

## Γράμμα του Προέδρου της ΕΚΕ

### Επίκαιρα Θέματα του 2007

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Κ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ

2η Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα



**Τ**ο έτος που πέρασε κατέγραψε σημαντικές στιγμές στην Καρδιολογία όμως άφησε και σημαντικές υποθήκες για το επόμενο. Η όψιμη θρόμβωση των επικεκαλυμμένων stents αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα. Παρά το γεγονός ότι εμφανίζεται σε μικρό ποσοστό που δεν ξεπερνά το 1% αποτελεί επείγουσα κατάσταση που οδηγεί συνήθως σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Στα επόμενα χρόνια αναμένεται η δημοσίευση νέων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών και μετα-αναλύσεων που θα προσδιορίζουν τις ακριβείς επιπτώσεις της θεραπείας με τις επικεκαλυμμένες ενδοπροθέσεις. Επιπλέον αναμένεται η τελειοποίηση της τεχνικής κατασκευής τους και η ανάπτυξη και εφαρμογή καινούργιων προθέσεων με βιοαπορροφήσιμα πολυμερή. Έως τότε, συνιστάται να επιχειρείται η αγγειοπλαστική, όπου απαραίτητως χρειάζεται, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες. Η διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής, με στοχευμένη χρησιμοποίηση των επικεκαλυμμένων ενδοπροθέσεων και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, με προσεκτική διακοπή κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις, αποτελούν τα βασικά μέσα προφύλαξης από την όψιμη θρόμβωση των ενδοπροθέσεων και τις τυχόν δραματικές επιπτώσεις της.<sup>1-5</sup>

Στο θέμα της κολπικής μαρμαρυγής οι εξελίξεις στις νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες παρ' όλες τις κτηθείσες γνώσεις παθοφυσιολογίας δεν κατέστη δυνατόν να επιλύσουν το πρόβλημα. Η αρρυθμία αυτή συνεχίζει να αποτελεί την συχνότερη αιτία νοσηρότητας των αρρυθμιολογικών ασθενών. Μετά από μελέτη διαφόρων πειραματικών μοντέλων κολπικής μαρμαρυγής, έχει βρεθεί ότι η αρρυθμία σχετίζεται με ελάττωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και της ανερέθιστης περιόδου των κολπι-

κών μυοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία συγκεκριμένων ιοντικών ρευμάτων. Τα ιοντικά αυτά ρεύματα αποτελούν πιθανούς στόχους στη θεραπευτική αντιμετώπιση της αρρυθμίας. Συγκεκριμένα, με την αναστολή των ρευμάτων  $\text{Na}^+$  επιτυγχάνεται η παράταση του μήκους κύματος της αρρυθμίας, ενώ με την αναστολή του ρεύματος  $\text{K}^+$  επιτυγχάνεται η παράταση των δυναμικών ενέργειας σε ανθρώπινα κολπικά μυοκύτταρα προκαλώντας δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αναστολείς ιοντικών ρευμάτων βρίσκονται σε φάση πειραματικών ή κλινικών μελετών ενώ άλλες αναμένεται ότι θα βελτιώσουν τη δυνατότητα φαρμακευτικής πρόληψης και θεραπείας της κολπικής μαρμαρυγής. Πέραν από τις ουσίες που δρουν ανασταλτικά στους ιοντικούς διαύλους, υπάρχουν και φαρμακευτικές ουσίες που δεν δρουν άμεσα στα ιοντικά ρεύματα. Τέτοιες ουσίες είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά φάρμακα, ουσίες με δράση σε χασματικές συνδέσεις, αντινωτικές ουσίες, καθώς επίσης φάρμακα που αυξάνουν την έκφραση των πρωτεϊνών του θερμικού shock. Αρκετές ακόμα ουσίες βρίσκονται σε πρώιμη φάση μελέτης, όπως οι αναστολείς της ανταλλαγής  $\text{Na}/\text{Ca}$ , οι αναστολείς τασεοϋποδοχέων, οι αναστολείς ανταλλαγής  $\text{Na}/\text{H}$  καθώς και οι αναστολείς υποδοχέων σεροτονίνης. Τέλος, η κατανόηση των μηχανισμών παθογένειας της κολπικής μαρμαρυγής σε συνδυασμό με τη βελτίωση της στρατηγικής σχεδιασμού και ανάπτυξης αντιαρρυθμικών φαρμάκων αναμένεται να βελτιώσουν σημαντικά τις δυνατότητες φαρμακολογικής αντιμε-

τώπισης της συχνής και επίμονης αυτής αρρυθμίας.<sup>6-11</sup>

Εξαιρετικό επίσης ενδιαφέρον έχει το θέμα των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων για την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Την τελευταία δεκαετία, υπάρχει ένα έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τις θεραπευτικές δυνατότητες της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στο μυοκάρδιο. Τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών έδειξαν ότι η κυτταρική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας κυρίως σε ασθενείς με προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου. Νεότερες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η ενδοστεφανιαία χορήγηση αυτόλογων αρχέγονων γεννητικών κυττάρων είναι ασφαλής και οδηγεί σε μείωση της επίπτωσης του θανάτου, του εμφράγματος μυοκαρδίου, της ανάγκης επαναγγείωσης και της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου, βελτίωση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής καθώς και σε κλινική και αιμοδυναμική βελτίωση σε ασθενείς τελικού σταδίου που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Παράλληλα, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η αναγέννηση του μυοκαρδίου επιτυγχάνεται όχι τόσο με τη διαφοροποίηση των μεταμοσχευθέντων κυττάρων σε μυοκαρδιακά αλλά κυρίως με την αγγειακή διαφοροποίησή τους και την παρακρινική τους δράση που επάγουν τη νεοαγγειογένεση και την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Η καθιερωμένη άποψη ότι η καρδιά είναι ένα τελικά διαφοροποιημένο όργανο έχει αρχίσει να αναθεωρείται, καθώς είναι πλέον γνωστό ότι το μυοκάρδιο διαθέτει αρχέγονα κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν. Όμως, πέραν από τη μεταμόσχευση κυττάρων, νεότερες ερευνητικές προσπάθειες εστιάζουν επιπλέον και στην ενίσχυση των υφιστάμενων μηχανισμών «επιδιόρθωσης» του μυοκαρδίου με τη χρήση αυξητικών παραγόντων. Εναλλακτικές πηγές αρχέγονων κυττάρων, όπως τα εμβρυϊκά κύτταρα του πλακούντα και νεότερες τεχνικές, όπως η συνδυασμένη μεταμόσχευση περισσότερων του ενός τύπων κυττάρων, βρίσκονται υπό μελέτη. Επίσης, νέες μελέτες προσπαθούν να ρίξουν φως στους παράγοντες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη μετανάστευση και εγκατάσταση των αρχέγονων κυττάρων μετά τη μεταμόσχευσή τους, όπως ο αυξητικός παράγων IGF-1 (insulin-like growth factor-1). Με την τομογραφία μαγνητικού συντονισμού που είναι μια ακριβής τεχνική για την καθοδήγηση της χορήγησης των αρχέγονων κυττάρων, την παρακολούθηση της εγκατάστασης και επιβίωσής τους και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους στη γεωμετρία και τη

λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, αναμένεται να υπάρξει καλλίτερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Εν τούτοις, παρά τον αρχικό ενθουσιασμό και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των έως τώρα μελετών, υπάρχουν ακόμα αρκετά παθοφυσιολογικά προβλήματα που πρέπει να επιλυθούν μέχρις ότου η τεχνική της μεταμόσχευσης αρχέγονων γεννητικών κυττάρων εφαρμοσθεί στην κλινική πράξη.<sup>12-17</sup>

Τέλος στο θέμα της διαδεσμικής αντικαταστάσεως των βαλβίδων η πρόοδος συνεχίζεται. Τα νέα είναι ενθαρρυντικά ιδιαίτερα για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, προκειμένου να υποβληθούν σε εγχείρηση. Σήμερα υπάρχουν στον ορίζοντα εξελισσόμενες τεχνικές και συσκευές που υπόσχονται να προσφέρουν μία νέα προσέγγιση στη διόρθωση των βαλβιδικών βλαβών. Πολλές συσκευές επί του παρόντος δοκιμάζονται σε μελέτες αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής τους, ενώ ταυτόχρονα πολλές νεότερες συσκευές αναπτύσσονται τάχιστα. Τα αποτελέσματα στις μηνοειδείς βαλβίδες φαίνεται να είναι γενικά καλύτερα από αυτά των κολποκοιλιακών με συνέπεια η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας να βρίσκεται σε πρώτη προτεραιότητα.<sup>18-21</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Gregg W. Stone, Jeffrey W. Moses, Stephen G. Ellis, et al: Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
2. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al: Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-1039.
3. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al: Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
4. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, et al: for the BASKET Investigators Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis *Lancet* 2007; 370: 1552-1559.
5. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, et al: PROGRESS-AMS (Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007; 369: 1869-1875.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al: Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 986-992.
7. Goette A, Bukowska A, Lendeckel U: Nonion channel blockers as antiarrhythmic drugs (reversal or structural remodeling). *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 219-224.
8. Savelieva I, Camm J: Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007; 154: 403-406.

9. Shiroshita-Takesita A, Brundel BJ, Burstein B, et al: Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovas Res* 2007; 74: 75-84. *Circulation* 2006; 114: 1455-1461.
10. Wakisaka O, Takahashi N, Shinohara T, et al: Hyperthermia treatment prevents angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation via induction of heat shock protein 72. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43: 616-626.
11. Voigt N, Freidrich A, Bock M, et al: Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated IK<sub>ACh</sub> channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 426-437.
12. Patel AN, Genovese JA: Stem cell therapy for the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 464-470.
13. Dimmeler S: Viewpoint: stem cells in cardiology. *Circulation* 2006; 113: f69-70.
14. Jolicoeur EM, Granger CB, Fakunding JL, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Cell Therapy Working Group Members. Bringing cardiovascular cell-based therapy to clinical application: perspectives based on a National Heart, Lung, and Blood Institute Cell Therapy Working Group meeting. *Am Heart J* 2007; 153: 732-742.
15. Sherman W, Cho C, Martens TP: Burning questions in heart failure management: why do surgeons and interventional cardiologists talk of regenerative cell therapy? *Heart Fail Clin* 2007; 3: 245-252.
16. Erbs S, Linke A, Schachinger V, et al: Restoration of microvascular function in the infarct-related artery by intracoronary transplantation of bone marrow progenitor cells in patients with acute myocardial infarction: the Doppler Substudy of the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial. *Circulation* 2007; 116: 366-374.
17. Ye Y, Bogaert J: Cell therapy in myocardial infarction: emphasis on the role of MRI. *Eur Radiol* 2007 (In press).
18. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268.
19. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al: Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007; 116: 755-763.
20. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, et al: Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006; 114: 591-596.
21. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al: Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1214-1223.