στους θεράποντες ιατρούς. Ο αριθμός των υποτροπών καθώς και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ αυτών εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών, αν και οι υποτροπές μακροπρόθεσμα τείνουν να εκλείψουν.^{10,11} Μετά την πρώτη υποτροπή το ποσοστό μεταγενέστερης ανέγχευται σε 50% περίπου.¹² Ωστόσο, αν και συνήθως η υποτροπή μετά το οξύ επεισόδιο εμφανίζεται βραχυπρόθεσμα, στους αμέσως επόμενους μήνες, κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν υποτροπές ακόμη και μετά από μακρά χρονικά διαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων.^{2,8}

Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΙΥΠ είναι κατ' αρχήν το ιστορικό τεκμηριωμένου πρώτου επεισοδίου οξείας περικαρδίτιδας σε συνδυασμό με θωρακικό άλγος.¹² Επιπρόσθετα, θα πρέπει να συνυπάρχει ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω ευρήματα: πυρετός, περικαρδιακός ήχος τριβής, συμβατή με περικαρδίτιδα ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα, παρουσία περικαρδιακής συλλογής υγρού στην ηχοκαρδιογραφική μελέτη, και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων ή της ταχύτητας καθιζήσεως αίματος ή της CRP.¹²

Επισημαίνεται ότι στην υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα δεν περιλαμβάνονται η συμπτωματική περικαρδιακή συλλογή με φυσιολογικές τιμές CRP ή η ασυμπτωματική χρόνια περικαρδιακή συλλογή υγρού, η κλινική σημασία των οποίων καθώς και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση δεν είναι επί του παρόντος γνωστά.³

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Ει πιθανοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση υποτροπής ή υποτροπών περιλαμβάνουν: i) ανεπαρκή δόση ή και ανεπαρκή χρονική διάρκεια χορήγησης αντιφλεγμονωδών ή κορτικοστεροειδών, ειδικά σε περιπτώσεις που η υποκείμενη πάθηση είναι αυτοάνοσο νόσημα, ii) πρόωμη χορήγηση κορτικοστεροειδών η οποία ευθύνεται για αυξημένο πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού του ιού (DNA/RNA) και κατά συνέπεια αυξημένο ιϊκό αντιγονικό φορτίο iii) επαναλοίμωξη iv) έξαρση νόσου του κολλαγόνου.^{2,3,6} Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι και γενετικοί παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνιση υποτροπών.^{13,14} Συγκεκριμένα, έχουν

περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις μετάδοσης της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα (με αελή διεισδυτικότητα) καθώς και έτερη φυλοσύνδετη μορφή.^{14,15} Σε σχέση με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας, τα αντιγόνα που συχνότερα έχουν βρεθεί σε ασθενείς με υποτροπή είναι τα HLA B14, DRB1*01, DQB1*0202, A*02 και Cw*07.^{16,17} Επίσης, σε μία μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα η επίπτωση ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας στο συγγενικό περιβάλλον ήταν 10%.¹⁸ Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σχετικά με τη συμβολή του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας καθώς και άλλων υποψήφιων γονιδίων στην εμφάνιση υποτροπών της νόσου.¹⁸

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από τη συνεχιζόμενη έρευνα, χωρίς να έχει αποκλειστεί η συμμετοχή ενός ή περισσότερων από τους παραπάνω μηχανισμούς, σήμερα η ΙΥΠ τείνει όλο και περισσότερο να θεωρείται αυτοάνοσο νόσημα, ή τουλάχιστον ενδιάμεση κατάσταση στα δύο άκρα που καταλαμβάνονται από τη λοίμωξη και την αυτοανοσία.^{3,16,18,19} Πράγματι, στην οξεία φάση της ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας, η περικαρδιακή φλεγμονή αποδίδεται στην απευθείας προσβολή του περικαρδίου από τον υπεύθυνο μικροοργανισμό.³ Σε δεύτερο χρόνο και κατά τη φάση του ιϊκού πολλαπλασιασμού, πυροδοτούνται ανοσολογικοί μηχανισμοί με διέγερση και της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας, με συνέπεια μία κατ' αρχήν λοιμώδης νόσος να προσλαμβάνει χαρακτήρες αυτοάνοσης.^{3,7}

Ενδείξεις για τον αυτοάνοσο χαρακτήρα της ΙΥΠ παρέχονται από την παρουσία στο περικαρδιακό υγρό προφλεγμονωδών κυττοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες 6 και 8 (IL-6, IL-8) και η ιντερφερόνη γ (INF-γ) οι οποίες επισημαίνεται ότι δεν ανιχνεύονται στον ορό, γεγονός που υποδηλώνει εντοπισμένη φλεγμονώδη αντίδραση.^{3,20} Πρόσφατα, έχει εισαχθεί στην ιατρική ορολογία ο όρος αυτοφλεγμονώδη (autoinflammatory) νοσήματα, ο οποίος περιγράφει καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζουσα ορογονίτιδα χωρίς σαφές εκλυτικό αίτιο, λευκοκυττάρωση και οικογενειακή προδιάθεση (τυπικό παράδειγμα ο οικογενής μεσογειακός πυρετός).¹⁹ Ει παθήσεις αυτές συνήθως οφείλονται σε διαταραχή των μηχανισμών της φυσικής ή εγγενούς ανοσιακής απόκρισης (innate immunity) και η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) φαίνεται ότι κατέχει κεντρικό ρόλο στην εκδήλωσή τους.^{19,21} Φαίνεται ότι κάποιες υποομάδες ασθενών με ΙΥΠ πληρούν τα παραπάνω κριτήρια και σε αυτές τις περιπτώσεις η περικαρδιακή φλεγ-

μονή πιθανά εντάσσεται σε κάποιο μη διαγνωσμένο αυτοφλεγμονώδες νόσημα.¹⁹

Σε ότι αφορά στον ορό ασθενών με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ανιχνεύονται σε ποσοστό έως και 59%, πολύ υψηλότερο σε σχέση με ομάδα υγιών εθελοντών (9,8%).^{16,22} Ωστόσο, τουλάχιστον μετρίως αυξημένοι τίτλοι (>1/160) έχουν βρεθεί σε χαμηλότερο ποσοστό (15%) και κυρίως σε ασθενείς με γνωστό ρευματολογικό νόσημα.^{16,22} Η παρουσία των ANA δεν φαίνεται να έχει προγνωστικό χαρακτήρα ούτε σε ότι αφορά την επίπτωση επιπλοκών, ούτε και στη μετέπειτα εκδήλωση ρευματολογικού νοσήματος.²² Αυτοαντισώματα του τύπου ρευματοειδούς παράγοντα και αντί-Ro/SSa έχουν επίσης ανιχνευτεί στον ορό ασθενών με ΙΥΠ σε ποσοστά 4-15% και 4% περίπου αντίστοιχα.^{16,22} Ο αυτοάνοσος χαρακτήρας της ΙΥΠ ενισχύεται ακόμη περισσότερο από την καλή ανταπόκριση που παρατηρείται μετά από χορήγηση αντιφλεγμονωδών ή/και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, καθώς και από την εκδήλωση κατά τη διαχρονική παρακολούθηση αυτών των ασθενών νοσημάτων με τεκμηριωμένη αυτοάνοση αιτιολογία, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το σύνδρομο Sjogren.¹⁶

Βάσει των παραπάνω παρατηρήσεων συμπεραίνεται ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι στην παθογένεια της ΙΥΠ έχει κεντρικό ρόλο το ανοσοποιητικό σύστημα χωρίς ωστόσο, επί του παρόντος τουλάχιστον, να υπάρχουν οι απαιτούμενες αποδείξεις.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Όπως και στις περιπτώσεις οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας, αντίστοιχα και στην ΙΥΠ επιβάλλεται περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας μέχρι και την πλήρη υποχώρηση του θωρακικού άλγους.^{2,4,23} Η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), την κολχικίνη, τα κορτικοστεροειδή, και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.^{2,3,23} Τέλος, θα πρέπει σε εξαιρετικά ανθεκτικές περιπτώσεις να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο περικαρδιεκτομής.²

NSAIDs

Τα πρωτόκολλα χορήγησης των NSAIDs δεν διαφοροποιούνται ουσιαστικά από εκείνα που εφαρμόζονται στην οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα. Και στην ΙΥΠ τα NSAIDs, σε υψηλές δόσεις, αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Συνηθέστερα χορηγούνται ασπιρίνη σε δόση 2-4gr ημερησίως ανά 4-

ώρες, ιβουπροφένη 1,2-3,2gr ημερησίως ανά 6-8 ώρες και ινδομεθακίνη 75-225mg ανά 6-8ώρες με παρόμοια αποτελεσματικότητα σχετικά με την ύφεση του πόνου και την καταστολή της φλεγμονής, που επιτυγχάνονται σε ποσοστό 85-90%.^{2,4,8}

Επισημαίνεται ότι τα NSAIDs δεν έχουν καμία επίδραση στην πρόληψη περαιτέρω υποτροπών, ή άλλων επιπλοκών, όπως ο καρδιακός επιπωματισμός και η συμπιεστική περικαρδίτιδα.⁴ Στις περιπτώσεις που δεν επιτυγχάνεται ύφεση του θωρακικού άλγους εντός 2 εβδομάδων, μπορεί να χορηγηθεί κάποιο άλλο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες, αν και σήμερα όπως θα αναφερθεί παρακάτω υπάρχουν αρκετές εναλλακτικές στρατηγικές.⁴ Επίσης, δεδομένης της υψηλής αποτελεσματικότητας των NSAIDs, εάν δεν επιτευχθεί ύφεση των συμπτωμάτων μετά από 1 εβδομάδα θεραπείας στις συνιστώμενες δόσεις, θα πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο ειδικής αιτιολογίας της νόσου.⁵

Από τα προαναφερθέντα αντιφλεγμονώδη, η ιβουπροφένη χρησιμοποιείται συχνότερα λόγω του χαμηλότερου ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών, της ευνοϊκής της επίδρασης στη στεφανιαία ροή και το μεγάλο εύρος των συνιστώμενων δόσεων του φαρμάκου.^{2,4} Η ινδομεθακίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο λόγω της αρνητικής της επίδρασης στη στεφανιαία ροή.²⁴ Από ορισμένους ειδικούς, σε περιπτώσεις έντονου θωρακικού άλγους προτείνεται αρχικά ενδοφλέβια χορήγηση ketorolac (NSAID παράγοντας δομικά παρόμοιος προς την ινδομεθακίνη) σε δόση 30mg ανά βωρο για σύντομο χρονικό διάστημα, και κατόπιν αντικατάσταση του με ένα NSAID χορηγούμενο από το στόμα.²³

Σε ότι αφορά στη διάρκεια της θεραπείας, σε περιπτώσεις υποτροπών, πρακτικά δεν υπάρχουν σχετικές οδηγίες βασισμένες σε ιατρικές αποδείξεις. Η διάρκεια χορήγησης μπορεί να κυμανθεί από ημέρες έως εβδομάδες (πιθανά με προοδευτική μείωση της δόσης του NSAIDs) ανάλογα με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας και την ανταπόκριση στην αγωγή.² Στη μελέτη CORE (όπου συγχρηγήθηκε κολχικίνη) η χρονική διάρκεια χορήγησης ασπιρίνης σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΙΥΠ ήταν 800mg ημερησίως κάθε 6 ή 8 ώρες για 7-10 ημέρες με προοδευτική μείωση της δόσης τις επόμενες 2-3 εβδομάδες.¹² Σε κάθε περίπτωση, η χορήγηση δεν θα πρέπει να διακόπτεται πριν την πλήρη ύφεση του πόνου, την επάνοδο των φλεγμονωδών δεικτών (TKE-CRP) στις φυσιολογικές τιμές και πιθανά πριν την πλήρη απορρόφηση του περικαρδιακού υγρού.^{2,23}

Τέλος, δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι με τα NSAIDs απαιτείται συγχορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων για γαστροπροστασία.² Επίσης, σε ασθενείς που για κάποιο λόγο λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά προτείνεται η χορήγηση είτε ιβουπροφένης είτε νιμεσουλίδης που θεωρούνται ασφαλέστερα φάρμακα, ή κορτικοστεροειδών σε χαμηλές δόσεις.¹⁰

Κολχικίνη

Ήδη από το 1987 υπήρχαν ενδείξεις ότι η κολχικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη των υποτροπών της οξείας περικαρδίτιδας.²⁵ Ωστόσο, η πρώτη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κολχικίνης πραγματοποιήθηκε το 2005 (CORE).¹² Στη συγκεκριμένη μελέτη 84 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο υποτροπής τυχαιοποιήθηκαν είτε σε χορήγηση ασπιρίνης σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρωτόκολλα χορήγησης, είτε σε χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης με κολχικίνη. Όπου υπήρχε αντένδειξη στη χορήγηση ασπιρίνης χορηγήθηκε πρεδνιζόνη 1,0–1,5 mg/kg ημερησίως με προοδευτική μείωση κατόπιν. Η κολχικίνη χορηγήθηκε σε δόση φόρτισης 2gr (1gr x 2) την πρώτη ημέρα και κατόπιν 1mg (0,5mg x 2) για 6 μήνες. Στη παραπάνω μελέτη και σε χρόνο μέσης παρακολούθησης 6 μηνών η κολχικίνη υποδιπλασίασε την εμφάνιση υποτροπών (24,0% έναντι 50,6%, $p=0,02$) καθώς και τα ποσοστά επιμονής του θωρακικού άλγους μετά από 72 ώρες χορήγηση (10% έναντι 31%, $p=0,03$), χωρίς εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2004 και κατά συνέπεια πριν από τη δημοσίευση τις μελέτης CORE, με βάση την υπάρχουσα εμπειρία και των αποτελεσμάτων σχετικών μη τυχαιοποιημένων μελετών, η κολχικίνη έλαβε ένδειξη κατηγορίας I με επίπεδο τεκμηρίωσης B για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.^{2,26} Το προτεινόμενο σχήμα στις σχετικές οδηγίες είναι 2mg ημερησίως για 1-2 ημέρες και κατόπιν 1mg ημερησίως χωρίς να γίνεται αναφορά σε διάρκεια θεραπείας.² Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης CORE, εφόσον πρόκειται για πρώτη υποτροπή, η κολχικίνη θα πρέπει να χορηγείται για 6 μήνες. Σε επανειλημμένες υποτροπές ωστόσο, ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση του φαρμάκου για 12-24 μήνες μετά την τελευταία υποτροπή και κατόπιν προοδευτική διακοπή.^{10,26,27}

Σε ότι αφορά στην ασφάλεια της κολχικίνης,

όπως προαναφέρθηκε, στη μελέτη CORE δεν καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.¹² Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η διάρροια για την οποία απαιτήθηκε διακοπή του φαρμάκου στο 7% των περιπτώσεων.¹² Άλλη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της κολχικίνης είναι η μέτρια αύξηση των τρανσαμινασών σε ποσοστό 7%.⁶ Να ληφθεί υπόψη ότι από τη μελέτη CORE αποκλείστηκαν ασθενείς με κρεατινίνη ορού >2,5mg/dl, αύξηση τρανσαμινασών >1,5 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και γνωστή μυοπάθεια ή αυξημένη κινάση της κρεατίνης (CPK).¹² Δόση φόρτισης 1mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 0,5mg επιφυλάσσεται στους ασθενείς με σωματικό βάρος <70kg και σε ασθενείς ηλικίας >70ετών.^{12,28} Η κολχικίνη αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min.²⁸ Σε τιμές κάθαρσης 35-49 ml/min η συνιστώμενη δόση είναι 0,5-0,6mg ημερησίως και σε τιμές 10-34ml/min η συνιστώμενη δόση είναι 0,5-0,6mg κάθε 2-3 ημέρες.²⁸ Υπενθυμίζεται ότι η κολχικίνη είναι αντιμυϊωτικό φάρμακο και κατά συνέπεια αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη.² Εντούτοις, σε ασθενείς με οικογενή μεσογειακό πυρετό, η κολχικίνη ακόμη και σε παρατεταμένη χορήγηση, δεν είχε δυσμενείς επιπτώσεις στη ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα, έκβαση της κύησης και εμβρυική ή μετέπειτα ανάπτυξη.^{28,29}

Κορτικοστεροειδή

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση των κορτικοστεροειδών επιφυλάσσεται σε ασθενείς με επηρεασμένη γενική κατάσταση, σε περιπτώσεις αποτυχίας των NSAIDs, και σε συχνές, δυσχερώς ελεγχόμενες υποτροπές (ένδειξη κατηγορίας Πα με επίπεδο τεκμηρίωσης C).² Η συνιστώμενη δόση στις παραπάνω οδηγίες 1-1,5mg πρεδνιζόνης για τουλάχιστον 1 μήνα.² Ακολουθεί προοδευτική μείωση της δόσης με στόχο τη διακοπή μετά από 3 μήνες (συνολικά προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 4 μήνες περίπου).² Κάθε μείωση της δόσης θα πρέπει να επιχειρείται με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και η CRP εντός φυσιολογικών ορίων.¹⁰ Σε περίπτωση επανεμφάνισης των συμπτωμάτων συνιστάται αύξηση της δόσης στην ελάχιστη αποτελεσματική για 3 εβδομάδες και κατόπιν εκ νέου προοδευτική μείωση για 3 μήνες.² Στην τελευταία περίπτωση, προς το τέλος του πρωτοκόλλου μείωσης συνιστάται προσθήκη ενός NSAID ή κολχικίνης.² Ωστόσο, υπάρχει και η άποψη ειδικών από κέντρα αναφοράς, ότι σε επανεμφά-

νιση των συμπτωμάτων η αύξηση της δόσης των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο και να επιχειρείται έλεγχος των συμπτωμάτων με προσθήκη ενός NSAID.^{3,10,11,30} Η κρίσιμη δόση για εμφάνιση υποτροπών κατά τη διαδικασία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών φαίνεται ότι είναι τα 25mg πρεδνιζόνης.¹¹

Επισημαίνεται ότι, στις δύο τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες COPE και CORE όπου ελέγχθηκαν η αποτελεσματικότητα της κολχικίνης στην πρόληψη υποτροπής πρώτου επεισοδίου περικαρδίτιδας στην πρώτη και στην εμφάνιση νέας (μετά την πρώτη) υποτροπή στη δεύτερη, η χορήγηση κορτικοστεροειδών αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας υποτροπής (με λόγο πιθανοτήτων-OR- 4,3, p=0,024, και 2,89, p=0,04 αντίστοιχα).^{12,31} Παρομοίως, σε πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, η προηγηθείσα χορήγηση κορτικοστεροειδών αναδείχθηκε ανεξάρτητος παράγοντας υποτροπής της νόσου μετά από χορήγηση κολχικίνης (OR 6,68) ελαττώνοντας κατά συνέπεια την αποτελεσματικότητα της τελευταίας.²⁷ Κοινό λάθος που συχνά καθιστά αναποτελεσματική τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι η χορήγηση πολύ χαμηλών δόσεων και η ταχεία μείωση (tapering) της δόσης του φαρμάκου.²

Σχετικά πάντοτε με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, προκαλεί εντύπωση η σύσταση των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών, σχετικών με τις νόσους του περικαρδίου, για χορήγηση τόσο υψηλών δόσεων πρεδνιζόνης (1-1,5mg/κιλό), σε αντίθεση με αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως οι νόσοι του κολλαγόνου, που κατά τεκμήριο ελέγχονται με σαφώς χαμηλότερες δόσεις (0,1-0,5mg/κιλό).³²

Επιπρόσθετα, προβληματίζει το γεγονός ότι η δόση της πρεδνιζόνης που προτείνεται στις παραπάνω οδηγίες ουσιαστικά προκύπτει από αναδρομικά αποτελέσματα ενός κέντρου σε 12 μόνο ασθενείς.³³ Το σημαντικό θέμα της βέλτιστης θεραπευτικής δόσης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ΙΥΠ επανεξετάστηκε σε πρόσφατη μελέτη όπου συγκρίθηκαν αναδρομικά οι υψηλές με τις χαμηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών.³⁴ Στη σχετική μελέτη εντάχθηκαν 100 ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (ιδιοπαθή, αυτοάνοσο -συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου μετά περικαρδιεκτομή και υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα στα πλαίσια νόσων του συνδετικού ιστού). Από αυτούς, σε 49 χορηγήθηκε σχετικά χαμηλή δόση πρεδνιζόνης (0,2-0,5 mg/κιλό/ημερησίως) και στους υπόλοιπους υψηλή δόση (1mg/κιλό/ημερησίως). Η αρχική δόση διατηρήθηκε για 1 μήνα και κατόπιν μειώθηκε σταδιακά βάσει

προκαθορισμένου πρωτοκόλλου που παρατίθεται στον πίνακα 1. Στην παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε, παραδόξως, ότι το ποσοστό των υποτροπών ήταν περίπου διπλάσιο στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση (64,7 έναντι 32,6%, p=0,002) ενώ, όπως αναμενόταν, υψηλότερα ήταν επίσης και τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών στους ίδιους ασθενείς (23,5% έναντι 2%, p=0,002). Με βάση τη σημαντική αυτή παρατήρηση, η πρακτική χορήγησης υψηλών δόσεων πρεδνιζόνης σε αντίστοιχες περιπτώσεις θα πρέπει να αναθεωρηθεί, ή σε κάθε περίπτωση εν αναμονή περισσότερων δεδομένων, η επιλογή χαμηλότερων δόσεων θα πρέπει να θεωρείται σαν δόκιμη εναλλακτική λύση.³² Τέλος, εφόσον επιλέγεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών, το ενδεχόμενο φαρμακευτικής πρόληψης της οστεοπόρωσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.³

Άλλα ανοσοκατασταλικά φάρμακα

Ει σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2004 συνιστούν τη προσθήκη αζαθιοπρίνης 75-100mg (ή 2-3 mg/κιλό ημερησίως) ή κυκλοφωσφαμίδης σε ανθεκτικές στα κορτικοστεροειδή περιπτώσεις. Εντούτοις και σε αυτή την περίπτωση η σύσταση προκύπτει από περιορισμένο αριθμό παρατηρήσεων (5 περιπτώσεις για την αζαθιοπρίνη και μόλις 1 περίπτωση (!) για την κυκλοφωσφαμίδα).³⁵ Επίσης, πωχά δεδομένα αφορούν στη χορήγηση μεθοτρεξάτης και κυκλοσπορίνης.³⁵ Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη δημοσίευση αναφέρεται έλεγχος των υποτροπών σε 3 παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτική υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, μετά από χορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα 1β της ιντερλευκίνης anakinra.³⁶

Συμπερασματικά, τα δεδομένα από τη χορήγηση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι ανεπαρκή. Η χορήγηση τους θα πρέπει να επιφυλάσσεται σε σπάνιες ιδιαίτερα ανθεκτικές περιπτώσεις. Συνιστάται η επιλογή των φθηνότερων και λιγότερο τοξι-

Πίνακας 1. Προτεινόμενος ρυθμός μείωσης της χορηγούμενης δόσης πρεδνιζόνης σε συνάρτηση με την αρχικά χορηγηθείσα δόση.³⁴

Ημερήσια δόση πρεδνιζόνης (mg)	Ρυθμός μείωσης (tapering)
>50	10 mg κάθε 1-2 εβδομάδες
25-50	5-10 mg κάθε 1-2 εβδομάδες
15-25	2,5 mg κάθε 2-4 εβδομάδες
<15	1,25-2,5 mg κάθε 2-6 εβδομάδες

κών φαρμάκων, όπως η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη και πάντα με τη συγκατάθεση των ασθενών.³⁵

Συνδυασμοί φαρμάκων

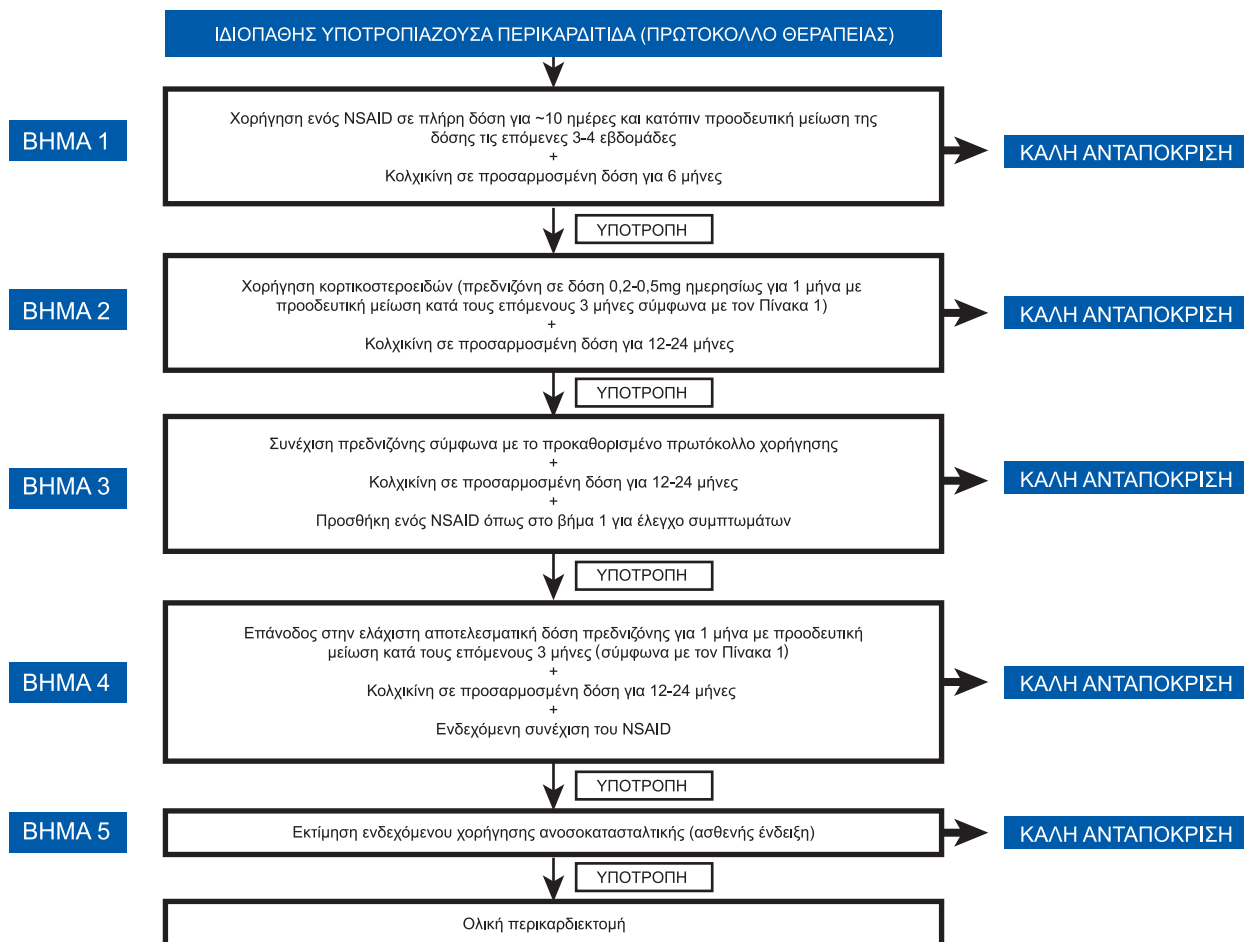
Από όσα προαναφέρθηκαν διαφαίνεται ότι η θεραπεία της ΙΥΠ, ειδικά στις ανθεκτικές της μορφές με δυσχερή έλεγχο του πόνου και συχνές υποτροπές, η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμάκων.^{3,10} Στην Εικόνα 1 προτείνεται ένας θεραπευτικός αλγόριθμος της ΙΥΠ, βασισμένος στη σύγχρονη γνώση όπως αυτή προκύπτει από την εφαρμογή της ιατρικής βάσει αποδείξεων (evidence based medicine).

Στο συνδυασμό θα πρέπει να περιλαμβάνονται δύο ή τρία φάρμακα και συγκεκριμένα ένα NSAID στις συνιστώμενες δόσεις, κολχικίνη και σπανιότερα, εφόσον κρίνεται αναγκαίο, κορτικοστεροειδή, πιθανότατα σε χαμηλό δοσολογικό σχήμα με προοδευτική μείωση της δόσης.¹¹ Η προσφυγή σε ανοσο-

κατασταλικά φάρμακα επιφυλάσσεται στις ανθεκτικότερες των περιπτώσεων χωρίς ωστόσο να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητά τους, τουλάχιστον επί του παρόντος.¹¹ Επίσης, στην πορεία της θεραπείας, πάντα θα πρέπει να ελέγχεται η συμμόρφωση του ασθενούς στις ιατρικές οδηγίες. Η υπομονή του θεράποντος ιατρού και του ασθενούς σε συνδυασμό με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή φαίνεται ότι αποτελούν το ‘κλειδί’ για την επιτυχημένη αντιμετώπιση της νόσου.¹¹

Περικαρδιεκτομή

Η περικαρδιεκτομή επιφυλάσσεται μόνο σε συχνές, έντονα συμπτωματικές υποτροπές και ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή (ένδειξη κατηγορίας Πα με επίπεδο τεκμηρίωσης Β).² Προηγουμένως, θα πρέπει να έχουν διακοπεί για αρκετές εβδομάδες τα κορτικοστεροειδή.² Άλλες πιθανές ενδείξεις είναι οι πολλαπλές υποτροπές με συνοδό καρδιακό επιπω-



Εικόνα 1. Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας βασισμένος στην ιατρική βάσει ενδείξεων (NSAID=μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα).

ματισμό και μείζονες επιπλοκές από τη φαρμακευτική αγωγή.¹¹

Δυστυχώς, ακόμη και η περικαρδιεκτομή αποβαίνει ενίοτε αναποτελεσματική. Σε μία σειρά ασθενών, μόνο 2 από τους 9 που υποβλήθηκαν σε περικαρδιεκτομή είχαν ύφεση των συμπτωμάτων.³⁷ Ωστόσο, η αποτυχία ελέγχου των συμπτωμάτων στις παραπάνω περιπτώσεις πιθανότατα οφείλεται σε ατελή περικαρδιεκτομή.^{1,2} Πράγματι, στις περιπτώσεις που πραγματοποιείται πλήρης αφαίρεση του περικαρδίου τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα.^{38,39}

Πρόγνωση ΙΥΠ

Κατ' αρχήν, η μόνη παράμετρος που έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μετά από οξύ επεισόδιο ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας είναι η χορήγηση κορτικοστεροειδών.⁵ Πιθανά τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την επίπτωση υποτροπών μέσω αύξησης του ιϊκού αντιγονικού φορτίου (προκαλώντας αύξηση του ιϊκού πολλαπλασιασμού με παράλληλη μείωση της κάθαρσης του ιού).^{2,5}

Σε ότι αφορά αυτή καθαυτή την ΙΥΠ, σε αντίθεση με την αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, η μακροχρόνια πρόγνωση είναι καλή.^{3,9,40} Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση συμπεριλήφθηκαν 8 κλινικές σειρές και συνολικά 230 ασθενείς με ΙΥΠ.⁴⁰ Σε μέση περίοδο παρακολούθησης 61 μηνών καρδιακός επιπωματισμός καταγράφηκε στο 3,5% των περιπτώσεων, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση συμπιεστικής περικαρδίτιδας ή δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Μεμονωμένα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια των υποτροπών, ήταν χωρίς κλινική σημασία.

Σε μία άλλη ανασκόπηση των κυριότερων κλινικών σειρών ιδιοπαθούς υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας το ποσοστό επιπωματισμού ήταν 1,7% και της συμπιεστικής περικαρδίτιδας 0,3% (ακόμη χαμηλότερο και από εκείνο της οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας που είναι ~1%).¹¹ Συμπεραίνεται ότι η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα είναι καλή και είναι σημαντικό οι πάσχοντες να ενημερώνονται για τη καλοήγη φύση της νόσου και να καθησυχάζονται.

Συμπεράσματα

Η ΙΥΠ, μία μυστηριώδης μέχρις και το πρόσφατο παρελθόν πάθηση, αρχίζει να βρίσκει απαντήσεις στις ημέρες μας, σε ότι αφορά στους παθογενετι-

κούς μηχανισμούς και στη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Η κλινική έρευνα σε συνδυασμό με τη συμβολή της τεχνολογίας και κυρίως της μοριακής βιολογίας, αποτελούν το μίτο της Αριάδνης που αναμένεται ότι στο ορατό μέλλον θα οδηγήσει στην πλήρη αποκωδικοποίηση και έλεγχο της νόσου.

Η ανάγκη για χάραξη νέων κατευθυντήριων οδηγιών στις οποίες θα ενσωματωθούν τα νεώτερα δεδομένα που αφορούν στην ορθολογική αντιμετώπιση των νόσων του περικαρδίου, συμπεριλαμβανομένης της ΙΥΠ, είναι επιτακτική.

Βιβλιογραφία

1. Shabetai R. Recurrent pericarditis: recent advances and remaining questions. *Circulation*. 2005; 112: 1921-1923.
2. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25: 587-610.
3. Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, et al. Recurrent pericarditis: Infectious or autoimmune? *Autoimmun Rev*. 2008; 8: 44-47.
4. Lange R, Hills L. Acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2195-2202.
5. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation*. 2007; 115: 2739-2744.
6. Maisch B. Recurrent pericarditis: mysterious or not so mysterious? *Eur Heart J*. 2005; 26: 631-633.
7. Spodick DH. Recurrent and incessant pericarditis. In: Spodick DH, editor. *The pericardium. A comprehensive textbook*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1997.
8. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart*. 2004; 90: 1364-1368.
9. Brucato A, Brambilla A, Moreo A, et al. Long-term outcomes in difficult-to-treat patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 267-271.
10. Brucato A, Brambilla, Adler Y, Spodick DH, Canesi B. Therapy for recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24: 45-50.
11. Imazio M, Cecchi E, Correndo L, D'Oulx EA, Doronzo B, Trincherio R. Treatment of refractory recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007; 8: 748-753.
12. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1987-1991.
13. Fowler NO, Harbin AD. Recurrent acute pericarditis: follow-up study of 31 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7: 300-305.
14. De Line JM, Cable DG. Clustering of recurrent pericarditis with effusion and constriction in a family. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 39-43.
15. Erdol C, Erdol H, Celik S, et al. Idiopathic chronic pericarditis associated with ocular hypertension: probably an unknown combination. *Int J Cardiol*. 2003; 87: 293-295.
16. Brucato A, Shiner Y, Brambilla G, et al. Idiopathic recur-

- rent acute pericarditis: familial Mediterranean fever mutations and disease evolution in a large cohort of Caucasian patients. *Lupus*. 2005; 14: 670-674.
17. A. Karavidas, G. Lazaros, M. Spiropoulou-Vlachou, et al. Association of relapsing pericarditis with the major histocompatibility complex in Greece. *Eur Heart J*. 2008; 29 (Abstract Supplement): 435.
 18. Brucato A, Brambilla G. Recurrent idiopathic pericarditis: familial occurrence. *Int J Cardiol*. 2005; 102: 529.
 19. Brucato A, Imazio M, Spodick D, Adler Y. Pathogenetic mechanisms, new drugs, and old problems in idiopathic recurrent pericarditis: Comment on the article by Picco et al. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2543.
 20. Pankuweit S, Wadlich A, Meyer E, et al. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz*. 2000; 25: 748-754.
 21. Sidiropoulos PI, Goulielmos G, Voloudakis GK, Petraki E, Boumpas DT. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1382-1389.
 22. Imazio M, Brucato A, Doria A, et al. Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: Prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol*. 2009; 136: 289-293.
 23. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006; 113: 1622-1632.
 24. Schifferdecker B, Spodick DH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pericarditis. *Cardiol Rev*. 2003; 11: 211-217.
 25. Rodriguez de la Serna A, Guindo J, Marti V, et al. Colchicine for recurrent pericarditis [letter]. *Lancet*. 1987; ii: 1517.
 26. Adler Y, Finkelstein Y, Guinto J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis: a decade of experience. *Circulation*. 1998; 97: 2183-2185.
 27. Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH, et al. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur Heart J*. 2005; 26: 723-727.
 28. Imazio M, Brucato A, Trinchero R, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J*. 2009; 30: 532-539.
 29. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 916-919.
 30. Imazio M, Brucato A, Trinchero R, Spodick D, Shabetai R, Adler Y. Corticosteroid therapy for pericarditis: a double-edged sword. *Nat Clin Pract Cardiovasc*. 2008; 5: 118-119.
 31. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis. Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) Trial. *Circulation*. 2005; 112: 2012-2016.
 32. Shabetai R. Corticosteroids for recurrent pericarditis on the road to evidence-based medicine. *Circulation*. 2008; 118: 612-613.
 33. Marcolongo R, Russo R, Laveder F, Noventa F, Agostini C. Immunosuppressive therapy prevents recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1276-1279.
 34. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008; 118: 667-671.
 35. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH. Recurrent pericarditis: therapy of refractory cases. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2600-2601.
 36. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1b receptor antagonist (anakinra). An unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 264-268.
 37. Fowler N, Harbin A 3rd. Recurrent acute pericarditis: follow-up study of 31 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7: 300-305.
 38. Tuna IC, Danielson GK. Surgical management of pericardial diseases *Cardiol Clin*. 1990; 8: 683-696.
 39. DeValeria PA, Baumgartner W, Casale A. Current indications, risks and outcome after pericardiectomy. *Ann Thorac Surg*. 1991; 52: 219-224.
 40. Imazio M, Brucato A, Adler Y. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1026-1028.